

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 430 139**

51 Int. Cl.:

C07D 211/60	(2006.01)	A61K 31/4525	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	A61K 31/453	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	A61K 31/4535	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)	A61K 31/454	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)	A61K 31/4545	(2006.01)
C07D 409/12	(2006.01)	A61P 9/12	(2006.01)
C07D 413/12	(2006.01)		
C07D 413/14	(2006.01)		
C07D 471/04	(2006.01)		
A61K 31/445	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2006 E 11185536 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2013 EP 2420491**

54 Título: **Compuestos de piperidina 3,5-sustituido como inhibidores de renina**

30 Prioridad:

02.03.2006 GB 0604223
08.06.2006 GB 0611390
30.12.2005 EP 05028771

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.11.2013

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

EHARA, TAKERU;
YOKOKAWA, FUMIAKI;
GROSCHE, PHILIPP;
IRIE, OSAMU;
IWAKI, YUKI;
KANAZAWA, TAKANORI;
KAWAKAMI, SHIMPEI;
KONISHI, KAZUHIDE;
MOGI, MUNETO y
SUZUKI, MASAKI

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 430 139 T3

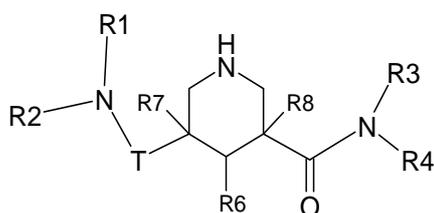
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Compuestos de piperidina 3,5-sustituido como inhibidores de renina

5 La invención se refiere a compuestos de piperidina 3,5-sustituido, a estos compuestos para utilizarse en el diagnóstico y en el tratamiento terapéutico de un animal de sangre caliente, especialmente para el tratamiento de una enfermedad (= trastorno) que dependa de la actividad de la renina; al uso de un compuesto de esta clase para la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad que dependa de la actividad de la renina; al uso de un compuesto de esta clase en el tratamiento de una enfermedad que dependa de la actividad de la renina; a formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de piperidina 3,5-sustituido y/o a un método de tratamiento, que comprende administrar un compuesto de piperidina 3,5-sustituido, a un método para la fabricación de un compuesto de piperidina 3,5-sustituido y a productos intermedios novedosos y etapas parciales para su síntesis.

15 La presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula I':



(I')

en donde:

30 R1 es hidrógeno, alquilo no sustituido o sustituido, alquenilo no sustituido o sustituido, alquinilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heterociclilo no sustituido o sustituido o cicloalquilo no sustituido o sustituido;

35 R2 es alquilo no sustituido o sustituido, alquenilo no sustituido o sustituido, alquinilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heterociclilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido o acilo;

R3 es hidrógeno, arilo no sustituido o sustituido o alquilo no sustituido o sustituido;

40 R4 es alquilo no sustituido o sustituido, alquenilo no sustituido o sustituido, alquinilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heterociclilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido o acilo;

o R3 y R4 pueden formar juntos un anillo de hidrocarburo saturado de 3 a 7 miembros, que contiene nitrógeno, que puede estar no sustituido o sustituido;

45 R6 es OH;

R7 y R8 son, independientemente uno del otro, hidrógeno o halógeno; y

50 T es metileno o carbonilo;

en donde heterociclilo es un resto heterocíclico mono o bicíclico

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 La presente invención también se refiere a un compuesto de la fórmula I' en donde:

R1 es hidrógeno, alquilo no sustituido o sustituido o cicloalquilo no sustituido o sustituido;

60 R2 es alquilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido o heterociclilo mono o bicíclico no sustituido o sustituido;

R3 es hidrógeno o alquilo no sustituido o sustituido;

65 R4 es alquilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido o acilo;

o R3 y R4 pueden formar juntos un anillo de hidrocarburo saturado de 3 a 7 miembros, que contiene nitrógeno, que puede estar no sustituido o sustituido; y

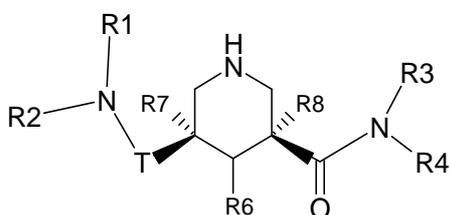
T es carbonilo (C(=O));

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las realizaciones preferidas de la fórmula I' son en las que los restos T-NR1R2 y NR3R4 están unidos en configuración cis con respecto a la piperidina central o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Las realizaciones particularmente preferidas de la fórmula I' son en las que los restos T-NR1R2 y NR3R4 están unidos en configuración trans con respecto a la piperidina central o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma

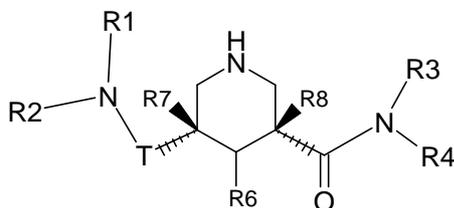
En particular se proporcionan realizaciones de la fórmula I' que tienen la configuración que se muestra en la siguiente fórmula I'A,



(I'A)

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R1, R2, T, R3, R4, R6, R7 y R8 son tal como se definen en las realizaciones anteriores.

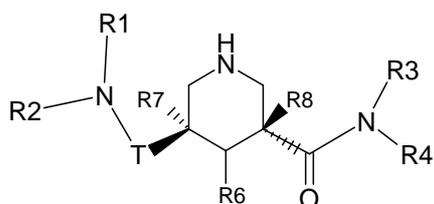
En particular se proporcionan realizaciones de la fórmula I' que tienen la configuración que se muestra en la siguiente fórmula I'B,



(I'B)

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R1, R2, T, R3, R4, R6, R7 y R8 son tal como se definen en las realizaciones anteriores.

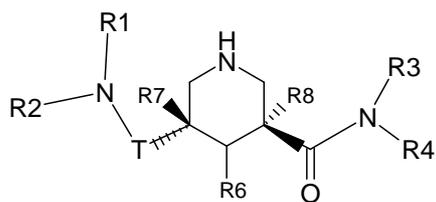
En particular se proporcionan realizaciones de la fórmula I' que tienen la configuración que se muestra en la siguiente fórmula I'C,



(I'C)

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R1, R2, T, R3, R4, R6, R7 y R8 son tal como se definen en las realizaciones anteriores.

