



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 585**

51 Int. Cl.:  
**C07C 213/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05716591 .2**

96 Fecha de presentación : **21.01.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1756037**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.02.2007**

54 Título: **Derivados de aminoalcoholes y su actividad como inhibidores de la renina.**

30 Prioridad: **23.01.2004 CH 9604/04**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**27.04.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**27.04.2011**

73 Titular/es: **NOVARTIS AG.**  
**Lichtstrasse 35**  
**4056 Basel, CH**

72 Inventor/es: **Herold, Peter;**  
**Stutz, Stefan;**  
**Stojanovic, Aleksandar;**  
**Tschinke, Vincenzo;**  
**Marti, Christiane y**  
**Quirnbach, Michael**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

**ES 2 357 585 T3**

**Aviso:** En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

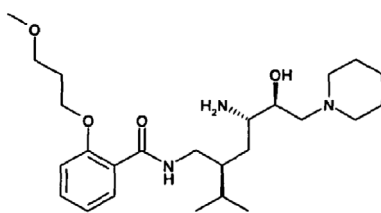
## DESCRIPCIÓN

Derivados de aminoalcoholes y su actividad como inhibidores de la renina.

5 La invención se relaciona con aminoalcoholes novedosos, con procesos para preparar los compuestos de la invención, con composiciones farmacéuticas que los comprenden con su uso como ingredientes activos de medicamentos, en particular como inhibidores de renina.

Se conocen compuestos amino que muestran propiedades inhibitoras de la renina, por ejemplo en EP 0 519 433 A1, WO 02/40007, P. Raddatz et al. en J. of Med. Chem., 1992, Vol. 35, No. 19, 3525-3536, K. Allikmets in Current Opinion in Investigational Drugs, 2002, Vol. 3, No. 10, 1479-1482, J. M. Wood et al. en Biochemical and Biophysical Research Com., 308 (2003) 698-705.

10 La presente invención está dirigida a compuestos N-(4(S)-Amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-piperidin-1-ilhexil) -2-(3-metoxipropoxi) benzamida diclorhidrato



N-(4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-piperidin-1-ilhexil) -2-(4-metoxibutoxi)benzamida diclorhidrato,

N-(4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-morfolin-4-ilhexil) -2-(4-metoxibutoxi)benzamida diclorhidrato,

15 N-[4(S)-amino-6-(9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi)benzamida clorhidrato,

N-[4(S)-amino-6-(cis-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi)benzamida diclorhidrato,

N-[4(S)-amino-6-(3-metilpiperidin-1-il)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi)benzamida diclorhidrato,

20 N-[4(S)-amino-6-(4-metilpiperidin-1-il)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi)benzamida diclorhidrato,

N-(4(S)-amino-6-sec-(S)-butilamino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil)-2-(4-metoxibutoxi)benzamida diclorhidrato,

N-(4(S)-amino-6-tert-butilamino-5(S)-hidroxi-(S)-isopropilhexil)-2-(4-metoxibutoxi)benzamida diclorhidrato,

N-(4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-isopropilaminohexil)-2-(4-metoxibutoxi)benzamida diclorhidrato,

N-(4(S)-amino-6-sec-(R)-butilamino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil)-2-(4-metoxibutoxi)benzamida diclorhidrato,

25 N-[4(S)-amino-6-(ciclopropilmetilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi)benzamida diclorhidrato,

N-[4(S)-amino-6-(1,1-dimetilpropilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi)benzamida diclorhidrato,

N-(4(S)-amino-6-etilamino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil)-2-(4-metoxibutoxi)benzamida diclorhidrato,

N-(4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-propilaminohexil)-2-(4-metoxibutoxi)benzamida diclorhidrato,

N-[4(S)-amino-6-(1-etilpropilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi)benzamida diclorhidrato,

30 N-(4(S)-amino-6-ciclopentilamino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil)-2-(4-metoxibutoxi)benzamida diclorhidrato,

N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2(R)-metilpiperidin-1-il)hexil]-2-(4-metoxibutoxi)benzamida diclorhidrato,

N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2(S)-metilpiperidin-1-il)hexil]-2-(4-metoxibutoxi)benzamida diclorhidrato,

N-(4(S)-amino-5(S)-hidroxi-6-isobutilamino-2(S)-isopropilhexil)-2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato,

5 N-[4(S)-amino-6-(1-etil-1-metilpropilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi)benzamida diclorhidrato,

N-(4(S)-amino-6-ciclopropilamino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil)-2-(4-metoxibutoxi)benzamida diclorhidrato,

N-(4(S)-amino-6-azepan-1-il-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil)-2-(4-metoxibutoxi)-benzamida diclorhidrato,

N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(1(S)-metilpentilamino) hexil]-2-(4-metoxibutoxi)benzamida diclorhidrato,

N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(1(R)-metilpentilamino) hexil]-2-(4-metoxibutoxi)benzamida diclorhidrato,

10 N-(4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-pirrolidin-1-ilhexil)-2-(4-metoxibutoxi)benzamida diclorhidrato,

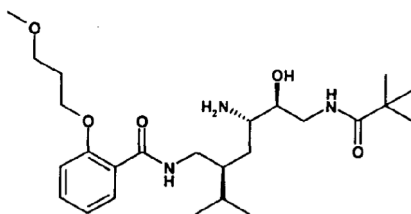
N-(4(S)-amino-6-benzilamino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil)-2-(4-metoxibutoxi)benzamida diclorhidrato,

N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2(R)-metoximetilpirrolidin-1-il)hexil]-2-(4-metoxibutoxi)benzamida clorhidrato,

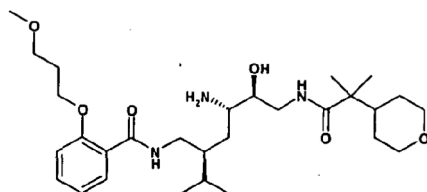
N-[4(S)-amino-6-(1-carbamoiletilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato,

15 N-[6-(3(S)-acetilaminopirrolidin-1-il)-4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi)benzamida clorhidrato,

N-[4(S)-Amino-6-(2,2-dimetilpropionilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(3-metoxipropoxi)benzamida clorhidrato



20 N-[4(S)-Amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-[2-metil-2-(tetrahidropiran-4-il)propionilamino]hexil]-2-(3-metoxipropoxi)benzamida clorhidrato

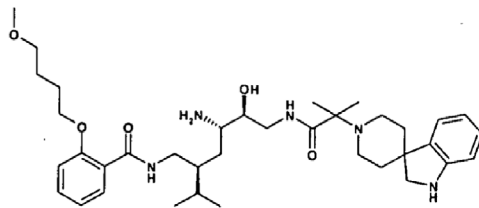


N-[4(S)-amino-6-(2,2-dimetilpropionilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,

25 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-[2-metil-2-(tetrahidropiran-4-il)-propionilamino]hexil]-2-(4-metoxibutoxi)benzamida clorhidrato,

- N-[4(S)-amino-6-(2-ciclohexil-2-metilpropionilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) clorhidrato, benzamida
- N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-[(1-fenilciclobutanocarbonil)amino]hexil]-2-(4-metoxibutoxi) clorhidrato, benzamida
- 5 N-[4(S)-amino-6-(2,2-dimetilhexanoilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) clorhidrato, benzamida
- N-(4(S)-amino-6-[[1-(4-clorofenil)ciclo butanocarbonil] amino]-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil hexil) -2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- 10 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metil-2-m-tolilpropionilamino)hexil]-2-(4-metoxibutoxi) clorhidrato, benzamida
- N-[4(S)-amino-6-(2-ciclopentil-2-metilpropionilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) clorhidrato, benzamida
- N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metil-2-morfolin-4-ilpropionilamino)hexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato,
- 15 N-[4(S)-amino-6-[2-(3-fluorofenil)-2-metilpropionilamino]-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- N-[4(S)-amino-6-[(1-ciclohexilciclobutanocarbonil)amino]-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- 20 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metil-2-piridin-3-ilpropionilamino) hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato,
- N-[4(S)-amino-6-(3-cloro-2,2-dimetilpropionilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) clorhidrato, benzamida
- N-[6-(2-acetilamino-2-metilpropionilamino)-4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) clorhidrato, benzamida
- 25 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-[(1-trifluorometilciclobutanocarbonil)-amino]hexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- N-[4(S)-amino-6-(2-ciclohexiloxi-2-metilpropionilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- 30 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metoxi-2-metilpropionilamino)hexil]-2-(4-metoxibutoxi) clorhidrato, benzamida
- N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metil-2-piperidin-1-ilpropionilamino) hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato,
- N-[4-amino-5-hidroxi-2-isopropil-6-[(1-metilciclohexanecarbonil)amino]hexil]-2-(4-metoxibutoxi) clorhidrato, benzamida
- 35 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-6-[2-(1H-indol-3-il)-2-metilpropionilamino]-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metoxipropionilamino) hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- 40 N-(3(S)-amino-2(S)-hidroxi-5(S)-[[2-(4-metoxibutoxi) benzoilamino]metil]-6-metilheptil)adamantano-1-carboxamida clorhidrato,

- N-[4(S)-amino-6-[(2,2-dimetilpropionil)hidroxiamino]-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- N-[4(S)-amino-6-(3,3-dimetilureido)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- N-(4(S)-amino-6-benzoilaminois(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil) -2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- 5 N-[4(S)-amino-6-(formilisopropilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- N-[6-(acetilmetilamino)-4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metil-2-piridin-2-ilpropionilamino) hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato,
- 10 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metil-2-piperidin-4-ilpropionilamino) hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato,
- N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(3,3,3-trifluoro-2(R)-metoksi-2-fenilpropionilamino) hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- N-[6-(N-acetilhidrazino)-4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato,
- 15 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2(R)-metoksi-3-fenilpropionilamino) hexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- N-[4(S)-amino-6-(3-ciclohexil-2(R)-metoxipropionilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metil-2-piperidin-3(R)-ilpropionilamino) hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato,
- 20 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metil-2-piperidin-3(S)-ilpropionilamino) hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato,
- N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-6-[2-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropionilamino]-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- N-[4(S)-amino-6-(2,2-dimetil-4-metilaminobutirilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato,
- 25 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-6-[(2(S)-hidroxi-(S)-ciclopentanecarbonil)amino]-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metil-2-piperidin-2(S)-ilpropionilamino) hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato,
- 30 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metil-2-piperidin-2(R)-ilpropionilamino) hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato,
- N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metil-2-(1,2-dihidrospiro [3H-indol-3,4'-piperidin]-1'-il) propionilamino) hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato



- N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-6-[2-(cis-4-hidroxiciclohex-1-il)-2-metilpropionilamino]-2(S)-isopropilhexil]-2-(4metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- 5 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-6-[2-(trans-4-hidroxiciclohex-1-il)-2-metilpropionilamino]-2(S)-isopropilhexil]-2-(4metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-[2-(cis-4-metoxiciclohex-1-il)-2-metilpropionilamino]hexil]-2-(4metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-[2-(trans-4-metoxiciclohex-1-il)-2-metilpropionilamino]hexil]-2-(4metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- 10 N-[4(S)-amino-6-(2-ciclohexil-2(R)-metoxiacetilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2(R)-metoxi-2-fenilacetilamino) hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- 15 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2(R)-metoxi-3,3-dimetilbutirilamino) hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-trifluorometil propionil amino) hexil] -2-(4metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(3,3,3-trifluoro-2(R)-metoxi-2-metilpropionil amino) hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- 20 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(3,3,3-trifluoro-2(S)-metoxi-2-metilpropionil amino) hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- N-[4(S)-amino-6-(2-ciclohexil-3,3,3-trifluoro-2(R)-metoxipropionilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil] -2-(4metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- 25 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2(R)-metoxi-2-fenilpropionilamino) hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- N-[4(S)-amino-6-(2-ciclohexil-2(R)-metoxipropionilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-[(1-metoxiciclopentanocarbonil) amino]hexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- 30 N-[4 (S)-amino-5 (S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-[(1-metoxiciclohexanocarbonil) amino] hexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- N-[4(S)-Amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metil-2-piperidin-3(R,S)-il-N-[4(S)-Amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-[2-metil-2-(1-metil-piperidin-3(R,S)-il) -propionilamino]-hexil]-2-(4-metoxi-butoxi)-benzamida diclorhidrato,
- 35 N-[4(S)-Amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metil-2-piperidin-2(R,S)-ilpropionilamino)-hexil] -2-(4-metoxi-butoxi)-benzamida diclorhidrato,

N-[4(S)-Amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-[2-metil-2-(1-metil-piperidin-2(R,S)-il)-propionilamino]-hexil]-2-(4-metoksi-butoxi)-benzamida clorhidrato,

N-[4(S)-Amino-5(S)-hidroxi-6-[2(R,S)-(trans-2-hidroxi-ciclohexil)-2-metilpropionilamino]-2(S)-isopropil-hexil]2-(4-metoksi-butoxi)-benzamida clorhidrato,

5 N-[4(S)-Amino-5(S)-hidroxi-6-[2-(3(S)-hidroxi-ciclohex-1(R)-il)-2-metil-propionilamino]-2(S)-isopropil-hexil]2-(4-metoksi-butoxi)-benzamida clorhidrato,

N-[4 (S)-Amino-5 (S)-hidroxi-6-(2-imidazol-1-il-2-metil-propionilamino)-2(S)-isopropilhexil] -2-(4-metoksi-butoxi)-benzamida diclorhidrato,