En particular se proporcionan realizaciones de la fórmula I' que tienen la configuración que se muestra en la siguiente fórmula I'D,



(I'D)

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R1, R2, T, R3, R4, R6, R7 y R8 son tal como se definen en las realizaciones anteriores.

En particular se proporcionan compuestos de la fórmula I' en los que

R1 es hidrógeno, alquilo C₁-C₇, cicloalquilo C₃-C₈ o fenil-alquilo C₁-C₇;

R2 es pirimidilo, piridilo, fenil-alquilo C₁-C₇, naftil-alquilo C₁-C₇, piridil-alquilo C₁-C₇, indolil-alquilo C₁-C₇, 1H-pirrol[2,3-b]piridil-alquilo C₁-C₇, quinolinil-alquilo C₁-C₇, 1H-piridin-2-onil-alquilo C₁-C₇, tiofenil-alquilo C₁-C₇, cromanyl-alquilo C₁-C₇, 2,3-dihidro-benzofuranil-alquilo C₁-C₇, fenilo, 4H-benzo[1,4]oxazin-3-onilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazilo, 3,4-dihidro-1H-quinolin-2-onilo o es acilo, tal como fenilcarbonilo o indolilcarbonilo, donde cada fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, indolilo, pirrolo[2,3-b]piridilo, quinolinilo, 1H-piridin-2-onilo, tiofenilo, cromanyl, 2,3-dihidro-benzo-furanilo, 3,4-dihidro-1H-quinolin-2-onilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazilo o 4H-benzo-[1,4]oxazin-3-onilo mencionados para R2 siempre que un sustituyente o una parte de un sustituyente esté no sustituido o sustituido con uno o más restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, hidroxil-alquilo C₁-C₇, fenilo, fenilo que está mono, di o trisustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇ y/o alquilo C₁-C₇; halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, ciano, alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilamino-C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcanoil C₁-C₇-amino, N-monoalcoxi C₁-C₇-alquilaminocarbonilo C₁-C₇, alcanoil C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcanoil C₁-C₇, amino-alquilo C₁-C₇ y alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇;

R3 es hidrógeno, alquilo C₁-C₇;

R4 se selecciona del grupo que consiste en:

- alquilo C₄-C₁₀ ramificado, que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más grupos que consisten en:

heterociclilo no sustituido o sustituido, que no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento, arilo no sustituido o sustituido; halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, halo-alcoxilo C₁-C₇, hidroxil-alcoxilo C₁-C₇ y N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-aminocarbonilo; N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino, amino-carbonilo o ciano;

- alquilo C₁-C₇ de cadena lineal, que puede estar unido al carbono terminal o no terminal y que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más, tal como uno o dos del grupo que consiste en:

heterociclilo no sustituido o sustituido, que no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento; arilo no sustituido o sustituido; cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido o sustituido, que no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento; halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, halo-alcoxilo C₁-C₇, hidroxil-alcoxilo C₁-C₇, N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino y N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino-carbonilo;

- cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido o sustituido, que no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento,

- arilo no sustituido o sustituido, que no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento,

- heterociclilo no sustituido o sustituido, que no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento, o

- acilo;

o R3 y R4 forman juntos un anillo de pirrolidina o piperidina, que no está sustituido o está sustituido con hasta cuatro restos seleccionados de alquilo C₁-C₇, hidroxilo, halógeno, hidroxil-alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇ y ciano; y

T es carbonilo o metileno;

en donde heterociclilo es un resto heterocíclico mono o bicíclico

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

5 Los compuestos de la presente invención exhiben una actividad inhibidora sobre la enzima natural renina. Por consiguiente, los compuestos de la fórmula I' o I se pueden emplear para el tratamiento (incluyendo este término también la profilaxis) de uno o más trastornos o enfermedades especialmente seleccionadas de las enfermedades dadas con detalle más adelante, especialmente tal como se utilizan a través de toda la memoria descriptiva, a menos que especialmente influenciadas de una manera benéfica) mediante la inhibición de la renina.

10 Más adelante se enumeran las definiciones de diferentes términos utilizados para describir los compuestos de la presente invención, así como su uso y síntesis, materiales de partida e productos intermedios y similares. Estas definiciones, ya sea mediante el reemplazo de una, más de una o todas las expresiones o símbolos generales utilizados en la presente descripción y que por lo tanto produzcan las realizaciones preferidas de la invención, se aplican preferiblemente a los términos tal como se utilizan a través de toda la memoria descriptiva, a menos que sean de otra manera limitados en casos específicos, ya sea individualmente o bien como parte de un grupo más grande.

15 El término "inferior" o "C₁-C₇" define un resto con hasta e incluyendo como máximo 7, especialmente hasta e incluyendo como máximo 4 átomos de carbono, estando este resto ramificado (una o más veces) o de cadena lineal y unido mediante un carbono terminal o no terminal. Alquilo inferior o C₁-C₇, por ejemplo, es n-pentilo, n-hexilo o n-heptilo o preferiblemente alquilo C₁-C₄, especialmente como metilo, etilo, n-propilo, sec-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo.

20 Halo o halógeno es preferiblemente flúor, cloro, bromo o yodo, más preferiblemente flúor, cloro o bromo. Si no se menciona de una manera explícita o implícita de otra manera, halógeno también puede significar más de un sustituyente de halógeno en restos tales como alquilo, alcanóilo o similares (por ejemplo, en trifluorometilo, trifluoroacetilo).

30 Alquilo no sustituido o sustituido es preferiblemente alquilo C₁-C₂₀, más preferiblemente alquilo C₁-C₇, que es de cadena lineal o ramificado (una o donde sea apropiado, más veces), que no está sustituido o está sustituido con uno o más, por ejemplo hasta tres restos seleccionados de heterociclilo no sustituido o sustituido tal como se describe más adelante, especialmente pirrolilo, furanilo, tienilo (= tiofenilo), tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxetidino, 3-(alquilo C₁-C₇)-oxetidino, piridilo, pirimidino, morfolino, tiomorfolino, piperidino, piperazino, pirrolidino, tetrahidrofuranono, tetrahidropirano, 1H-indazano, benzofuranilo, benzotiofenilo, (más preferiblemente) isoquinolino, quinolino o especialmente indolilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido tal como se describe más adelante para heterociclilo no sustituido o sustituido, por ejemplo por de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, halógeno, tal como cloro, alquilo C₁-C₇, tal como metilo, ciano y alcanóilo C₁-C₇, tal como acetilo; de cicloalquilo no sustituido o sustituido tal como se describe más adelante, especialmente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido tal como se describe más adelante para cicloalquilo no sustituido o sustituido, especialmente por hasta cuatro restos de alquilo C₁-C₇; de arilo no sustituido o sustituido tal como se describe más adelante, especialmente fenilo no sustituido o sustituido, naftilo, indenilo o indanilo; y del grupo que consiste en alqueno C₂-C₇, alquino C₂-C₇, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, halo-alcoxilo C₁-C₇, tal como trifluorometoxilo, hidroxi-alcoxilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇, fenil- o naftil-oxilo, fenil- o naftil-alquiloxilo C₁-C₇, alcanoiloxilo C₁-C₇, (alquil C₁-C₇, hidroxi-alquil C₂-C₇ (con el hidroxilo no en la posición 1), alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇, fenil y/o fenil-alquil C₁-C₇)-amino-carboniloxilo, benzoil- o naftoil-oxilo, alquiltio C₁-C₇, halo-alquiltio C₁-C₇, tal como trifluorometiltio, hidroxi-alquiltio C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquiltio C₁-C₇, fenil- o naftil-tio, fenil- o naftil-alquiltio C₁-C₇, nitro, amino, mono o di(alquil C₁-C₇, fenil, naftil, fenil-alquil C₁-C₇, naftil-alquil C₁-C₇, hidroxi-alquil C₂-C₇ (con el hidroxilo no en la posición 1) y/o alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇)-amino, alcanoil C₁-C₇-amino, benzoil- o naftoil-amino, alquil-sulfonil-amino C₁-C₇, fenil- o naftil-sulfonil-amino, fenil- o naftil-alquil-sulfonil-amino C₁-C₇, fenil- o naftil-alquil-carbonil-amino C₁-C₇, carboxilo, alquil-carbonilo C₁-C₇, alcoxi-carbonilo C₁-C₇, fenil- o naftil-oxi-carbonilo, fenil- o naftil-alcoxi-carbonilo C₁-C₇, carbamoilo, N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino-carbonilo, N-mono o N,N-di(naftil- o fenil-alquil C₁-C₇, hidroxi-alquil C₂-C₇ (con el hidroxilo no en la posición 1) y/o alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇)-amino-carbonilo, ciano, sulfenilo (-S-OH), sulfonilo (-S(=O)-OH), alquil-sulfenilo C₁-C₇ (alquil-S(=O)-C₁-C₇), fenil- o naftil-sulfenilo, fenil- o naftil-alquil-sulfenilo C₁-C₇, sulfonilo, alquil-sulfonilo C₁-C₇, fenil- o naftil-sulfonilo, fenil- o naftil-alquil-sulfonilo C₁-C₇, sulfamoilo, N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇, fenil, naftil, fenil-alquil C₁-C₇, naftil-alquil C₁-C₇, hidroxi-alquil C₂-C₇ y/o alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇)-amino-sulfonilo, N-mono, N'-mono, N,N-di o N,N,N'-tri(alquil C₁-C₇, hidroxi-alquil C₂-C₇ (con el hidroxilo no en la posición 1), alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇, fenil y/o fenil-alquil C₁-C₇)-amino-carbonil-amino o -amino-carboniloxilo y N-mono, N'-mono, N,N-di o N,N,N'-tri(alquil C₁-C₇, hidroxi-alquil C₂-C₇ (con el hidroxilo no en la posición 1), alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇, fenil y/o fenil-alquil C₁-C₇)-amino-sulfonil-amino;

en donde cualquier fenilo, naftilo, indenilo, indanilo, piridilo o indolinilo mencionado como sustituyente o como parte de un sustituyente, de alquilo sustituido (mencionado en el párrafo anterior), no está sustituido o está sustituido con uno o más, preferiblemente con hasta tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alqueno C₁-C₇, alquino C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, tal como trifluorometilo,