10 N-[4(S)-Amino-6-(2-ciano-2,2-dimetil-acetilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexil]-2-(4-metoksi-butoxi)-benzamida clorhidrato,

N-[6-[trans-2-(4-Acetilamino-ciclohexil)-2-metil-propionilamino]-4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexil]2-(4-metoksi-butoxi)-benzamida clorhidrato,

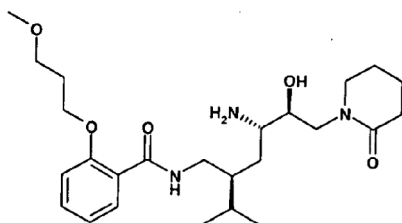
N-[6-[2-(3 (S)-Acetilamino-ciclohex-1 (R)-il) -2-metil-propionilamino]-4 (S)-amino-5 (S)-hidroxi-2 (S)-isopropilhexil]-2-(4-metoksi-butoxi)-benzamida clorhidrato,

15 N-[4(S)-Amino-6-(2,2-difluoro-2-fenil-acetilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexil]-2-(4-metoksi-butoxi)-benzamida clorhidrato,

N-[4 (S)-Amino-6-(2-ciclohexil-2,2-difluoro-acetilamino)-5(S)-hidroxi-2 (S)-isopropil-hexil] -2-(4-metoksi-butoxi)-benzamida clorhidrato,

20 N-[4(S)-Amino-6-[2,2-difluoro-2-(tetrahidro-piran-4-il)-acetilamino]-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexil]-2-(4-metoksi-butoxi)-benzamida clorhidrato,

N-[4(S)-Amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-oxopiperidin-1-il) hexil] -2-(3-metoxipropoxi) benzamida clorhidrato



N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-oxopiperidin-1-il) hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,

25 N-[4(S)-amino-6-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,

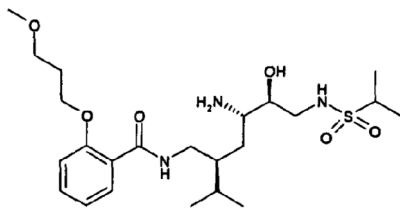
N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-oxoazepan-1-il) hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,

N-[4(S)-amino-6-(3,3-dimetil-2-oxoazepan-1-il)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,

30 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-6-(4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,

N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-oxotetrahidropirimidin-1-il)hexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,

N-[4(S)-Amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(propano-2-sulfonilamino)hexil]-2-(3-metoxipropoxi) benzamida clorhidrato



N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(propano-2-sulfonilamino)hexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,

N-(4(S)-amino-6-ciclopropanosulfonilamino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil)-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,

5 N-(4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-fenilmetanosulfonilaminohexil)-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,

N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(tiofen-2-sulfonilamino) hexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,

N-(4(S)-amino-6-bencenosulfonilamino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil)-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,

N-[4(S)-Amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metil-propano-2-sulfonilamino)-hexil]-2-(4-metoxi-butoxi)-benzamida clorhidrato y

10 N-[4 (S)-Amino-6-(2-ciclohexil-propano-2-sulfonilamino)-5 (S)-hidroxi-2 (S)-isopropil-hexil] -2-(4-metoxi-butoxi)-benzamida clorhidrato

Los compuestos son útiles en un método para el tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal.

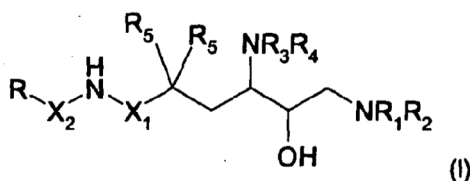
Además, una composición farmacéutica comprende, como un ingrediente farmacéutico activo, un compuesto antes mencionado.

15 Además, los compuestos antes mencionados son útiles para preparar una preparación farmacéutica que tiene actividad inhibidora de la renina.

Además, los antes mencionados son útiles para preparar una preparación farmacéutica para el tratamiento o prevención de hipertensión, fallo cardíaco, glaucoma, infarto del miocardio, fallo renal o restenosis.

20 Los compuestos de la invención se preparan de acuerdo con el proceso divulgado de aquí en adelante para los compuestos de fórmula I.

Los compuestos de la fórmula I



donde

25 R1 es a) hidrógeno, hidroxilo o amino; o



es b) C1-C8-alquilo, C3-C8-cicloalquilo, C1-C8-alcanoilo, C1-C8-alcoxicarbonilo, aril-C0-C4-alquilo o heterociclil-C0-C4-alquilo, radicales que pueden ser sustituidos por 1-4 C1-C8-alquilo, halógeno, ciano, óxido, oxo, trifluorometilo, C1-C8-alcoxi, C1-C8-alcoxicarbonilo, arilo o heterociclilo;

5 R2 es a) C1-C8-alquilo, C3-C8-cicloalquilo, C1-C8-alquilsulfonilo, C3-C8-cicloalquilsulfonilo, aril-C0-C8-alquilsulfonilo, heterocicilsulfonilo, C3-C12-cicloalquil-C1-C8-alcanoilo, C3-C12-cicloalquil-C3-C8-cicloalcanoilo, aril-C1-C8-alcanoilo, aril-C3-C8-cicloalcanoilo, C1-C8-alcanoilo, C1-C8-alcoxicarbonilo, opcionalmente N-mono-o N,N-di-C1-C8-alquilado carbamoil-C0-C8-alquilo, aril-C0-C4-alquilo o heterociclil-C0-C4-alquilo, radicales que pueden ser sustituidos por 1-4 C1-C8-alquilo, C3-C8-cicloalquilo, C3-C8-cicloalcoxi, amino, C1-6-alquilamino, di-C1-6-  
10 alquilamino, C0-C6-alquilcarbonilamino, halógeno, ciano, hidroxil, óxido, oxo, trifluorometilo, C1-C8-alcoxi, opcionalmente N-mono-o N,N-di-C1-C8-alquilado carbamoilo, C1-C8-alcoxicarbonilo, C1-6-alquiledioxi, arilo o heterociclilo; o

es b) junto con R1 y el átomo de nitrógeno al cual están enlazados, un anillo heterocíclico de 4-8 miembros saturado o parcialmente insaturado que puede contener un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre adicional o un grupo -SO-o -SO<sub>2</sub>-, en cuyo caso el átomo de nitrógeno puede estar parcialmente sustituido por C1-C8-alquilo, C1-C8-alcanoilo, C1-C8-alcoxicarbonilo, radicales arilo o heterociclilo, y este anillo heterocíclico puede ser parte de un sistema de anillo bicíclico o tricíclico que tiene un total de hasta 16 miembros, y el segundo anillo puede contener un átomo de nitrógeno oxígeno o azufre o un grupo -SO- o -SO<sub>2</sub>-, y el átomo de nitrógeno del segundo anillo puede estar opcionalmente sustituido por C1-C8-alquilo, C1-C8-alcanoilo, C1-C8-alcoxicarbonilo, radicales arilo o heterociclilo y todos los sistemas de anillo mencionados pueden estar sustituidos con 1-4 C1-C8-alquilo, halógeno, hidroxil, óxido, oxo, trifluorometilo, C1-C8-alcoxi, C1-C8-alcoxi-C1-C8-alquilo, C1-C8-alcoxi-C1-C8-alcoxi, C1-C8-alcoxicarbonilamino, C1-C8-alquilcarbonilamino, C1-C8-alquilamino, N,N-di-C1-C8-alquilamino, aril-C0-C4-alquilo, ariloxi-C0-C4-alquilo, aril-C0-C4-alquil-C1-C8-alcoxi, ariloxi-C0-C4-alquil-C1-C8-alcoxi, heterociclil-C0-C4-alquilo, heterocicliloxi-C0-C4-alquilo, heterociclil-C0-C4-alquil-C1-C8-alcoxi o heterocicliloxi-C0-C4-alquil-C1-C8-alcoxi;

R3 es hidrógeno, C1-C8-alquilo, C1-C8-alcoxicarbonilo o C1-C8-alcanoilo;

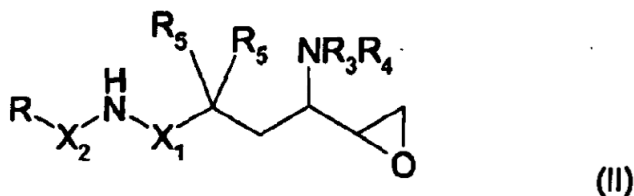
25 R4 es hidrógeno, C1-C8-alquilo, C1-C8-alcoxicarbonilo o C1-C8-alcanoilo; R5 son cada uno independientemente hidrógeno o C1-C8-alquilo, o, junto con el átomo de carbono al cual están enlazados, son un radical C3-C8-cicloalquilideno;

R es radical carbocíclico o heterocíclico insaturado opcionalmente sustituido;

uno de los radicales X1 y X2 es carbonilo y el otro es metileno;

30 o sales de los mismos donde uno o más átomos son reemplazados por sus isótopos estables no radiactivos que pueden ser preparados de forma análoga al proceso de preparación conocido en la literatura. Los materiales de partida para llevar a cabo los procesos de preparación están descritos, por ejemplo, en EP 071 6077. Los compuestos de la fórmula I y las sales de tales compuestos que tienen al menos un grupo formador de sal se obtienen mediante procesos conocidos per se, por ejemplo, mediante

35 a) condensación de un compuesto de la fórmula II

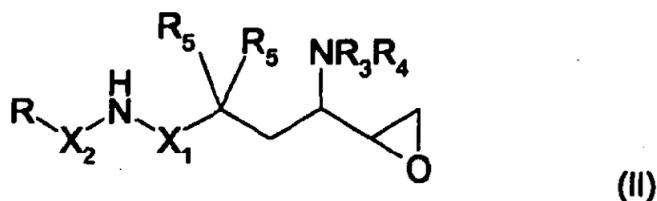


donde R, R3, R4, R5, X1 y X2 son cada uno como se definió más arriba o una sal de los mismos con un compuesto de la fórmula R1R2NH

40 (III) donde R1 y R2 son cada uno como se definió más arriba, en el curso de la cual los grupos funcionales libres presentes en los componentes de la reacción con la excepción de los grupos que toman parte en la reacción, están presentes en forma protegida, y se separan los grupos protectores presentes. En los casos donde R1 y R2 son un anillo heterocíclico oxosustituido saturado o parcialmente insaturado (por ejemplo, lactamas) y se usan bases fuertes como uno de los reactivos, el alcóxido formado por el epóxido que se abre puede reaccionar con uno de los grupos

protectores presentes (e.g. N-Boc) y formar una oxazolidinona la cual puede ser sometida a ruptura, por ejemplo, con hidróxido de litio para dar el producto o

b) condensar un compuesto de la fórmula II

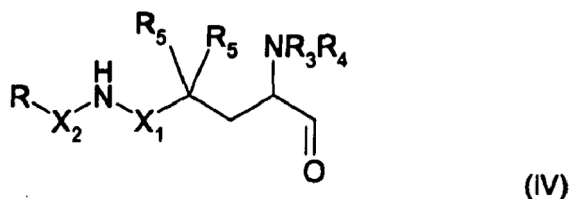


5

donde R, R3, R4, R5, X1 y X2 son cada uno como se definió más arriba o una sal de los mismos con una azida, con una azida, reduciendo el grupo azido a amino, y luego, dependiendo de las definiciones de R1 y R2, mono- o dialquilar, mono- o diacilar, y opcionalmente sulfonilar el grupo amino, en el curso de lo cual los grupos funcionales libres presentes en los componentes de la reacción, con excepción de los grupos que toman parte en la reacción, están presentes en forma protegida, y separar los grupos protectores presentes o

10

c) condensar un compuesto de la fórmula IV



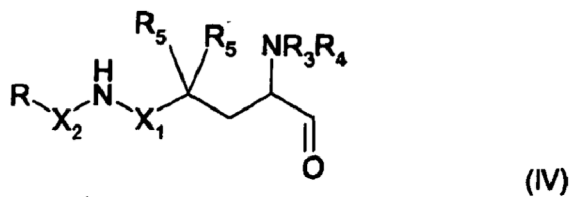
15

donde R, R3, R4, R5, X1 y X2 son cada uno como se definió más arriba o una sal de los mismos con cianuro o nitrometano, reduciéndole grupo nitrilo o grupo nitro a amino y luego, dependiendo de las definiciones de R1 y R2, mono- o dialquilar, mono- o diacilar, y opcionalmente sulfonilar el grupo amino, en el curso de lo cual los grupos funcionales libres presentes en los componentes de la reacción, con excepción de los grupos que toman parte en la reacción, están presentes en forma protegida, y separar los grupos protectores presentes.