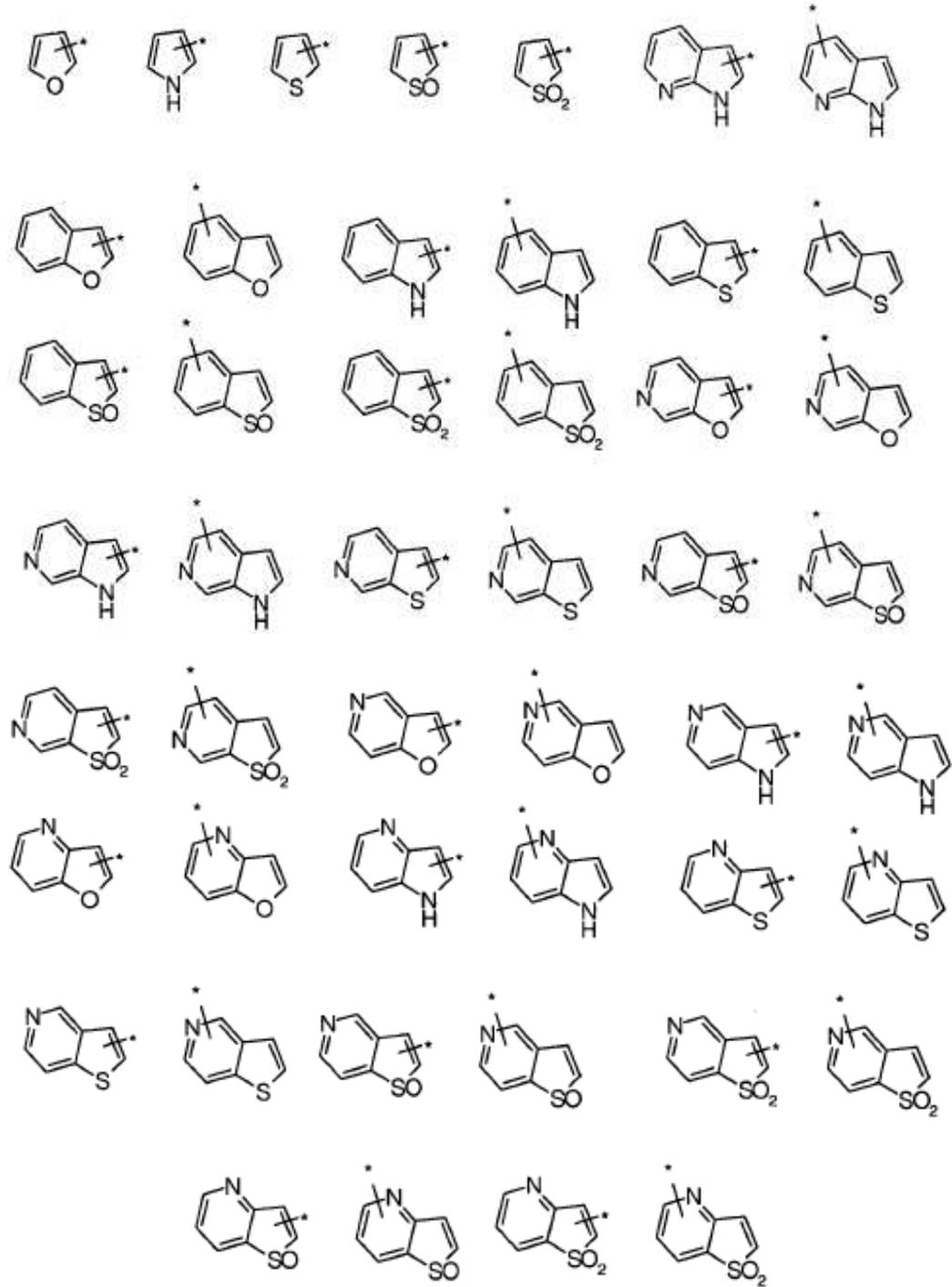
- halógeno, especialmente flúor, cloro, bromo o yodo, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇, feniloxilo, naftiloxilo, fenil- o naftil-alcoxilo C₁-C₇, alcanoiloxilo C₁-C₇, fenil- o naftil-alcanoiloxilo C₁-C₇, amino, mono o di(alquil C₁-C₇, fenil, naftil, fenil-alquil C₁-C₇, naftil-alquil C₁-C₇, alcanoil C₁-C₇ y/o fenil- o naftil-alcanoil C₁-C₇)-amino, carboxilo, alcoxi-carbonilo C₁-C₇, fenoxi-carbonilo, naftiloxi-carbonilo, fenil-alquiloxi-carbonilo C₁-C₇, naftil-alcoxi-carbonilo C₁-C₇, carbamoilo, N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇, fenil, naftil, fenil-alquil C₁-C₇ y/o naftil-alquil C₁-C₇)-amino-carbonilo, ciano, sulfonilo, sulfamoilo, N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇, fenil, naftil, fenil-alquil C₁-C₇ y/o naftil-alquil C₁-C₇)-amino-sulfonilo y nitro o preferiblemente, en donde se mencionen los sustituyentes preferidos, con uno o más de estos sustituyentes mencionados. El alquilo no sustituido o sustituido muy especialmente preferido (especialmente como R₂ o como parte del acilo R₄) es fenilmetilo, 2-ciclohexil-2-fenil-etilo, 2,2-difenil-etilo, 2,2-difenil-n-butilo, 2,3-difenil-n-propilo, naftil-metilo, 2-fenil-2-piridil-etilo, indolil-metilo, 2-alcoxi-carbonil C₁-C₇-2,2-difenil-etilo, 4-metil-2-fenil-n-pentilo o 5-alcoxi C₁-C₇-2-difenil-metil-pentilo, en donde cualquier fenilo, naftilo, piridilo o indolilo mencionado como sustituyente de alquilo sustituido no está sustituido o está sustituido con uno o más, especialmente hasta tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, hidroxialquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, ω-hidroxialcoxi C₂-C₇-alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, oxo-alquilo C₁-C₇, alcanoil C₁-C₇, fenilo, halógeno, especialmente cloro o bromo, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇, fenoxilo, halo-alcoxilo C₁-C₇, amino, alcanoil C₁-C₇-amino, alcanosulfonilo C₁-C₇ y ciano (en donde preferiblemente cualquier resto mencionado anteriormente comprendiendo un O, halógeno o S, mediante el cual está unido, no está unido a un nitrógeno del anillo).
- Alquenilo no sustituido o sustituido es preferiblemente alquenilo C₂-C₂₀, más preferiblemente alquenilo C₂-C₇, con uno o, si es posible, más dobles enlaces, que es de cadena lineal o ramificado (una o, donde sea apropiado, más veces), que no está sustituido o está sustituido con uno o más, por ejemplo hasta tres restos seleccionados de aquellos mencionados como sustituyentes para alquilo sustituido y de arilo no sustituido o sustituido, cada uno preferiblemente tal como se describe anteriormente o más adelante. Los sustituyentes con un hidrógeno activo (por ejemplo hidroxilo o amino), preferiblemente están presentes en la forma de tautómeros en equilibrio si están unidos directamente a un carbono con un doble enlace, preferiblemente en las posiciones en donde se eviten los sustituyentes con hidrógeno activo.
- Alquinilo no sustituido o sustituido es preferiblemente alquinilo C₂-C₂₀, más preferiblemente alquinilo C₂-C₇, con uno o, si es posible, más triples enlaces, que es de cadena lineal o ramificado (una o, donde sea apropiado, más veces), que no está sustituido o está sustituido con uno o más, por ejemplo hasta tres restos seleccionados de aquellos mencionados como sustituyentes para alquilo sustituido y de arilo no sustituido o sustituido, cada uno preferiblemente tal como se describe anteriormente o más adelante. Los sustituyentes con un hidrógeno activo (por ejemplo hidroxilo o amino), preferiblemente están presentes en la forma de tautómeros en equilibrio si están unidos directamente a un carbono con un triple enlace, preferiblemente en las posiciones en donde se eviten los sustituyentes con hidrógeno activo.
- Arilo no sustituido o sustituido preferiblemente es un arilo mono o bicíclico con de 6 a 22 átomos de carbono, especialmente fenilo, indenilo, indanilo o naftilo y no está sustituido o está sustituido con uno o más, especialmente por uno a tres restos, independientemente seleccionados de manera preferida del grupo que consiste en
- un sustituyente de la fórmula -(alquilen C₀-C₇)-(X)_r-(alquilen C₁-C₇)-(Y)_s-(alquilen C₀-C₇)-H, en donde alquilen C₀ significa que está presente un enlace en lugar de alqueno unido, alquilen en cada caso puede ser de cadena lineal o ramificado y puede estar no sustituido o sustituido, por ejemplo, con uno o más restos tal como se definen para alquilo sustituido, especialmente con halógeno, especialmente flúor, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, feniloxilo, naftiloxilo, alcanoiloxilo C₁-C₇, benzoiloxilo, naftoiloxilo, amino, mono o di(alquil C₁-C₇, alcanoil C₁-C₇, fenil-alcanoil C₁-C₇, naftil-alcanoil C₁-C₇, fenil, naftil, fenil-alquil C₁-C₇ y/o naftil-alquil C₁-C₇)-amino, carboxilo, alcoxi-carbonilo C₁-C₇ o ciano; r y s, cada uno independientemente del otro, son 0 ó 1 y cada uno de X e Y, si están presentes e independientemente de los otros, es -O-, -NV-, -S-, -O-CO-, -CO-O-, -NV-CO-, -CO-NV-, -NV-SO₂-, -SO₂-NV-, -NV-CO-NV-, -NV-CO-O-, -O-CO-NV-, -NV-SO₂-NV-, en donde V es hidrógeno o alquilo no sustituido o sustituido tal como se define anteriormente, especialmente alquilo C₁-C₇ o es fenilo, naftilo, fenil- o naftil-alquilo C₁-C₇ o halo-alquilo C₁-C₇; en donde dicho sustituyente de -(alquilen C₀-C₇)-(X)_r-(alquilen C₁-C₇)-(Y)_s-(alquilen C₀-C₇)-H es preferiblemente alquilo C₁-C₇, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo; halo-alquilo C₁-C₇, tal como trifluorometilo, hidroxialquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, tal como 3-metoxi-propilo o 2-metoxi-etilo, ω-hidroxialcoxi C₂-C₇-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, feniloxi- o naftiloxi-alquilo C₁-C₇, alcanoiloxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, amino-alquilo C₁-C₇, tal como aminometilo, alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-amino-alquilo C₁-C₇, mono o di(alquil C₁-C₇, naftil, fenil, naftil-alquil C₁-C₇ y/o fenil-alquil C₁-C₇)-amino-alquilo C₁-C₇, alcanoilamino C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alquil C₁-C₇-O-CO-NH-alquilo C₁-C₇, alquil-sulfonil-amino C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alquil C₁-C₇-NH-CO-NH-alquilo C₁-C₇, alquil C₁-C₇-NH-SO₂-NH-alquilo C₁-C₇, alcoxilo C₁-C₇, hidroxialcoxilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇, alcanoiloxilo C₁-C₇, halo-alcoxilo C₁-C₇, tal como trifluorometoxilo, fenil- o naftil-alcanoiloxilo C₁-C₇, fenil- o naftil-alquil C₁-C₇-amino-carboniloxilo, halo-alquilio C₁-C₇, tal como trifluoro-tiometilo, fenil- o naftil-alquilio C₁-C₇, mono o di(alquil C₁-C₇, naftil-alquil C₁-C₇, fenil-alquil C₁-C₇ y/o alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇)-amino, alcanoil C₁-C₇-amino, alquil-sulfonil-amino C₁-C₇, fenil- o naftil-alcanoil C₁-C₇-amino, fenil- o naftil-alquil-amino-carbonil-amino C₁-C₇, carboxi-alquilo C₁-C₇, alcoxi-carbonilo C₁-C₇, hidroxialcoxi-carbonilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcoxi-carbonilo C₁-C₇, amino-alcoxi-carbonilo C₁-C₇, (N-) mono(alquilo C₁-C₇)-amino-alcoxi-carbonilo C₁-C₇, alcanoil-amino C₁-C₇-alcoxi-carbonilo C₁-C₇, N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇, naftil-alquil C₁-C₇ y/o fenil-alquil C₁-

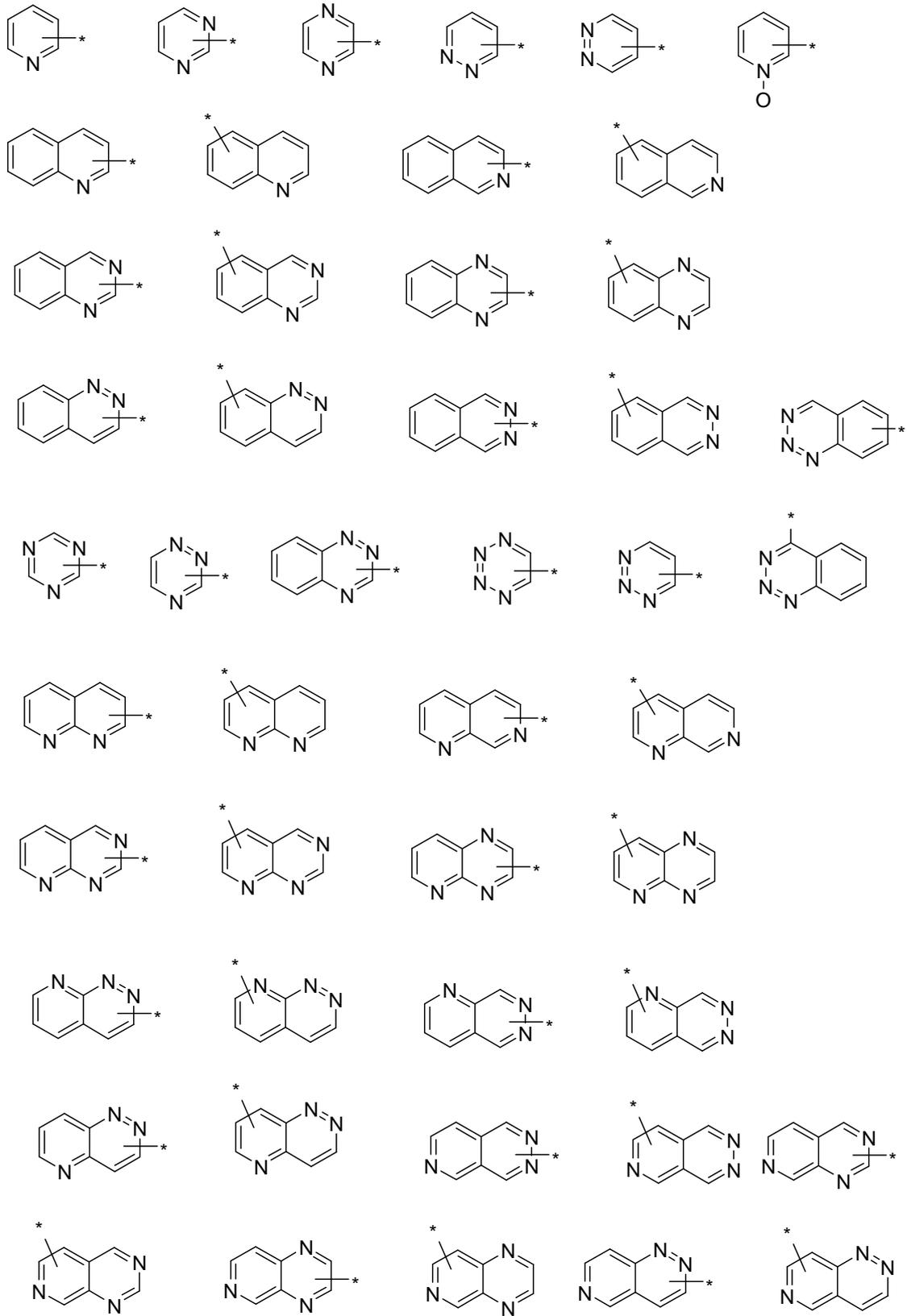
C₇-amino-carbonilo, alquil-sulfonilo C₁-C₇, halo-alkil-sulfonilo C₁-C₇, hidroxil-alkil-sulfonilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alkil-sulfonilo C₁-C₇, amino-alkil-sulfonilo C₁-C₇, N-mono o di(alkil C₁-C₇)-amino-alkil-sulfonilo C₁-C₇, alcanoil-amino C₁-C₇-alkil-sulfonilo C₁-C₇, N-alcoxi C₁-C₇-alkil-carbamoilo C₁-C₇ o N-mono o N,N-di(alkil C₁-C₇)-amino-sulfonilo;