20

Es posible preparar los compuestos de la fórmula II de una forma análoga a los procesos de preparación conocidos en la literatura, por ejemplo mediante

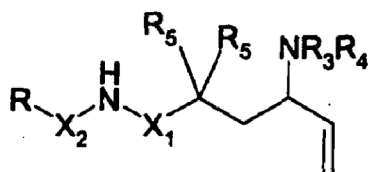
a) condensar un compuesto de la fórmula IV



25

donde R, R3, R4, R5, X1 y X2 son cada uno como se definió más arriba o una sal de los mismos con metiluro (véase, por ejemplo, en Tet. Lett. 30(40), 5425-5428, 1989), en el curso de lo cual los grupos funcionales libres presentes en los componentes de la reacción, con excepción de los grupos que toman parte en la reacción, están presentes en forma protegida, y separar los grupos protectores presentes, o

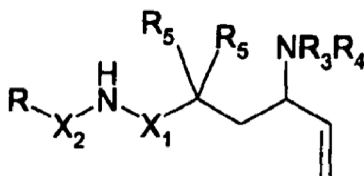
b) epoxidizar un compuesto de la fórmula V



(V)

5 donde R, R3, R4, R5, X1 y X2 son cada uno como se definió más arriba o una sal de los mismos (véase, por ejemplo, en J. Med. Chem. 35 (10), 1685-1701, 1992 y J. Org. Chem. 59(3), 653-657, 1994), en el curso de lo cual los grupos funcionales libres presentes en los componentes de la reacción, con excepción de los grupos que toman parte en la reacción, están presentes en forma protegida, y separar los grupos protectores presentes, o

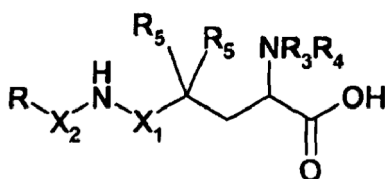
c) dihidroxilar un compuesto de la fórmula V



(V)

10 donde R, R3, R4, R5, X1 y X2 son cada uno como se definió más arriba o una sal de los mismos, tosilando el alcohol primario y mezclando subsecuentemente con una base tal como hidróxido de potasio (véase, por ejemplo, en WO 03050073), en el curso de lo cual los grupos funcionales libres presentes en los componentes de la reacción, con excepción de los grupos que toman parte en la reacción, están presentes en forma protegida, y separar los grupos protectores presentes, o

d) preparar un éster activado a partir de un compuesto de la fórmula VI



(VI)

15 donde R, R3, R4, R5, X1 y X2 son cada uno como se definió más arriba o una sal de los mismos, y mezclándolo con diazometano, mezclando la diazocetona con 48% HBr, y luego reduciendo la bromocetona y mezclando subsecuentemente con una base tal como hidróxido de potasio (véase, por ejemplo, en WO 03050073), en el curso de lo cual los grupos funcionales libres presentes en los componentes de la reacción, con excepción de los grupos que toman parte en la reacción, están presentes en forma protegida, y separar los grupos protectores presentes.

Los detalles sobre variantes de preparación específicas pueden tomarse de los ejemplos.

25 Los compuestos de la fórmula (I) también pueden prepararse en forma ópticamente pura. La separación en antípodos puede efectuarse por métodos conocidos per se, bien preferiblemente en una etapa sintética temprana por formación de una sal con un ácido ópticamente activo, por ejemplo ácido (+)- o (-)-mandélico, y separación de las sales diastereoméricas por cristalización fraccionada, o preferiblemente en una etapa posterior por derivación con un bloque quiral auxiliar de construcción, por ejemplo cloruro de (+) o (-)-canfanoilo, y separación de los productos diastereoméricos por cromatografía y/o cristalización y ruptura subsecuente del enlace al auxiliar quiral. Las sales distereoméricas puras y los derivados pueden ser analizados por métodos espectroscópicos comunes

para determinar la configuración absoluta de la piperidina presente, y la espectroscopía de rayos X sobre cristales individuales constituye un método particularmente adecuado.

5 Derivados profármacos de los compuestos descritos en la el presente contexto de derivados de los mismos que, por aplicación in vivo, liberan el compuesto original mediante un proceso químico o fisiológico. Un profármaco puede ser convertido en el compuesto original, por ejemplo, cuando se alcanza un pH fisiológico o por conversión enzimática. Los derivados profármacos pueden ser, por ejemplo, ésteres de ácidos carboxílicos disponibles en forma libre, derivados S- y O-acilo de tioles, alcoholes o fenoles, y el grupo acilo es como se define en el presente contexto. Se da preferencia a derivados éster farmacéuticamente utilizables que se convierten por solvólisis en un medio fisiológico en el ácido carboxílico original, por ejemplo, ésteres de alquilo inferiores, ésteres de cicloalquilo inferiores, 10 ésteres de alquenilo inferiores, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo inferiores mono- o disustituido tales como •-(alcanoiloxi, alcocarbonilo o dialquilaminocarbonil) -alquilo ésteres inferiores; como tales, se utilizan ésteres de pivaloiloximetilo y ésteres similares de una forma convencional.

Los compuestos de la fórmula (I) también incluyen aquellos compuestos en los cuales uno o más átomos son reemplazados por sus isótopos estables no radiactivos; por ejemplo, un átomo de hidrógeno por deuterio.

15 Los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente utilizables tienen acción inhibitoria sobre la enzima natural renina. Esta última pasa de los riñones a la sangre y produce allí la ruptura de los angiotensinógenos para formar el decapeptido angiotensina I el cual es escindido en los pulmones, los riñones y otros órganos para formar el octapeptido angiotensina II. La angiotensina II incrementa la presión sanguínea tanto de forma directa por constricción arterial, como indirectamente por la hormona aldosterona que inhibe la liberación del ión sodio desde las glándulas adrenales, lo cual está asociado con la elevación de II volumen de líquido extracelular. Este incremento puede atribuirse a la acción de la angiotensina II por sí misma o del heptapeptido angiotensina III formado allí como producto de escisión. Los inhibidores de la actividad enzimática de la renina generan una reducción en la formación de la angiotensina I y, como consecuencia, la formación de una cantidad más pequeña de angiotensina II. La concentración reducida de esta hormona peptídica activa es la causa inmediata de la acción hipotensora de los 20 inhibidores de renina.

La acción de los inhibidores de renina se detecta experimentalmente con una prueba in vitro [Nussberger et al. (1987) J. Cardiovascular Pharmacol., Vol. 9, p. 39-44]. Esta prueba mide la formación de angiotensina I en plasma humano. La cantidad de angiotensina I formada se determina en una radioinmunoensayo subsecuente. Qué acción tienen los inhibidores sobre la formación de angiotensina I se prueba en este sistema mediante la adición de diferentes concentraciones de estas sustancias. El IC<sub>50</sub> se refiere a aquella concentración del inhibidor particular que reduce la formación de angiotensinas I en un 50%. Los compuestos de la presente invención exhiben acciones inhibitorias en los sistemas in Vitro a concentraciones mínimas de 10<sup>-6</sup> 10<sup>-10</sup> mol/l. 30

En animales con disminución de sal, los inhibidores de renina producen un descenso en la presión sanguínea. La renina humana difiere de la renina de otras especies. Para probar los inhibidores de la renina humana, se usan primates (mono tití, Callithrix jacchus), porque la renina humana y la renina de los primates son sustancialmente homólogas en la región enzimáticamente activa. Una prueba in vivo usada es como sigue: los compuestos de prueba son ensayados en monos tití de tensión normal de ambos géneros y que tienen un peso corporal de 350 g, en estado consciente, con capacidad para moverse libremente en sus jaulas normales. Se miden la presión sanguínea y el ritmo cardiaco usando un catéter en la aorta descendente y se registran radiométricamente. La liberación endógena de renina es estimulada por la combinación de una dieta de una semana baja en sal con una inyección individual intramuscular de furosemida (ácido 5-(aminosulfenil)4-cloro 2-[(2-furanilmetil)amino]benzóico) (5 mg/kg). 16 horas después de la inyección de furosemida, las sustancias de prueba se administran bien directamente en la arteria femoral por medio de una cánula de inyección o en el estómago por sonda en forma de una suspensión o solución, y se evalúa su efecto sobre la presión sanguínea y el ritmo cardiaco. Los compuestos de la presente invención reducen efectivamente la presión sanguínea en la prueba in vivo en dosis de 0.003 a 0.3 mg/kg i.v. y a dosis de 0.3 a 30 mg/kg p.o. 35 40 45

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de la hipertensión, fallo cardiaco congestivo, hipertrofia cardiaca, fibrosis cardiaca, cardiomiopatía post-infarto, complicaciones que obedecen a la diabetes tales como nefropatía, vasculopatía y neuropatía, enfermedades de los vasos cardiacos, restenosis después de una angioplastia, presión intraocular aumentada, glaucoma, crecimiento vascular anormal, hiperaldosteronismo, estados de ansiedad y trastornos cognitivos. 50

Los compuestos de la presente invención encuentran uso como medicinas, por ejemplo en la forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía entérica, por ejemplo oralmente, por ejemplo en forma de tabletas, tabletas recubiertas, tabletas recubiertas de azúcar, cápsulas de gelatina blanda y dura, soluciones, emulsiones o suspensiones, por vía nasal, por ejemplo en la forma de aspersiones nasales, por vía rectal, por ejemplo en forma de supositorios, o transdérmicamente, por ejemplo en 55

forma de ungüentos o parches. La administración también puede ser parentérica, tal como intramuscular o intravenosa, por ejemplo, en la forma de soluciones para inyección.

5 Para preparar tabletas, tabletas recubiertas, tabletas recubiertas con azúcar y cápsulas de gelatina dura, los compuestos de la invención y las sales utilizables farmacéuticamente de los mismos pueden procesarse con excipientes inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes. Tales excipientes utilizados, por ejemplo, para tabletas, tabletas recubiertas y cápsulas de gelatina dura, pueden ser lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sales del mismo.

Excipientes adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos.

10 Excipientes adecuados para preparar soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertida, glucosa.

Excipientes adecuados para soluciones para inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, ácidos biliares, lecitina.

15 Excipientes adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semisólidos o líquidos.

Las preparaciones farmacéuticas también pueden comprender adicionalmente conservantes, solubilizantes, sustancias para el incremento de la viscosidad, estabilizadores, agentes humectantes, emulsificantes, endulzantes, colorantes, saborizantes, sales para alterar la presión osmótica, reguladores, recubrimientos o antioxidantes. También pueden comprender otras sustancias terapéuticamente valiosas.

20 La presente invención proporciona adicionalmente el uso de los compuestos y las sales farmacéuticamente utilizables de los mismos en el tratamiento o prevención de la hipertensión y fallos cardíaco, y también glaucoma, infarto del miocardio, fallo renal y restenosis.

25 Los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente utilizables de los mismos también pueden administrarse en combinación con uno o más agentes que tienen acción cardiovascular, por ejemplo bloqueadores  $\alpha$ -y  $\beta$ -tales como fentolamina, fenoxibenzamina, prazosin, terazosin, tolazina, atenolol, metoprolol, nadolol, propranolol, timolol, carteolol; vasodilatadores tales como hidralazina, minoxidil, diazóxido, nitroprusiuro, flosequinan; antagonistas del calcio tales como amrinona, benciclan, diltiazem, fendilina, flunarizina, nifedipina, nimodipina, perhexileno, verapamil, galopamil, nifedipina, etc.; inhibidores de ACE tales como cilazapril, captopril, enalapril, lisinopril; activadores del potasio tales como pinacidil; anti-serotoninérgicos tales como ketanserina; inhibidores de la tromboxan-sintetasa; inhibidores de la endopeptidasa neutra (inhibidores de NEP); antagonistas de la angiotensina II; y también diuréticos tales como hidroclorotiazida, clorotiazida, acetazolamida, amilorida, bumetanida, benzotiazida, ácido etacrínico, furosemida, indacrinona, metolazona, spironolactona, triamteren, clortalidona; simpatolíticos tales como metildopa, clonidina, guanabenz, reserpina; y otros agentes que son adecuados para el tratamiento de la hipertensión, fallo cardíaco o enfermedades vasculares en humanos y animales asociadas con diabetes o trastornos renales tales como fallo renal agudo o crónico. Tales combinaciones pueden emplearse separadamente o en preparaciones que comprenden una pluralidad de componentes.

30

35

Sustancias adicionales que pueden usarse en combinación con los compuestos de clases (i) a (ix) en la página 1 de WO 02/40007 (y también las preferencias y ejemplos listados aquí adicionalmente) y las sustancias especificadas en las páginas 20 y 21 de WO 03/027091.

40 La dosis puede variar dentro de límites amplios y desde luego tiene que ser adaptado a las circunstancias individuales en cada caso. En general, para administración oral, una dosis diaria de 3 mg a 3 g, preferiblemente de 10 mg a 1 g, por ejemplo 300 mg, por adulto (70 kg), dividida en, preferiblemente, 1-3 dosis individuales que pueden ser, por ejemplo, de igual tamaño, pueden ser apropiadas, aunque el límite superior especificado puede ser excedido si esto se encontrara apropiado; típicamente, los niños reciben una dosis más baja de acuerdo con su edad y peso corporal.

45

Los ejemplos que siguen pretenden ilustrar la presente invención. Todas las temperaturas están reportadas en grados Celsius, las presiones en mbar. A menos que se establezca otra cosa, las reacciones tienen lugar a temperatura ambiente. La abreviatura "Rf = xx (A)" significa, por ejemplo que el valor Rf xx se obtiene en el sistema de solventes A. La proporción de los solventes uno con respecto al otro se reporta siempre en partes por volumen. Los nombres químicos de los productos finales e intermedios se obtuvieron con la ayuda del programa AutoNom 2000 (Automatic Nomenclature).