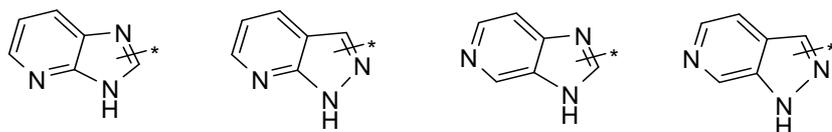
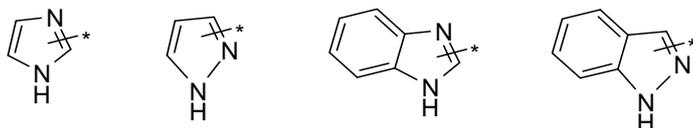
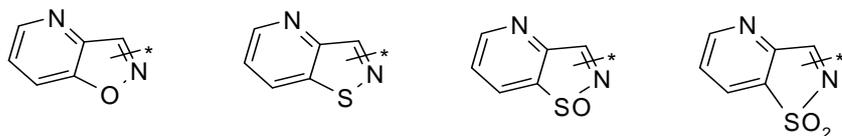
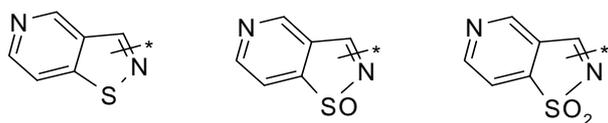
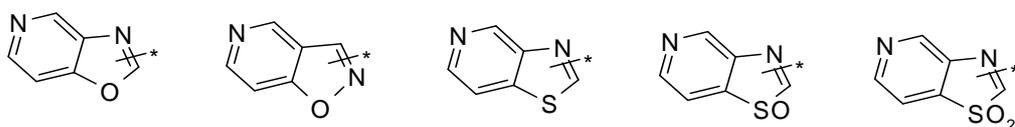
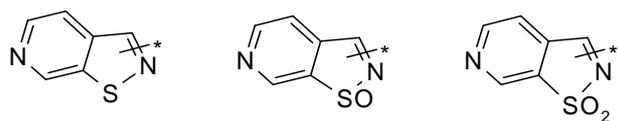
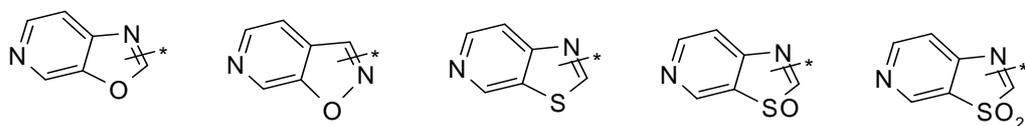
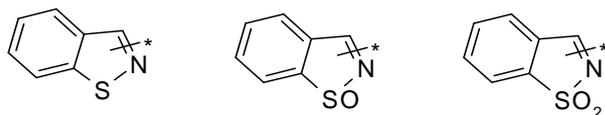
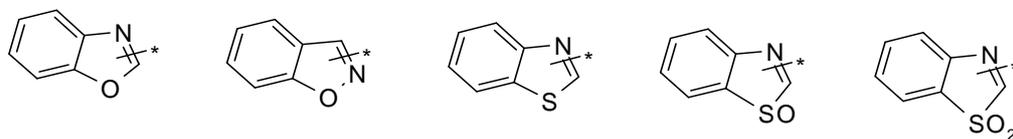
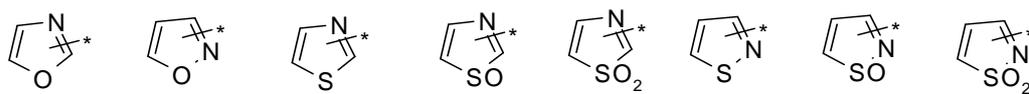
5 de alqueno C₂-C₇, alquino C₂-C₇, fenilo, naftilo, hetero-ciclilo, especialmente tal como se define más adelante para heterociclilo, preferiblemente seleccionado de pirrolilo, furanilo, tienilo, pirimidin-2,4-dion-1-, -3- ó -5-ilo y tetrahidrofuranilo, [fenil- o naftil- o heterociclilo o trihalo (especialmente trifluoro)-metoxi]-alquilo C₁-C₇ o alquilo C₁-C₇, en donde el fenilo o naftilo preferiblemente no está sustituido o está sustituido, preferiblemente con alcoxilo C₁-C₇ y/o halógeno y en donde el heterociclilo es tal como se define más adelante, preferiblemente seleccionado de pirrolilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y tienilo; tal como bencilo o naftil-metilo, tetrahidro-furanil- o tetrahidro-piranil-alkilo C₁-C₇, benzoil- o naftoil-amino-alkilo C₁-C₇, (fenil- o naftil- o heterociclil)-sulfonil-amino-alkilo C₁-C₇, en donde fenilo o naftilo o heterociclilo no está sustituido o está sustituido, preferiblemente con uno o más, especialmente con de uno a tres restos de alkilo C₁-C₇, (fenil o naftil o heterociclil)-alkil C₁-C₇-sulfonil-amino-alkilo C₁-C₇, halógeno, hidroxilo, (heterociclil o fenil o naftil)-oxilo, naftil-alkiloxilo C₁-C₇, benzoil o naftoil o heterociclil-carbonil)-oxilo, (fenil o naftil o heterociclil)-amino-carboniloxilo, (fenil o naftil o heterociclil)-tio, (benzoil o naftoil o heterociclil)-tio, nitro, amino, di((naftil o fenil o heterociclil)-alkil C₁-C₇)-amino, (benzoil o naftoil o heterociclil)-amino, (fenil o naftil o heterociclil)-carbonil-amino C₁-C₇, (fenil o naftil o heterociclil)-sulfonil-amino, en donde el fenilo o naftilo no está sustituido o está sustituido, preferiblemente con uno o más, especialmente con de uno a tres restos de alkilo C₁-C₇, (fenil o naftil o heterociclil)-alkil C₁-C₇-sulfonil-amino, (fenil o naftil o heterociclil)-amino-carbonil-amino, (fenil o naftil o heterociclil)-amino-carbonil-amino C₁-C₇, (fenil o naftil o heterociclil)-oxicarbonil-amino, (fenil o naftil o heterociclil)-alkiloxi C₁-C₇-carbonil-amino, carboxilo, alkil C₁-C₇-carbonilo, halo-alkil C₁-C₇-carbonilo, hidroxil-alkil C₁-C₇-carbonilo, alcoxi C₁-C₇-alkil C₁-C₇-carbonilo, amino-alkil C₁-C₇-carbonilo, (N-) mono o (N,N-) di(alkil C₁-C₇)-amino-alkil C₁-C₇-carbonilo, alcanoil C₁-C₇-amino-alkil C₁-C₇-carbonilo, halo-alcoxi C₁-C₇-carbonilo, (fenil o naftil o heterociclil (especialmente mono o bicíclico))-oxi-carbonilo, (fenil o naftil o heterociclil)-alcoxi C₁-C₇-carbonilo, (N,N-) di(alkil C₁-C₇)-amino-alcoxi C₁-C₇-carbonilo, carbamoilo, N-mono o N,N-di(naftil o fenil o heterociclil)-amino-carbonilo, ciano, alqueno C₁-C₇ que no está sustituido o está sustituido con hasta cuatro sustituyentes de alkilo C₁-C₇ y unido a dos átomos del anillo adyacentes del resto de arilo, sulfenilo, sulfenilo, alkil C₁-C₇-sulfenilo, (fenil o naftil o heterociclil)-sulfenilo en donde el fenilo o naftilo no está sustituido o está sustituido preferiblemente con uno o más, especialmente con de uno a tres restos de alkilo C₁-C₇, fenil- o naftil-alkil C₁-C₇-sulfenilo, sulfonilo, (fenil o naftil o heterociclil)-sulfonilo en donde el fenilo o naftilo no está sustituido o está sustituido preferiblemente con uno o más, especialmente con de uno a tres restos de alkilo C₁-C₇, (fenil o naftil o heterociclil)-alkil C₁-C₇-sulfonilo, sulfamoilo y N-mono o N,N-di(alkil C₁-C₇, fenil, naftil, heterociclil, fenil-alkil C₁-C₇, naftil-alkil C₁-C₇ y/o heterociclilo-alkil C₁-C₇)-amino-sulfonilo;

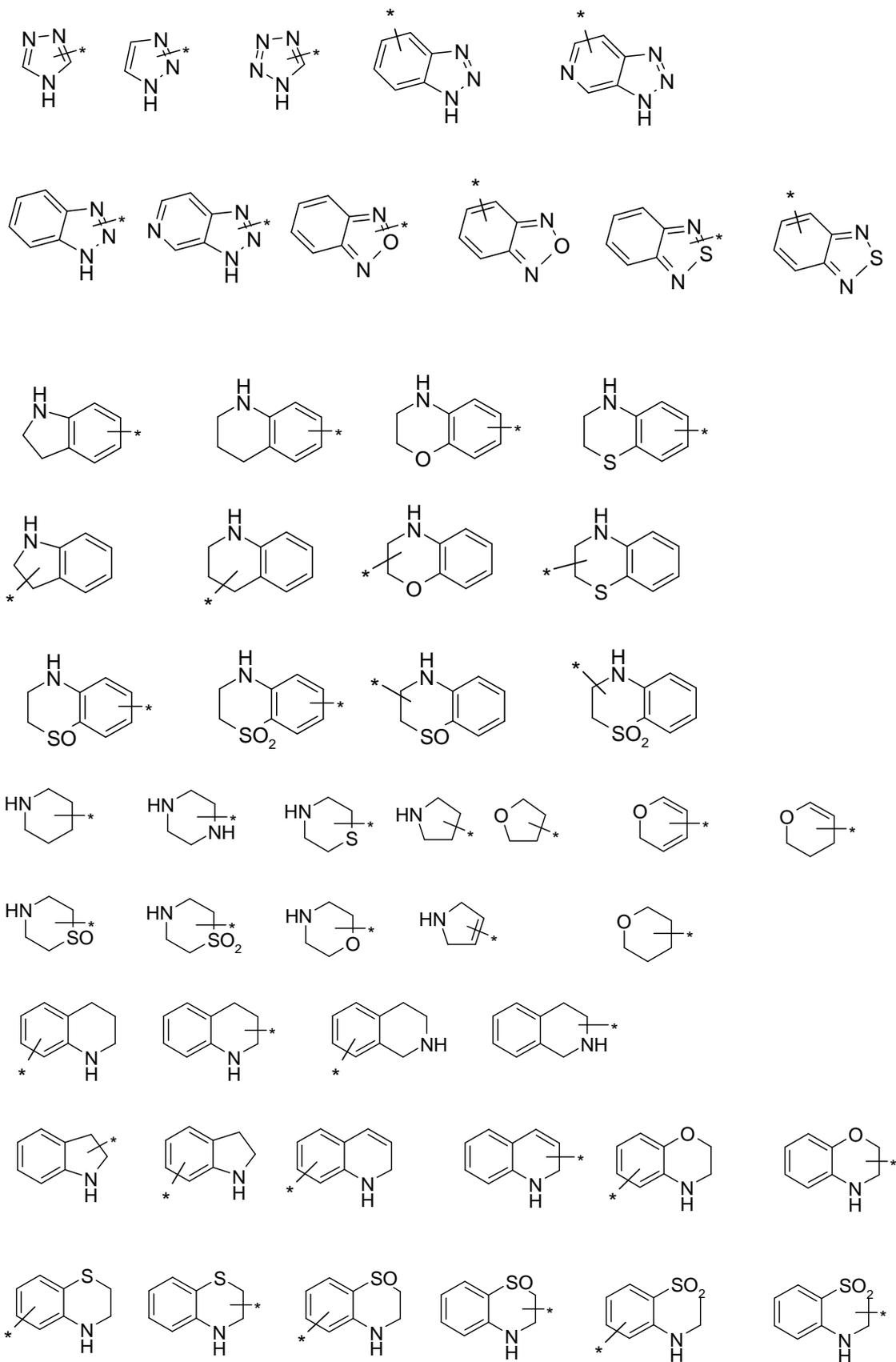
35 donde cualquier fenilo o naftilo o heterociclilo (cuyo heterociclilo preferiblemente es tal como se define para heterociclilo, más preferiblemente se selecciona de pirrolilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y tienilo), mencionado como sustituyente o como parte de un sustituyente de arilo sustituido mencionado en uno de los dos párrafos anteriores, no está sustituido o está sustituido con uno o más, preferiblemente con hasta tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en alkilo C₁-C₇, alqueno C₁-C₇, alquino C₁-C₇, halo-alkilo C₁-C₇, tal como trifluorometilo, halógeno, especialmente flúor, cloro, bromo o yodo, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, feniloxilo, naftiloxilo, fenil- o naftil-alcoxi C₁-C₇, alcanoiloxilo C₁-C₇, fenil- o naftil-alcanoiloxilo C₁-C₇, amino, mono o di(alkil C₁-C₇, fenil, naftil, fenil-alkil C₁-C₇, naftil-alkil C₁-C₇, alcanoil C₁-C₇ y/o fenil- o naftil-alcanoil C₁-C₇)-amino, carboxilo, alcoxi C₁-C₇-carbonilo, fenoxi-carbonilo, naftiloxi-carbonilo, fenil-alkiloxi C₁-C₇-carbonilo, naftil-alcoxi C₁-C₇-carbonilo, carbamoilo, N-mono o N,N-di(alkil C₁-C₇, fenil, naftil, fenil-alkil C₁-C₇ y/o naftil-alkil C₁-C₇)-amino-carbonilo, ciano, sulfonilo, sulfamoilo, N-mono o N,N-di(alkil C₁-C₇, fenil, naftil, fenil-alkil C₁-C₇ y/o naftil-alkil C₁-C₇)-amino-sulfonilo y nitro o preferiblemente, donde se mencionan los sustituyentes preferidos, con uno o más de estos sustituyentes mencionados.