50

Gradientes de HPLC en Hypersilo BDS C-18 (5 Pm); columna: 4 x 125 mm

I 90% agua\*/10% acetonitrilo\* hasta 0% agua\*/100% acetonitrilo\* en 5 minutos + 2.5 minutos (1.5 ml/min)

II 95% agua\*/5% acetonitrilo\* hasta 0% agua\*/100% acetonitrilo\* en 40 minutos (0.8 ml/min)

\* : contiene 0.1% ácido trifluoroacético

5 Se usan las siguientes abreviaturas:

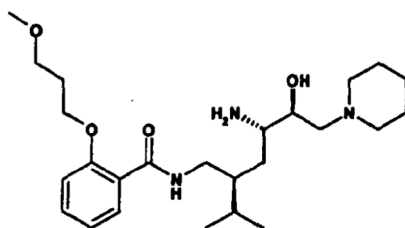
Rf relación entre la distancia recorrida por una sustancia hasta la separación del frente del eluyente desde el punto de partida en cromatografía de capa fina.

Rt tiempo de retención de una sustancia HPLC (en minutos)

m.p. punto de fusión (temperatura)

## 10 Ejemplo 1:

N-(4(S)-Amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-piperidin-1-ilhexil) -2-(3-metoxipropoxi) benzamida diclorhidrato



15 La solución de 0.024 g de tert-butilo (1(S)-(1(S)-hidroxi-2-piperidin-1-il-etil) -3(S)-{[2-(3-metoxipropoxi) benzoilamino]metil}-4-metilpentil)carbamato en 1 ml de 4M HCl (en dioxano) se agita a 0°C durante 3 horas y subsecuentemente se concentró por evaporación hasta sequedad -el residuo se disuelve en 1 ml de tert-butanol, se congeló y liofilizó bajo alto vacío. El compuesto del título se obtiene en forma de un polvo blanco. Rf = 0.09 (200:20:1 diclorometanometanol-25% amoniaco concentrado); Rt = 2.95 (gradiente I).

Los materiales de partida se preparan como sigue:

20 a) tert-Butilo (1(S)-(1(S)-hidroxi-2-piperidin-1-ilet) -3(S)-{[2-(3-metoxipropoxi)-benzoilamino]metil}-4-metilpentil) carbamato. Una solución de 0.030 g de tert-butilo (3(S)-{[2-(3-metoxipropoxi) benzoilamino]metil}-4-metil-1(S)-(R)-oxiranilpentil) carbamato en 0.60 ml de isopropanol y 0.050 ml de piperidina se agita a 70°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentra por evaporación, y el residuo se mezcla con agua y se extrajo con tert-butil metil éter (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación. El compuesto del título se obtiene del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO2 60F) en forma de un aceite ligeramente amarillo. Rf = 0.34 (200:20:1 diclorometano-metanol-25% amoniaco concentrado); Rt = 4.08 (gradiente I).

30 b) tert-Butil (3(S)-{[2-(3-metoxipropoxi) benzoilamino]metil}-4-metil-1(S)-(R)-oxiranilpentil)carbamato La solución de 1.48 g de tert-butil (3(S)-{[2-(3-metoxipropoxi) benzoilamino]metil}-4-metil-1(S)-vinilpentil) carbamato en 30 ml de metanol se mezcla con 7.81 g de monoperóxido de magnesio y se agitó durante 72 horas. La mezcla de reacción se vierte sobre agua y se extrajo con tert-butil metil éter (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación. El compuesto del título se obtiene del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO2 60F) en forma de un aceite amarillento. Rf = 0.30 (1:1 EtOAc heptano, recorrido 2x); Rt = 18.64 (gradiente II).

35 c) tert-Butil (3(S)-{[2-(3-metoxipropoxi) benzoilamino]metil}-4-metil-1(S)-vinilpentil)carbamato. La mezcla de 2.38 g de potasio bis(trimetilsilil)amida en 50 ml de dietil éter se enfría hasta 0°C se mezcla con 4.04 g de bromuro de metiltrifenilfosfonio y se agitó durante 30 minutos. La solución de 1.70 g de tert-butil (1 (S)-formil-3(S)-{[2-(3-metoxipropoxi)-benzoilamino]metil}-4-metilpentil)carbamato en 20 ml de dietil éter se agrega gota a gota. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y subsecuentemente se vierte sobre solución 1M de

cloruro de amonio y se extrajo con tert-butil metil éter (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación. El compuesto del título se obtiene del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub> 60F) en forma de un aceite ligeramente amarillo. R<sub>f</sub> = 0.36 (1:1 EtOAc-heptano); R<sub>t</sub> = 5.05 (gradiente I).

5 d) tert-Butil (1(S)-formil-3(S)-{[2-(3-metoxipropoxi) benzoilamino]metil}-4-metilpentil)carbamato

La solución de 2.65 g de tert-butil (1(S)-hidroximetil-3(S)-{[2-(3-metoxipropoxi)-benzoilamino]metil}4-metilpentil) carbamato, 2.44 ml de trietilamina en 20 ml de diclorometano se enfría hasta 0°C. La solución de 3.07 g de complejo de trióxido de azufre -piridina en 12 ml de dimetilo sulfóxido se agrega gota a gota durante 1 hora y luego la mezcla se agita durante otra hora. La mezcla de reacción se mezcla con 20 ml de hielo-agua y se extrajo con diclorometano (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución acuosa al 10% de hidrógenosulfato de sodio, agua, solución 1M de hidrógenocarbonato de sodio y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación. El compuesto del título se obtiene en forma de una espuma ligeramente amarillenta. R<sub>f</sub> = 0.33 (3:1 EtOAc-heptano); R<sub>t</sub> = 4.65 (gradiente I).

e) tert-Butil (1(S)-hidroximetil-3(S)-{[2-(3-metoxipropoxi) benzoilamino]metil}-4-metilpentil) carbamato

15 La solución de 3.70 g de tert-butilo 4(S)-(2(S)-{[2-(3-metoxipropoxi) benzoilamino]metil}-3-metilbutil) -2,2-dimetiloxazolidina-3-carbamato en 70 ml de metanol se mezcla con 0.143 g de ácido p-toluenosulfónico monohidrato y se agita a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentra por evaporación y el compuesto del título se obtiene del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub> 60F) en forma de un aceite ligeramente amarillo. R<sub>f</sub> = 0.16 (3:1 EtOAc-heptano); R<sub>t</sub> = 4.23 (gradiente I).

20 f) tert-Butilo 4(S)-(2(S)-{[2-(3-metoxipropoxi) benzoilamino]metil}-3-metilbutil) -2,2-dimetiloxazolidina-3-carbamato

La solución de 2.99 g de ácido 2-(3-metoxipropoxi) benzoico [179992-98-4] y 3.95 ml de trietilamina en 60 ml de diclorometano se enfría hasta 15°C y se mezcla con 3.70 g de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfinoilo cloruro. La mezcla se agita durante 1 hora y subsecuentemente se mezcla con la solución de 2.22 g de tert-butilo 4(S)-(2(S)-aminometil-3-metilbutil) -2,2-dimetiloxazolidina-3-carbamato en 3 ml de diclorometano y 0.703 g de 4-dimetilaminopiridina, y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vierte sobre 1M NaOH y se extrae con tert-butil metil éter (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación. El compuesto del título se obtiene del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub> 60F) en forma de un aceite ligeramente amarillo. R<sub>f</sub> = 0.29 (1:1 EtOAc-heptano); R<sub>t</sub> = 5.49 (gradiente I).

30 g) tert-Butilo 4(S)-(2(S)-aminometil-3-metilbutil) -2,2-dimetiloxazolidina-3-carbamato

La solución de 2.65 g de tert-butilo 4(S)-(2(S)-azidometil-3-metilbutil) -2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato en 130 ml de acetato de etilo se hidrogena a temperatura ambiente en la presencia de 0.665 g de 10% Pd/C durante 1 hora. La mezcla de reacción es subsecuentemente clarificada por filtración y el filtrado se concentra por evaporación. El compuesto del título se obtiene del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub> 60F) en forma de un aceite grisáceo. R<sub>f</sub> = 0.25 (200:20:1 diclorometano-metanol-25% amoniaco concentrado).

h) tert-Butilo 4(S)-(2(S)-azidometil-3-metilbutil) -2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato

La mezcla de 3.47 g de tert-butilo 4(S)-(2(S)-metanosulfoniloximetil-3-metilbutil) -2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato y 3.57 g de azida de sodio en 50 ml de 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona se agita a 50°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría, se vierte sobre agua y se extrae con dietil éter (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavan sucesivamente con agua (2x) y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación. El compuesto del título se obtiene del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub> 60F) en forma de un aceite ligeramente amarillo. R<sub>f</sub> = 0.63 (1:1 EtOAc-heptano); R<sub>t</sub> = 5.86 (gradiente I).

i) tert-Butilo 4(S)-(2(S)-metanosulfoniloximetil-3-metilbutil) -2,2-dimetiloxazolidina-3-carbonato

La solución de 2.84 g de tert-butilo 4(S)-(2(S)-hidroximetil-3-metilbutil) -2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato en 100 ml de diclorometano se mezcla a 0°C sucesivamente con 1.41 ml de trietilamina y 0.76 ml de metanosulfonilo cloruro. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 1 hora y subsecuentemente se concentra por evaporación. El compuesto del título se obtiene del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub> 60F) en forma de un aceite ligeramente amarillo. R<sub>f</sub> = 0.30 (1:2 EtOAc-heptano); R<sub>t</sub> = 5.03 (gradiente I).

k) tert-Butilo 4(S)-(2(S)-hidroximetil-3-metilbutil) -2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato

Una solución de 3.58 g de tert-butilo 4(S)-(2(S)-benziloximetil-3-metilbutil) -2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato en 100 ml de tetrahidrofurano se hidrogena a temperatura ambiente en la presencia de 0.720 g de 10% Pd/C durante 1 hora. La mezcla de reacción es clarificada por filtración y el filtrado se concentra por evaporación. El compuesto del título se obtiene del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub> 60F) en forma de un aceite amarillento. R<sub>f</sub> = 0.28 (1:2 EtOAc-heptano); Rt = 4.48 (gradiente I).

l) tert-Butilo 4(S)-(2(S)-benziloximetil-3-metilbutil) -2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato

La solución de 3.51 g de tert-butil (3(S)-benciloximetil-1(S)-hidroximetil-4-metilpentil) carbamato en 20 ml de diclorometano se enfría hasta 0°C y se mezcla sucesivamente con 0.076 g de ácido p-toluenosulfónico monohidrato y 2.6 ml de 2-metoxipropeno. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por un tiempo adicional de 16 horas y subsecuentemente se vierte sobre solución 1M de hidrógencarbonato de sodio, se extrae con tert-butil metil éter (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación. El compuesto del título se obtiene del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub> 60F) en forma de un aceite amarillento. R<sub>f</sub> = 0.42 (1:4 EtOAc-heptano); Rt = 6.20 (gradiente I).

m) tert-Butil (3(S)-benciloximetil-1(S)-hidroximetil-4-metilpentil) carbamato

La solución agitada de 5.0 g de metilo 4(S)-benciloximetil-2(S)-tert-butoxicarbonilamino-5-metilhexanocarboxilato [CAS 180182-92-7] en 80 ml de tetrahidrofurano se mezcla en porciones con 0.660 g de borohidruro de litio. La mezcla de reacción se agita por otras 3 horas y se mezcla cuidadosamente con 25 ml de metanol y se concentra por evaporación a 40°C. El residuo se disuelve una vez más en 70 ml de metanol y se concentra de nuevo por evaporación a 40°C. El residuo se mezcla con 1 M CLH (frío) y se extrae con diclorometano (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran por evaporación. El compuesto del título se obtiene del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub> 60F) en forma de un aceite incoloro. R<sub>f</sub> = 0.32 (1:1 EtOAc-heptano); Rt = 4.86 (gradiente I).

De acuerdo con los procesos descritos en Ejemplo 1, los siguientes compuestos se preparan de una forma análoga:

#### Ejemplo:

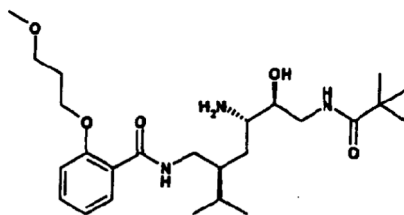
- |    |    |  |  |
|----|----|--|--|
| 25 | 6  | N-(4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-piperidin-1-ilhexil) -2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato                 |  |
|    | 11 | N-(4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-morfolin-4-ilhexil) -2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato                  |  |
|    | 12 | N-[4(S)-amino-6-(9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato   |  |
| 30 | 13 | N-[4(S)-amino-6-(cis-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato |  |
|    | 14 | N-[4(S)-amino-6-(3-metilpiperidin-1-il)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato         |  |
|    | 15 | N-[4(S)-amino-6-(4-metilpiperidin-1-il)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato         |  |
| 35 | 16 | N-(4(S)-amino-6-sec-(S)-butilamino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil)-2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato              |  |
|    | 18 | N-(4(S)-amino-6-tert-butilamino-5(S)-hidroxi-(S)-isopropilhexil)-2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato                  |  |
|    | 19 | N-(4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-isopropilaminohexil) 2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato                  |  |
| 40 | 20 | N-(4(S)-amino-6-sec-(R)-butilamino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil)-2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato              |  |
|    | 21 | N-[4(S)-amino-6-(ciclopropilmetilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato         |  |



- 22 N-[4(S)-amino-6-(1,1-dimetilpropilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil hexil] -2- (4-metoxi butoxi) benzamida diclorhidrato
- 23 N-(4(S)-amino-6-etilamino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil) -2-(4-metoxibutoxi)-benzamida diclorhidrato
- 24 N-(4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-propilaminohexil) -2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato
- 5 25 N-[4(S)-amino-6-(1-etilpropilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxi butoxi) benzamida diclorhidrato
- 26 N-(4(S)-amino-6-ciclopentilamino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil)-2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato
- 10 27 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2(R)-metilpiperidin-1-il)hexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato
- 28 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2(S)-metilpiperidin-1-il)hexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato
- 29 N-(4(S)-amino-5(S)-hidroxi-6-isobutilamino-2-(S)-isopropilhexil)-2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato
- 15 30 N-[4(S)-amino-6-(1-etil-1-metilpropilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato
- 31 N-(4(S)-amino-6-ciclopropilamino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil)-2-(4-metoxi butoxi) benzamida diclorhidrato
- 32 N-(4(S)-amino-6-azepan-1-il-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil)-2-(4-metoxibutoxil) -benzamida diclorhidrato
- 20 33 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(1(S)-metilpentilamino)hexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato
- 34 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(1(R)-metilpentilamino)hexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato
- 35 N-(4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-pirrolidin-1-il)hexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato
- 36 N-(4(S)-amino-6-bencilamino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil)-2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato
- 25 66 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2(R)-metoximetilpirrolidin-1-il)-hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato
- 71 N-[4(S)-amino-6-(1-carbamoiletilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxi butoxi) benzamida diclorhidrato
- 30 72 N-[6-(3(S)-acetilaminopirrolidin-1-il)-4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato

**Ejemplo 2:**

N-[4(S)-Amino-6-(2,2-dimetilpropionilamino)-5(S)-hidroxi-2-(S)-isopropilhexil]-2-(3-metoxi propoxi) benzamida clorhidrato



- 5 La solución de 0.030 g de tert-butil (1(S)-[2-(2,2-dimetilpropionilamino)-1(S)-hidroxietil] -3(S)-{[2-(3-metoxipropoxi) benzoilamino]metil}-4-metilpentil) carbamato en 1 ml de 4M CLH (en dioxano) se agita a 0°C a 20°C durante 2 horas, subsecuentemente se concentró por evaporación hasta sequedad - el residuo se disuelve en 1 ml de tert-butanol, se congeló y liofilizó bajo alto vacío. El compuesto del título se obtiene en forma de un polvo blanco. Rf = 0.20 (200:20:1 diclorometano-metanol-25% amoniaco concentrado); Rt = 3.55 (gradiente I).

Los materiales de partida se preparan como sigue:

- a) tert-Butil (1(S)-[2-(2,2-dimetilpropionilamino)-(S)-hidroxietil] -3(S)-{[2-(3-metoxipropoxi) benzoilamino]metil}-4-metilpentil) carbamato
- 10 La solución agitada de 0.030 g de tert-butil (1(S)-[2-(2,2-dimetilpropionilamino)-1(S)-hidroxietil] -3(S)-{[2-(3-metoxipropoxi) benzoilamino]metil}-4-metilpentil) carbamato en 0.60 ml de acetato de etilo se mezcla sucesivamente con 0.60 ml de solución 2M de carbonato de sodio y 0.012 ml de pivaloilo cloruro y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se mezcla con agua y se extrae con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación. El compuesto del título se obtiene del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO2 60F) en forma de un aceite incoloro. Rf = 0.45 (200:20:1 diclorometano-metanol 25% amoniaco concentrado); Rt = 4.71 (gradiente I)

b) tert-Butil (1(S)-2-amino-1(S)-hidroxietil] -3(S)-{[2-(3-metoxipropoxi) benzoilamino]-metil}-4-metilpentil) carbamato

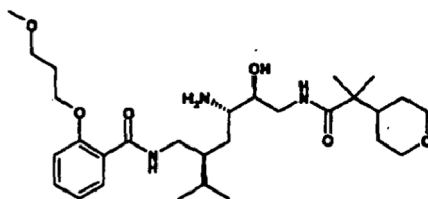
- 20 La solución de 0.520 g de tert-butil (1(S)-2-amino-1(S)-hidroxietil] -3(S)-{[2-(3-metoxipropoxi) benzoilamino]metil}-4-metilpentil) carbamato en 15 ml de metanol se hidrogena en la presencia de 0.106 g de 10% Pd/C durante 1 hora. La mezcla de reacción es clarificada por filtración y se concentran por evaporación. El compuesto del título se obtiene del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO2 60F) en forma de un aceite ligeramente grisáceo. Rf = 0.10 (200:20:1 diclorometano-metanol-25% amoniaco); Rt = 14.42 (gradiente II).

c) tert-Butil (1(S)-2-azido-1(S)-hidroxietil] -3(S)-{[2-(3-metoxipropoxi) benzoilamino]-metil}-4-metilpentil) carbamato

- 25 La solución de 0.600 g de tert-butil (3(S)-{[2-(3-metoxipropoxi) benzoilamino]metil}-4-metil-1(S)-(R)-oxiranilpentil) carbamato (Ejemplo 1b) en 12 ml de metanol se mezcla con 0.208 g de azida de sodio y 0.123 g de cloruro de amonio, y se agita a reflujo durante 6 horas. La solución de reacción se enfría, se vierte sobre hielo-agua y se extrae con tert-butil metil éter (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación. El compuesto del título se obtiene del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO2 60F) en forma de un aceite incoloro. Rf = 0.37 (2:1 EtOAc-heptano); Rt = 18.95 (gradiente II).

### 30 Ejemplo 3:

N-{4(S)-Amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-[2-metil-2-(tetrahidropiran-4-il)propionilamino] hexil}-2-(3-metoxipropoxi) benzamida clorhidrato



La solución de 0.030 g de tert-butil (1(S)-{1(S)-hidroxi-2-[2-metil-2-(tetrahidropiran-4-il) -propionilamino] etil}-3(S)-{[2-(3-metoxipropoxi) benzoilamino]metil}-4-metilpentil) -carbamato en 1 ml de 4M CLH (en dioxano) se agita a 0°C a 20°C durante 2 horas y subsecuentemente se concentra por evaporación hasta sequedad, y el residuo se disuelve en 1 ml de tert-butanol, se congela y liofiliza bajo alto vacío. El compuesto del título se obtiene en forma de un polvo blanco. Rf = 0.23 (200:20:1 diclorometano-metanol-25% amoniaco concentrado); Rt = 3.46 (gradiente I).

El material de partida se prepara como sigue:

a) tert-Butil (1(S)-{1(S)-hidroxi-2-[2-metil-2-(tetrahidropiran-4-il)propionilamino]etil}-3(S)-{[2-(3-metoxipropoxi) benzoilamino]metil}-4-metil)pentil) carbamato

Una solución de 0.017 g de ácido 2-metil-2-(tetrahidropiran-4-il)propiónico en 1 ml de diclorometano se mezcla a 0°C con 0.021 ml de 1-cloro-N,N-trimetilpropenilamina y la solución de reacción se agita a 0° durante 1 hora. La solución de reacción se concentra por evaporación y el residuo se disuelve en 0.6 ml de acetato de etilo. La solución se agrega a una mezcla de 0.030 g de tert-butil (1(S)-(2-amino-1(S)-hidroxietil) -3(S)-{[2-(3-metoxipropoxi) benzoilamino] metil}-4-metilpentil) carbamato (Ejemplo 2b) en 0.5 ml de acetato de etilo y 0.6 ml de solución acuosa saturada de carbonato de sodio, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La solución de reacción se mezcla con agua y se extrae con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación. El compuesto del título se obtiene del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO2 60F) en forma de un aceite amarillento. Rf = 0.52 (200:20:1 diclorometano-metanol-amoniaco concentrado); Rt = 4.56 (gradiente I)

De acuerdo con los procesos descritos en Ejemplos 1-3, los siguientes compuestos se preparan de una forma análoga:

#### Ejemplos:

- 7 N-[4(S)-amino-6-(2,2-dimetilpropionilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato
- 8 N-{4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-[2-metil-2-(tetrahidropiran-4-il)-propionil amino]hexil}-2-(4metoxibutoxi) benzamida clorhidrato
- 39 N-[4(S)-amino-6-(2-ciclohexil-2-metilpropionilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato
- 40 N-{4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-[(1-fenilciclobutanocarbonil)amino]-hexil} -2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato
- 30 41 N-[4(S)-amino-6-(2,2-dimetilhexanoilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxi butoxi) benzamida clorhidrato
- 42 N-(4(S)-amino-6-[[1-(4-clorofenil)ciclobutanocarbonil]amino]-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil hexil) -2-(4metoxibutoxi) benzamida clorhidrato
- 35 43 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metil-2-m-tolilpropionilamino)-hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato
- 44 N-[4(S)-amino-6-(2-ciclopentil-2-metilpropionilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato
- 45 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metil-2-morfolin-4-ilpropionilamino) hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato
- 40 46 N-{4(S)-amino-6-[2-(3-fluorofenil)-2-metilpropionilamino]-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil hexil}-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato
- 47 N-{4(S)-amino-6-[(1-ciclohexilciclobutanocarbonil)amino]-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil hexil}-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato

- 48 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metil-2-piridin-3-ilpropionilamino)-hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato
- 49 N-[4-(S)-amino-6-(3-cloro-2,2-dimetilpropionilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato
- 5 50 N-[6-(2-acetilamino-2-metilpropionilamino)-4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato
- 51 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-[(1-trifluorometilciclobutanocarbonil) -amino] hexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato
- 10 52 N-[4(S)-amino-6-(2-ciclohexiloxi-2-metilpropionilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato
- 53 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metoxi-2-metilpropionilamino)-hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato
- 54 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metil-2-piperidin-1-ilpropionilamino) hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato
- 15 55 N-{4-amino-5-hidroxi-2-isopropil-6-[(1-metilciclohexanocarbonil)amino]hexil}-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato
- 56 N-{4(S)-amino-5(S)-hidroxi-6-[2-(1H-indol-3-il)-2-metilpropionilamino]-2(S)-isopropilhexil}-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato
- 20 57 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metoxipropionilamino)hexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato
- 58 N-(3(S)-amino-2(S)-hidroxi-5(S)-{[2-(4-metoxibutoxi)benzoilamino]metil}-6-metil heptil)adamantano-1-carboxamida clorhidrato
- 59 N-[4(S)-amino-6-[(2,2-dimetilpropionil)hidroxiamino]-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato
- 25 63 N-[4(S)-amino-6-(3,3-dimetilureido)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxi butoxi) benzamida clorhidrato
- 64 N-(4(S)-amino-6-benzoilamino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil)-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato
- 67 N-[4(S)-amino-6-(formilisopropilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxi butoxi) benzamida clorhidrato
- 30 70 N-[6-(acelilmetilamino)-4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxi butoxi) benzamida clorhidrato
- 73 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metil-2-piridin-2-ilpropionilamino)-hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato
- 35 74 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metil-2-piperidin-4-ilpropionilamino) hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato

Los materiales de partida se preparan como sigue:

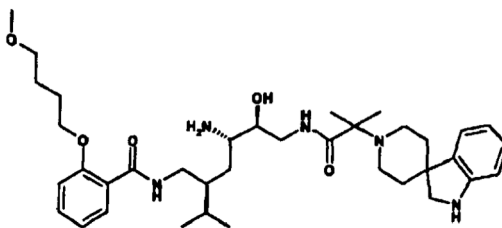
a) tert-Butilo 4-(1-metoxicarbonil-1-metiletil)piperidin-1-carboxilato

0.052 g de metilo 2-metil-2-piperidin-4-ilpropionato clorhidrato se colocan en 2 ml de dioxano y la mezcla se mezcla con 2 ml de 3M NaOH. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 30 minutos y se agregan 0.079 g de di-tert-butilo dicarbonato. La mezcla de reacción es subsecuentemente agitada a temperatura ambiente por 16

horas, se ajusta a pH = 6 con 2M CLH y se extrae con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran. El compuesto del título se obtiene del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub> 60F) en forma de un aceite incoloro. Rf = 0.45 (1:2 EtOAc-heptano).

b) 2-metil-2-piperidin4-ilpropionato de metilo clorhidrato

- 5 0.115 g de metilo 2-metil-2-piridin-4-ilpropionato (CAS 79757-27-0) se disuelven en 5 ml de metanol en un autoclave. La solución se mezcla con 0.35 ml de 1.2M CLH en metanol y 0.012 g de platino(IV) óxido, y la mezcla de reacción se hidrogena a 4 bar y 23° durante 46 horas. El catalizador se elimina por filtración a través de Hyflo y el filtrado se concentra por evaporación. El compuesto del título se obtiene en forma de un sólido marrón claro. Rf 0.05 (200:20:1 diclorometanometanol-25% amoniaco concentrado).
- 10 75 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(3,3,3-trifluoro-2(R)-metoxi-2-fenil propionil amino) hexil]2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato
- 76 N-[6-(N-acetilhidrazino)-4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxi butoxi) benzamida diclorhidrato
- 15 77 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2(R)-metoxi-3-fenilpropionilamino) hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato
- 78 N-[4(S)-amino-6-(3-ciclohexil-2(R)-metoxipropionilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato
- 79 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metil-2-piperidin-3(R)-ilpropionil amino) hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato
- 20 80 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metil-2-piperidin-3(S)-ilpropionil amino) hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato
- 81 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-6-[2-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropionilamino]-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato
- 25 82 N-[4(S)-amino-6-(2,2-dimetil-4-metilaminobutirilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato
- 83 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-6-[(2(S)-hidroxi-(S)-ciclopentanocarbonil)amino]-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato
- 84 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metil-2-piperidin-2(S)-ilpropionilamino) hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato
- 30 85 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metil-2-piperidin-2(R)-ilpropionilamino) hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato
- 86 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metil-2-(1,2-dihidrospiro[3H-indol-3,4'-piperidin]-1'-il) propionilamino) hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato



- 35 87 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-6-[2-(cis-4-hidroxiciclohex-1-il)-2-metilpropionilamino]-2(S)-isopropilhexil]2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato

Los materiales de partida se preparan como sigue:

a) ácido 2-(cis-4-Hidroxi-ciclohexil) -2-metil-propiónico

5 0.200 g de ácido 2-(cis-4-hidroxi-ciclohexil) -2-metil-propiónico metil éster se disuelven en 4 ml de metanol. Se añaden 4 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido de litio, y la mezcla se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción es neutralizada entonces con CLH 1 M y se concentra por evaporación. El compuesto del título se identifica a partir del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub> 60F) con base en su valor de R<sub>f</sub>.

b) ácido 2-(cis-4-Hidroxi-ciclohexil) -2-metil-propiónico metil éster y ácido 2-(trans-4-Hidroxi-ciclohexil) -2-metil-propiónico metil éster

10 Una solución de 2.0 g de ácido 2-(cis/trans-4-hidroxi-ciclohexil) -2-metil-propiónico en 40 ml de metanol se enfría hasta 0°C. 20 ml de una solución 2M de trimetilsilildiazometano en hexanos se agregan gota a gota y la solución de reacción se deja en reposo a temperatura ambiente por 1 hora. La solución se concentra bajo presión reducida y el residuo se coloca en acetato de etilo. La solución se lava con solución acuosa saturada de carbonato de sodio y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub> 60F) para proveer los compuestos del título en forma de aceites incoloros, eluyendo primero el isómero cis. R<sub>f</sub> (cis) = 0.11 (1:3 EtOAc-heptano); R<sub>f</sub> (trans) = 0.09 (1:3 EtOAc-heptano).

15

c) Ácido 2-(cis/trans-4-Hidroxi-ciclohexil) -2-metil-propiónico

20 2.690 g de ácido 2-(4-hidroxi-fenil) -2-metil-propiónico (29913-51-7) se disuelven en 20 ml de agua y 30 ml de solución 1M de NaOH. Se agregan 0.200 g de Raney-Nickel y la mezcla de reacción se hidrogena a 50 bar y 150°C durante 24 horas. El catalizador es retirado por filtración a través de Hyflo y el filtrado se concentra por evaporación. El residuo es colocado en 200 ml de agua y la solución neutralizada con CLH 1M a pH 6. La mezcla de reacción se extrae entonces con diclorometano (2x200 ml) y acetato de etilo (2x20 ml) y las fases orgánicas concentradas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación para proveer el compuesto del título en forma de una mezcla cercana a 1:4 de transisómeros cis/trans. El sólido blanco se usa para la siguiente etapa sin purificación adicional.

25

88 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-6-[2-(trans-4-hidroxiciclohex-1-il)-2-metilpropionilamino] -2(S)-isopronilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato

89 N-{4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-[2-(cis-4-metoxiciclohex-1-il)-2-metil propionilamino]hexil} 2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato

30 Los materiales de partida se preparan como sigue:

a) ácido 2-(cis-4-Metoxi-ciclohexil) -2-metil-propiónico

35 0.200 g de ácido 2-(cis-4-metoxi-ciclohexil) -2-metil-propiónico metil éster se disuelven en 4 ml de metanol. Se añaden 4 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido de litio y la mezcla se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción es neutralizada entonces con 1M CLH y se concentra bajo presión reducida. El compuesto del título se identifica a partir del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub> 60F) con base en su valor de R<sub>f</sub>.

b) ácido 2-(cis-4-Metoxi-ciclohexil) -2-metil-propiónico metil éster

40 0.500 g de ácido 2-(cis-4-hidroxi-ciclohexil) -2-metil-propiónico metil éster (Ejemplo 87b) se disuelven en 5 ml de tetrahidrofurano seco. 0.120 g de hidruro de sodio (60% dispersión) se agregan en porciones y la mezcla se agita a 40°C durante 1 hora. Se agrega yoduro de metilo (0.233 ml) y la mezcla se calienta a 40°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfría entonces a temperatura ambiente, se enfría con 5 ml de agua y se extrae con tert-butil metil éter (2x50 ml). Las fases orgánicas concentradas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación. El compuesto del título se identifica a partir del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub> 60F) con base en su valor de R<sub>f</sub>.

45 90 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-[2-(trans-4-metoxiciclohex-1-il)-2-metil propionilamino] hexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato

91 N-[4(S)-amino-6-(2-ciclohexil-2(R)-metoxiacetilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato

El material de partida se prepara como sigue:

a) ácido (R)-Ciclohexil-metoxi-acético

5 Se carga un autoclave con una solución de 1.00 g de ácido (R)-•-metoxi-fenilo acético en 20 ml metanol. Se añaden 0.100 g de catalizador de Nishimura y la mezcla se hidrogena a 4 bar y 20°C durante 1 hora. La mezcla se filtra a través de Hyflo y el filtrado se concentra por evaporación para proveer el compuesto del título en forma de un aceite no coloreado. El material crudo es usado sin purificación adicional. Rf = 0.84 (150:54:10:1 diclorometano-metanol-agua-ácido acético)

10 92 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2(R)-metoxi-2-fenilacetilamino)-hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato

93 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2(R)-metoxi-3,3-dimetilbutilamino) hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato

15 94 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-trifluorometil propionilamino) hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato

95 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(3,3,3-trifluoro-2(R)-metoxi-2-metil propionilamino) hexil]2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato

96 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(3,3,3-trifluoro-2(S)-metoxi-2-metil propionilamino) hexil]2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato

20 97 N-[4(S)-amino-6-(2-ciclohexil-3,3,3-trifluoro-2(R)-metoxipropionilamino)-5(S)-hidroxi -2(S)-isopropilhexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato

98 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2(R)-metoxi-2-fenilpropionilamino) hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato

25 39 N-[4(S)-amino-6-(2-ciclohexil-2(R)-metoxipropionilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato

100 N-{4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-[(1-metoxiciclopentanocarbonil)-amino] hexil}-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato

101 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-[(1-metoxiciclohexanocarbonil)-amino] hexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato

30 102 N-[4(S)-Amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metil-2-piperidin-3(R,S)-il-propionil amino) -hexil] -2-(4metoxibutoxi)-benzamida diclorhidrato

Los materiales de partida se preparan de acuerdo con los procesos descritos en el Ejemplo 74.

103 N-{4(S)-Amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-[2-metil-2-(1-metil-piperidin-3(R,S)-il) -propionilamino]-hexil}-2-(4-metoxi-butoxi)-benzamida diclorhidrato

35 Los materiales de partida se preparan como sigue:

a) ácido 2-Metil-2-(1-metil-piperidin-3(R,S)-il) -propiónico

40 0.200 g de ácido 2-metil-2-(1-metil-piperidin-3(R,S)-il) -propiónico metil éster se disuelven en 4 ml de metanol. Se agregan 4 ml de solución acuosa de hidróxido de litio 1 M y la mezcla se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutraliza con 1M CLH y se extrae con acetato de etilo (3x50 ml). Se combinan las fases orgánicas y se concentran por evaporación. El residuo se purifica por medio de cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub> 60F) para proveer el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Rf 0.15 (150:54:10:1 diclorometano-metanol-ácido acético-agua).

b) ácido 2-Metil-2-(1-metil-piperidin-3(R,S)-il) -propiónico metil éster

5 0.370 g de ácido 2-metil-2-piperidin-3(R,S)-il-propiónico metil éster clorhidrato (Ejemplo 102) se disuelven en 0.5 ml de 3M NaOH. 2 ml de ácido fórmico y se añaden 0.19 ml de formaldehído (35% solución acuosa) y la solución de reacción es caliente a 60°C durante 20 horas. La solución se enfría hasta temperatura ambiente, se neutraliza con 3M NaOH a pH 8-9 y se extrae con diclorometano (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (10 ml), se secan sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación. El residuo se purifica por medio de cromatografía instantánea (SiO2 60F) para proveer el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Rf 0.19 (200:20:1 diclorometano-metanol-25% amoniaco concentrado).

10 104 N-[4(S)-Amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metil-2-piperidin-2(R,S)-il-propionilamino)-hexil] -2-(4metoxi-butoxi)-benzamida diclorhidrato

105 N-{4(S)-Amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-[2-metil-2-(1-metil-piperidin-2-(R,S)-il) -propionilamino]- hexil}-2-(4-metoxi-butoxi)-benzamida diclorhidrato

Los materiales de partida se preparan de acuerdo con los procesos descritos en el Ejemplo 103.

15 106 N-{4(S)-Amino-5(S)-hidroxi-6-[2(R,S)-(trans-2-hidroxi-ciclohexil)-2-metilpropionilamino] -2(S)-isopropilhexil}-2-(4-metoxi-butoxi)-benzamida clorhidrato

El material de partida se prepara como sigue:

a) ácido trans-2-[2-tert-Butil-dimetil-silaniloxi]-ciclohexil]-2-metil-propiónico

20 Se agrega Imidazol (0.310 g) a una solución de 0.337 g de ácido trans-(2-(2-hidroxi-ciclohexil) -2-metil propiónico (34440-72-7) y 0.682 g tert-butil-dimetil-clorosilano en 7 ml de N,N-dimetilformamida seca. La mezcla se deja en reposo a temperatura ambiente por 2 horas y luego se calienta a 50° por 12 horas. La mezcla de reacción se vierte sobre agua (30 ml) y la mezcla se extrae con tert-butil metil éter (2x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 ml) y salmuera (30 ml) se secan sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El residuo es colocado en 9 ml de metanol y 3 ml de tetrahidrofurano y la mezcla resultante se trata durante 1 hora a temperatura ambiente con una solución acuosa al 10% de carbonato de potasio (3 ml). La solución de reacción se concentra bajo presión reducida hasta la mitad del volumen inicial y el pH se ajusta a 5 con 1M CLH. La mezcla se extrae con tert-butil metil éter (2x50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por medio de cromatografía instantánea (SiO2 60F) para proveer el compuesto del título en forma de un sólido blanco. Rf 0.64 (1:2 EtOAc-heptano).

30 107 N-{4(S)-Amino-5(S)-hidroxi-6-[2-(3(S)-hidroxi-ciclohex-1(R)-il) -2-metilpropionilamino] -2(S)-isopropilhexil}-2-(4-metoxi-butoxi)-benzamida clorhidrato

Los materiales de partida se preparan como sigue:

a) ácido 2-(3(S)-Hidroxi-ciclohex-1(R)-il)-2-metil-propiónico

35 1:00 g de ácido 2-(cis-3-hidroxi-ciclohexil) -2-metil-propiónico etil éster se disuelven en 30 ml de metanol. Se agregan 30 ml de solución acuosa de hidróxido de litio 1 M y la mezcla se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutraliza con 1M CLH y se concentra por evaporación. El compuesto del título se identifica a partir del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO2 60F) con base en su valor de Rf.

b) ácido 2-(3(S)-Hidroxi-ciclohex-1(R)-il) -2-metil-propiónico etil éster

40 3 ml de solución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano se agregan a una solución de 1.00 g de ácido 2-[3 (S)-(tert-butil-dimetilsilaniloxi)-ciclohex-(1R)-il] -2-metil-propiónico etil éster en 3 ml de tetrahidrofurano a 0°C. La reacción se deja en reposo a temperatura ambiente por 1 hora y luego se diluye con tert-butil metil éter (20 ml) y se lava con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación. El compuesto del título se identifica a partir del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO2 60F) con base en su valor de Rf.

45 c) ácido 2-[3(S)-(tert-Butil-dimetilsilaniloxil) -ciclohex-1(R)-il] -2-metil-propiónico etil éster



Una solución de 21 ml de diisopropilamida litio (ca. 1M en tetrahidrofurano/hexanos) se enfría hasta -78°C. Una solución de 3.72 g de ácido [3(S)-(tert-butil-dimetil-silanil-oxi)-ciclohex-1(R)-il] -acético etil éster (197091-18-2) en 20 ml de tetrahidrofurano se agrega gota a gota durante un periodo de 15 minutos mientras que se mantiene la temperatura a -78°C. La solución de reacción se agita durante 30 minutos a -78°C y se añade yoduro de metilo (1.31 ml) en una porción. La mezcla de reacción se calienta a 0°C durante un periodo de 30 minutos y luego se enfría de nuevo a -78°C. Se agrega solución de diisopropilamida litio (21 ml) gota a gota durante un periodo de 15 minutos y la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a -78°C. Se agregan 1.31 ml de yoduro de metilo en una porción y la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente durante un periodo de 16 horas. La mezcla de reacción es enfriada con CLH 0.1M (50 ml) y se extrae entonces con tert-butil metil éter (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (50 ml), se secan sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación. El compuesto del título se identifica a partir del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO2 60F) con base en su valor de Rf.

108 N-[4(S)-Amino-5(S)-hidroxi-6-(2-imidazol-1-il-2-metil-propionilamino)-2(S)-isopropil-hexil] -2-(4-metoxibutoxi)-benzamida diclorhidrato

15 El material de partida se prepara como sigue:

a) ácido 2-Imidazol-1-il-2-metil-propiónico 1.54 g de ácido 2-imidazol-1-il-2-metil-propiónico etil éster (73828-88-3) se disuelven en 20 ml de metanol. Se agregan 20 ml de NaOH 3M y la mezcla se agita durante 16 horas a 60°C. La mezcla de reacción es neutralizada entonces con CLH 1 M y se concentra por evaporación. El compuesto del título se identifica a partir del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO2 60F) con base en su valor de Rf.

20 109 N-[4(S)-Amino-6-(2-ciano-2,2-dimetil-acetilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexitil] -2-(4-metoxi-butoxi)-benzamida clorhidrato

110 N-{6-[trans-2-(4-Acetilamino-ciclohexil)-2-metil-propionilamino]-4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexitil}-2-(4-metoxi-butoxi)-benzamida clorhidrato

Los materiales de partida se preparan como sigue:

25 a) ácido trans-2-(4-Acetilamino-ciclohexil)-2-metil-propiónico

0.200 g de ácido trans-2-(4-acetilamino-ciclohexil) -2-metil-propiónico metil éster se disuelven en 4 ml de metanol. Se añaden 4 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido de litio y la mezcla se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutraliza con CLH 1 M y se extrae con acetato de etilo (3x50 ml) - las fases orgánicas combinadas se concentran por evaporación. El compuesto del título se identifica a partir del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO2 60F) con base en su valor de Rf.

b) Ácido trans-2-(4-Acetilamino-ciclohexil)-2-metil-propiónico metil éster

Un matraz de fondo redondo se carga con 0.422 g de ácido trans-2-(4-azido-ciclohexil) -2-metilpropiónico metil éster. Se agregan 0.71 ml de ácido tioacético y la solución se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentra por evaporación. El compuesto del título se identifica a partir del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO2 60F) con base en su valor de Rf.

c) ácido trans-2-(4-Azido-ciclohexil)-2-metil-propiónico metil éster

Se añade azida de sodio (0.761 g) a una solución de 0.898 g de ácido cis-2-(4-metanosulfoniloxiciclohexil)-2-metilpropiónico metil éster en 7 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se calienta a 100°C durante 16 horas. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye con 20 ml de agua y se extrae con tert-butil metil éter (3x30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (20 ml), se secan sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación. El compuesto del título se identifica a partir del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO2 60F) con base en su valor de Rf.

d) ácido cis-2-(4-Metanosulfoniloxi-ciclohexil)-2-metil-propiónico metil éster

Una solución de 1.00 g de ácido 2-(cis-4-hidroxi-ciclohexil)-2-metil-propiónico metil éster (Ejemplo 87b), 1.38 ml trietilamina y 0.061 g de 4-dimetilaminopiridina en 20 ml de diclorometano se enfría hasta 0°C. Se añade cloruro de metanosulfonilo (0.50 ml) y la solución se deja en reposo a temperatura ambiente por 16 horas. La solución se vierte sobre solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y se separan las fases. La fase acuosa se extrae

con diclorometano (2x50 ml) -las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (50 ml) se secan sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación. El compuesto del título se identifica a partir del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub> 60F) con base en su valor de R<sub>f</sub>.

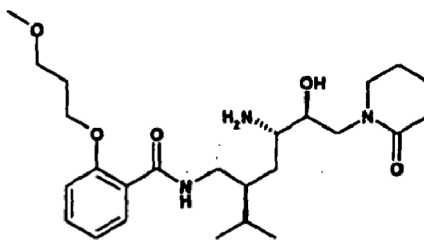
- 5 111 N-{6-[2-(3(S)-Acetilamino-ciclohex-1(R)-il)-2-metil-propionilamino]-4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexil]-2-(4-metoxi-butoxi)-benzamida clorhidrato

Los materiales de partida se preparan de acuerdo con los procesos descritos en el Ejemplo 110 partiendo de ácido 2-(3 (S)-hidroxi-ciclohex-1(R)-il) -2-metil-propiónico etil éster (Ejemplo 107b).

- 112 N-[4(S)-Amino-6-(2,2-difluoro-2-fenil-acetilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil hexil] -2-(4-metoxi-butoxi)-benzamida clorhidrato
- 10 113 N-[4(S)-Amino-6-(2-ciclohexil-2,2-difluoro-acetilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil] -2-(4-metoxi-butoxi)-benzamida clorhidrato
- 114 N-{4(S)-Amino-6-[2,2-difluoro-2-(tetrahidro-piran-4-il)-acetilamino]-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexil}-2-(4-metoxi-butoxi)-benzamida clorhidrato

#### Ejemplo 4:

- 15 N-[4(S)-Amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-oxopiperidin-1-il) hexil] -2-(3-metoxipropoxi) benzamida clorhidrato



- 20 Una solución de 0.051 g de 2-(3-metoxipropoxi)-N-(3-metil-2(S)-[2-oxo-5(S)-(2-oxopiperidin-1-ilmetil)oxazolidin-4(S)-ilmetil]butil)benzamida, 0.050 g de hidróxido de litio hidratado en 1.5 ml de etanol y 1.5 ml de agua se agita a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se vierte sobre hielo-agua y se extrae con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas concentradas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación. El compuesto del título se obtiene del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub> 60F) en forma de la base libre. Ésta se disuelve en 0.5 ml de dioxanos, se mezcla con 20 PI de 4N CLH/dioxano se congela en nitrógeno líquido y se liofiliza bajo alto vacío durante la noche. El compuesto del título es identificado a partir del residuo con base en el valor de R<sub>f</sub>.

- 25 El material de partida se prepara como sigue:

a) 2-(3-Metoxipropoxi)-N-(3-metil-2(S)-[2-oxo-5(S)-(2-oxopiperidin-1-ilmetil) -oxazolidin-4(S)-ilmetil]butil) benzamida

- 30 Una mezcla de 0.115 g de piperidin-2-ona, 0.136 g de tert-butóxido de potasio en 3 ml de dimetil sulfóxido se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos; se mezcla con 0.26 g de tert-butil (3(S)-{[2-(3-metoxipropoxi) benzoilamino] metil}-4-metil-1(S)-(R)-oxiranilpentil) -carbamato (Ejemplo 1 b) y subsecuentemente se agita adicionalmente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vierte sobre hielo-agua y se extrae con tert-butil metil éter (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavan sucesivamente con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación. El compuesto del título se identifica a partir del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO<sub>2</sub> 60F) con base en el valor R<sub>f</sub>. De acuerdo con los procesos descritos en el Ejemplo 4, los siguientes compuestos se preparan de una forma análoga:

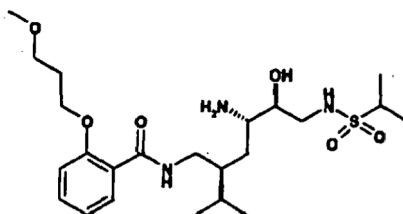
#### 35 Ejemplos:

- 9 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-oxopiperidin-1-il) hexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato

- 17 N-[4(S)-amino-6-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil] -2-(4-metoxi butoxi) benzamida clorhidrato
- 37 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-8-(2-oxoazepan-1-il) hexil]-2-(4-metoxi butoxi) benzamida clorhidrato
- 5 38 N-[4(S)-amino-6-(3,3-dimetil-2-oxoazepan-1-il)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato
- 61 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-6-(4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-2(S)-isopropilhexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato
- 10 62 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-oxotetrahidropirimidin-1-il)hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato

**Ejemplo 5:**

N-[4(S)-Amino-5(S)hidroxi-2(S)-isopropil-6-(propano-2-sulfonilamino) hexil]-2-(3-metoxipropoxi) benzamida clorhidrato



- 15 0.007 ml de cloruro de propano-2-sulfonilo se agrega a 0°C a una solución de 0.0255 g de tert-butil (1(S)-(2-amino1(S)-hidroxietil) -3(S)-{[2-(3-metoxipropoxi) benzoilamino]metil}-4-metilpentil) carbamato (Ejemplo 2b) y 0.007 ml de trietilamina en 1 ml de diclorometano. Después de 6 horas, la mezcla de reacción se concentra por evaporación –el intermedio N-Boc se identifica a partir del residuo por medio de cromatografía instantánea (SiO2 60F) con base en el valor de Rf. Éste se disuelve en 0.82 ml de 4N CLH/dioxano -después de 4 horas, la mezcla de reacción se concentra por evaporación, y el residuo se disuelve en 0.5 ml de tert-butanol, se congela en nitrógeno líquido y se liofiliza bajo alto vacío durante la noche. El compuesto del título es identificado a partir del residuo con base en el valor de Rf.

De acuerdo con los procesos descritos en el Ejemplo 5, los siguientes compuestos se preparan de una forma análoga:

**Ejemplos:**

- 10 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)isopropil-6-(propano-2-sulfonilamino) hexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato
- 60 N-(4(S)-amino-6-ciclopropanosulfonilamino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil)-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato
- 30 65 N-(4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-fenilmetanosulfonilaminohexil)-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato
- 68 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(tiofen-2-sulfonilamino) hexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato
- 35 69 N-(4(S)-amino-6-bencenosulfonilamino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil)-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato
- 115 N-[4(S)-Amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metil-propano-2-sulfonilamino) -hexil] -2 -(4-metoxi-butoxi)-benzamida clorhidrato

116 N-[4(S)-Amino-6-(2-ciclohexil-propano-2-sulfonilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexil] -2-(4-metoxibutoxi)-benzamida clorhidrato

Los materiales de partida se preparan como sigue:

a) cloruro de 2-Ciclohexil-propano-2-sulfonilo

5 Se agregan 2 mmol de fosforoxitricloruro a una solución de 1 mmol de ácido 2-ciclohexil-propano-2-sulfónico en acetonitrilo y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se enfría cuidadosamente mediante la adición de agua y se extrae con tert-butil metil éter. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación. El compuesto crudo del título se usa sin purificación adicional.

10 b) Ácido 2-Ciclohexil-propano-2-sulfónico

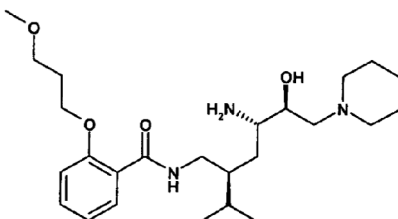
10 ml de una solución acuosa de peróxido de hidrógeno (30% en peso) se agregan a una solución en agitación de 1 mmol de 2ciclohexil-propano-2-tiol en ácido acético y la mezcla se calienta luego a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se retira el solvente bajo presión reducida. El compuesto crudo del título se usa sin purificación adicional.

15 c) 2-Ciclohexil-propano-2-tiol

1 mmol de tiourea se añade a una solución en agitación de 1 mmol de (1-bromo-1-metil-etil) -ciclohexano [BRN 2424910] en metanol y la mezcla se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Se retira el solvente bajo presión reducida y se suspende luego el residuo en 10 ml de NaOH 2N y se calienta a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se extrae con tert-butil metil éter (3x). Las fases orgánicas concentradas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación. El compuesto crudo del título se usa sin purificación adicional.

## REIVINDICACIONES

1. Los compuestos N-(4(S)-Amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-piperidin-1-ilhexil)-2-(3-metoxipropoxi) benzamida diclorhidrato



- 5 N-(4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-piperidin-1-ilhexil)-2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato,  
 N-(4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-morfolin-4-ilhexil)-2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato,  
 N-[4(S)-amino-6-(9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxi butoxi) benzamida diclorhidrato,  
 10 N-[4(S)-amino-6-(cis-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxi butoxi) benzamida diclorhidrato,  
 N-[4(S)-amino-6-(3-metilpiperidin-1-il) -5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato,  
 N-[4(S)-amino-6-(4-metilpiperidin-1-il) -5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato,  
 N-(4(S)-amino-6-sec-(S)-butilamino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil)-2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato,  
 N-(4(S)-amino-6-tert-butilamino-5(S)-hidroxi-(S)-isopropilhexil)-2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato,  
 15 N-(4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-isopropilaminohexil)-2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato,  
 N-(4(S)-amino-6-sec-(R)-butilamino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil)-2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato,  
 N-[4(S)-amino-6-(ciclopropilmetilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato,  
 N-[4(S)-amino-6-(1,1-dimetilpropilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato,  
 N-(4(S)-amino-6-etilamino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil)-2-(4-metoxibutoxi)-benzamida diclorhidrato,  
 20 N-(4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-propilaminohexil)-2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato,  
 N-[4(S)-amino-6-(1-etilpropilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato,  
 N-(4(S)-amino-6-ciclopentilamino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil) -2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato,  
 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2(R)-metilpiperidin-1-il)hexil]-2-(4-metoxi butoxi) benzamida diclorhidrato,  
 25 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2(S)-metilpiperidin-1-il)hexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato,  
 N-(4(S)-amino-5(S)-hidroxi-6-isobutilamino-2(S)-isopropilhexil)-2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato,  
 N-[4(S)-amino-6-(1-etil-1-metilpropilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxi butoxi) benzamida diclorhidrato,  
 N-(4(S)-amino-6-ciclopropilamino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil) -2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato,

N-(4(S)-amino-6-azepan-1-il-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil)-2-(4-metoxibutoxi)-benzamida diclorhidrato,

N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(1(S)-metilpentilamino) hexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato,

N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(1(R)-metilpentilamino) hexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato,

N-(4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-pirrolidin-1-ilhexil)-2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato,

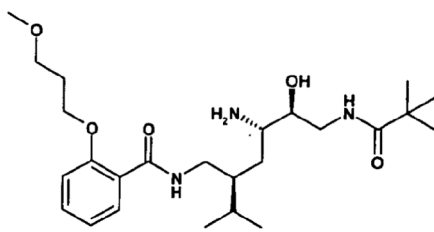
5 N-(4(S)-amino-6-bencilamino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil)-2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato,

N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2(R)-metoximetilpirrolidin-1-il)hexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,

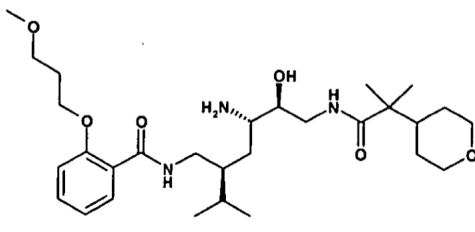
N-[4(S)-amino-6-(1-carbamoiletilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato,

10 N-[6-(3(S)-acetilaminopirrolidin-1-il)-4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,

N-[4(S)-Amino-6-(2,2-dimetilpropionilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(3-metoxipropoxi) benzamida clorhidrato



15 N-{4(S)-Amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-[2-metil-2-(tetrahidropiran-4-il)propionilamino] hexil}-2-(3-metoxipropoxi) benzamida clorhidrato



N-[4(S)-amino-6-(2,2-dimetilpropionilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,

20 N-{4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-[2-metil-2-(tetrahidropiran-4-il)-propionil amino] hexil}-2-(4metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,

N-[4(S)-amino-6-(2-ciclohexil-2-metilpropionilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,

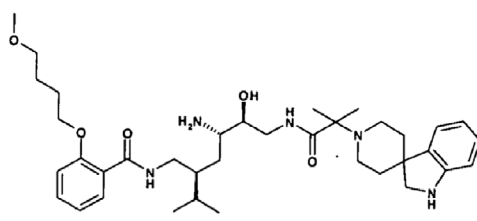
N-(4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-[(1-fenilciclobutanocarbonil)amino]hexil)-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,

25 N-[4(S)-amino-6-(2,2-dimetilhexanoilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,

N-(4(S)-amino-6-[[1-(4-clorofenil)ciclobutanocarbonil]amino]-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil hexil) -2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,

- N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metil-2-m-tolilpropionilamino)hexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- N-[4(S)-amino-6-(2-ciclopentil-2-metilpropionilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- 5 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metil-2-morfolin-4-ilpropionilamino)hexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato,
- N-{4(S)-amino-6-[2-(3-fluorofenil)-2-metilpropionilamino]-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil}-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- 10 N-{4(S)-amino-6-[(1-ciclohexil ciclobutano carbonil)amino]-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil hexil}-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metil-2-piridin-3-ilpropionilamino) hexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato,
- N-[4(S)-amino-6-(3-cloro-2,2-dimetilpropionilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- 15 N-[6-(2-acetilamino-2-metilpropionilamino)-4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- N-{4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-[(1-trifluorometilciclobutanocarbonil)-amino] hexil}-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- 20 N-[4(S)-amino-6-(2-ciclohexiloxi-2-metilpropionilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metoxi-2-metilpropionilamino)hexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metil-2-piperidin-1-ilpropionilamino)hexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato,
- 25 N-{4-amino-5-hidroxi-2-isopropil-6-[(1-metilciclohexanocarbonil)amino]hexil}-2-(4-metoxi butoxi) benzamida clorhidrato,
- N-{4(S)-amino-5(S)-hidroxi-6-[2-(1H-indol-3-il)-2-metilpropionilamino]-2(S)-isopropilhexil}-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- 30 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metoxipropionilamino) hexil]-N-(3 (S)-amino-2(S)-hidroxi-5 (S)-[[2-(4-metoxibutoxi) benzoilamino]metil]-6-metilheptil)adamantano-1-carboxamida clorhidrato,
- N-{4(S)-amino-6-[(2,2-dimetilpropionil)hidroxiamino]-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil}-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- N-[4(S)-amino-6-(3,3-dimetilureido)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- N-(4(S)-amino-6-benzoilamino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil)-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- 35 N-[4(S)-amino-6-(formilisopropilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- N-[6-(acetilmetilamino)-4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metil-2-piridin-2-ilpropionilamino)hexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato,

- N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metil-2-piperidin-4-ilpropionilamino)hexil] benzamida diclorhidrato, -2-(4-metoxibutoxi)
- N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(3,3,3-trifluoro-2(R)-metoksi-2-fenilpropionil amino) hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- 5 N-[6-(N-acetilhidrazino)-4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato,
- N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2(R)-metoksi-3-fenilpropionilamino)hexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- N-[4(S)-amino-6-(3-ciclohexil-2(R)-metoxipropionilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil] benzamida clorhidrato, -2-(4-metoxibutoxi)
- 10 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metil-2-piperidin-3(R)-ilpropionilamino)hexil] benzamida diclorhidrato, -2-(4-metoxibutoxi)
- N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metil-2-piperidin-3(S)-ilpropionilamino)hexil] benzamida diclorhidrato, -2-(4-metoxibutoxi)
- 15 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-6-[2-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropionilamino]-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- N-[4(S)-amino-6-(2,2-dimetil-4-metilaminobutirilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato,
- N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-6-[(2(S)-hidroxi-(S)-ciclopentanocarbonil)amino]-2(S)-isopropil hexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- 20 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metil-2-piperidin-2(S)-ilpropionilamino)hexil] benzamida diclorhidrato, -2-(4-metoxibutoxi)
- N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metil-2-piperidin-2(R)-ilpropionilamino)hexil] benzamida diclorhidrato, -2-(4-metoxibutoxi)
- 25 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metil-2-(1,2-dihidrospiro[3H-indol-3,4'-piperidin] -1'-il) propionilamino) hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida diclorhidrato



- N-[4 (S)-amino-5(S)-hidroxi-6-[2-(cis-4-hidroxiciclohex-1-il)-2-metilpropionilamino] -2 (S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- 30 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-6-[2-(trans-4-hidroxiciclohex-1-il)-2-metilpropionilamino] -2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-[2-(cis-4-metoxiciclohex-1-il)-2-metilpropionil amino]hexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-[2-(trans-4-metoxiciclohex-1-il)-2-metilpropionil etoxibutoxi] benzamida clorhidrato,



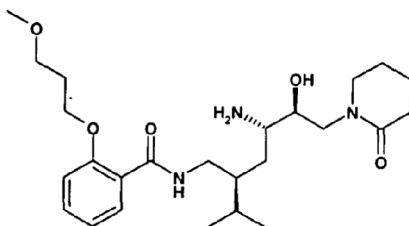
- N-[4 (S)-amino-6-(2-ciclohexil-2(R)-metoxiacetilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2(R)-metoxi-2-fenilacetilamino)hexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- 5 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2(R)-metoxi-3,3-dimetilbutirilamino)hexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-trifluorometilpropionil amino) hexil]2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- 10 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(3,3,3-trifluoro-2(R)-metoxi-2-metilpropionil amino) hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(3,3,3-trifluoro-2(S)-metoxi-2-metilpropionil amino) hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- N-[4(S)-amino-6-(2-ciclohexil-3,3,3-trifluoro-2(R)-metoxipropionilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- 15 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2(R)-metoxi-2-fenilpropionilamino)hexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- N-[4(S)-amino-6-(2-ciclohexil-2(R)-metoxipropionilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil hexil] -2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- 20 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-[(1-metoxiciclopentanocarbonil) -amino]hexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-[(1-metoxiciclohexanocarbonil)amino] hexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,
- N-[4 (S)-Amino-5 (S)-hidroxi-2 (S)-isopropil-6-(2-metil-2-piperidin-3 (R, S)-il-N-{4 (S)-Amino-5 (S)-hidroxi-2 (S)-isopropil-6-[2-metil-2-(1-metil-piperidin-3(R,S)-il) -propionilamino]-hexil]-2-(4-metoxi-butoxi)-benzamida diclorhidrato,
- 25 N-[4(S)-Amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-metil-2-piperidin-2(R,S)-il-propionilamino)-hexil] -2-(4-metoxi-butoxi)-benzamida diclorhidrato,
- N-[4(S)-Amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-[2-metil-2-(1-metil-piperidin-2(R,S)-il)-propionil amino]-hexil]2-(4-metoxi-butoxi)-benzamida diclorhidrato,
- 30 N-[4 (S)-Amino-5 (S)-hidroxi-6-[2 (R, S)-(trans-2-hidroxi-ciclohexil)-2-metilpropionilamino] -2 (S)-isopropilhexil]- 2-(4-metoxi-butoxi)-benzamida clorhidrato,
- N-[4 (S)-Amino-5 (S)-hidroxi-6-[2-(3 (S)-hidroxi-ciclohex-1 (R)-il)-2-metil-propionilamino] -2 (S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxi-butoxi)-benzamida clorhidrato,
- N-[4(S)-Amino-5(S)-hidroxi-6-(2-imidazol-1-il-2-metil-propionilamino)-2(S)-isopropilhexil] -2-(4-metoxi-butoxi)-benzamida diclorhidrato,
- 35 N-[4 (S)-Amino-6-(2-ciano-2,2-dimetil-acetilamino)-5 (S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexil]-2-(4-metoxi-butoxi)-benzamida clorhidrato,
- N-[6-[trans-2-(4-Acetilamino-ciclohexil)-2-metil-propionilamino]-4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2 (S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxi-butoxi)-benzamida clorhidrato,
- 40 N-[6-[2-(3(S)-Acetilamino-ciclohex-1(R)-il)-2-metil-propionilamino]-4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxi-butoxi)-benzamida clorhidrato,

N-[4 (S)-Amino-6-(2,2-difluoro-2-fenil-acetilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexil]-2-(4-metoksi-butoxi)-benzamida clorhidrato,

N-[4(S)-Amino-6-(2-ciclohexil-2,2-difluoro-acetilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexil] -2-(4-metoksi-butoxi)-benzamida clorhidrato,

5 N-{4(S)-Amino-6-[2,2-difluoro-2-(tetrahidro-piran-4-il)-acetilamino]-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexil}-2-(4metoksi-butoxi)-benzamida clorhidrato,

N-(4(S)-Amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-oxopiperidin-1-il) hexil]-2-(3-metoxipropoxi) benzamida clorhidrato



N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-oxopiperidin-1-il) hexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,

10 N-[4(S)-amino-6-(3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,

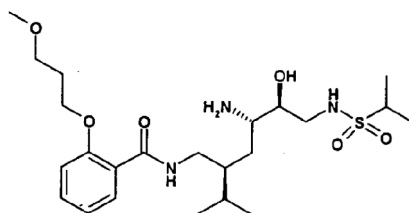
N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-oxoazepan-1-il)hexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,

N-[4(S)-amino-6-(3,3-dimetil-2-oxoazepan-1-il)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,

15 N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-6-(4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-2(S)-isopropilhexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,

N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(2-oxotetrahidropirimidin-1-il)hexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,

20 N-[4(S)-Amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(propano-2-sulfonilamino)hexil]-2-(3-metoxipropoxi) benzamida clorhidrato



N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(propano-2-sulfonilamino)hexil]-2-(4-metoxi butoxi) benzamida clorhidrato,

25 N-(4(S)-amino-6-ciclopropanosulfonilamino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil)-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,

N-(4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-fenilmetanosulfonilaminohexil)-2-(4-metoxi butoxi) benzamida clorhidrato,

N-[4(S)-amino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-6-(tiofen-2-sulfonilamino) hexil]-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,

N-(4(S)-amino-6-bencenosulfonilamino-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropilhexil)-2-(4-metoxibutoxi) benzamida clorhidrato,

N-[4 (S)-Amino-5 (S)-hidroxi-2 (S)-isopropil-6-(2-metil-propano-2-sulfonilamino)-hexil]-2-(4-metoxi-butoxi)-benzamida clorhidrato y

N-[4(S)-Amino-6-(2-ciclohexil-propano-2-sulfonilamino)-5(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexil] -2-(4-metoxi-butoxi)-benzamida clorhidrato

- 5 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en un método para el tratamiento terapéutico de un cuerpo humano o animal.
3. Una preparación farmacéutica que comprende, como un ingrediente farmacéutico activo, un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.
- 10 4. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar una preparación farmacéutica que tiene acción inhibidora de la renina.
5. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar una preparación farmacéutica para el tratamiento o prevención de hipertensión, fallo cardíaco, glaucoma, infarto del miocardio, fallo renal o restenosis.