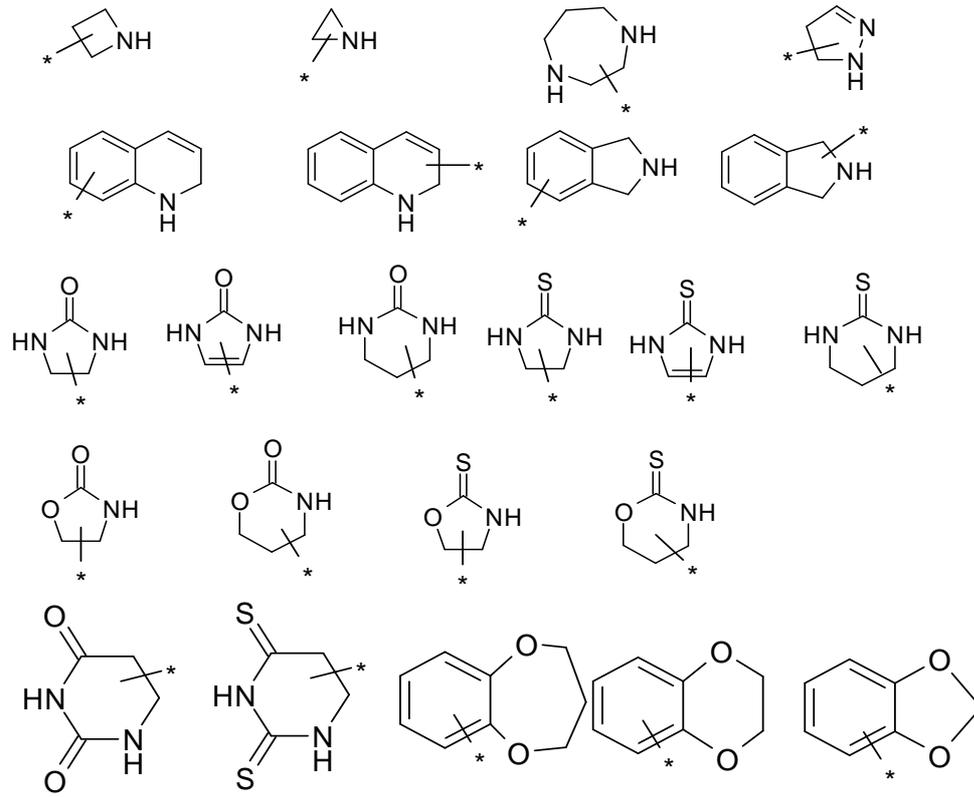
50 Heterociclilo no sustituido o sustituido es preferiblemente un resto heterocíclico mono o bicíclico con un sistema de anillo no saturado, parcialmente saturado o saturado, preferiblemente con de 3 a 22 (más preferiblemente de 3 a 14) átomos del anillo y con uno o más, preferiblemente con de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno (=N-, -NH- o -NH- sustituido), oxígeno y azufre (-S-, S(=O)- o S(=O)₂-) que no está sustituido o está sustituido con uno o más, por ejemplo hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de manera preferida de los sustituyentes mencionados anteriormente para arilo (donde preferiblemente estos sustituyentes que comprenden un S, O o halógeno que se une a heterociclilo, no están unidos mediante un nitrógeno del anillo) y de oxo (=O) y tioxo (=S). Preferiblemente, heterociclilo no sustituido o sustituido se selecciona de los siguientes restos:

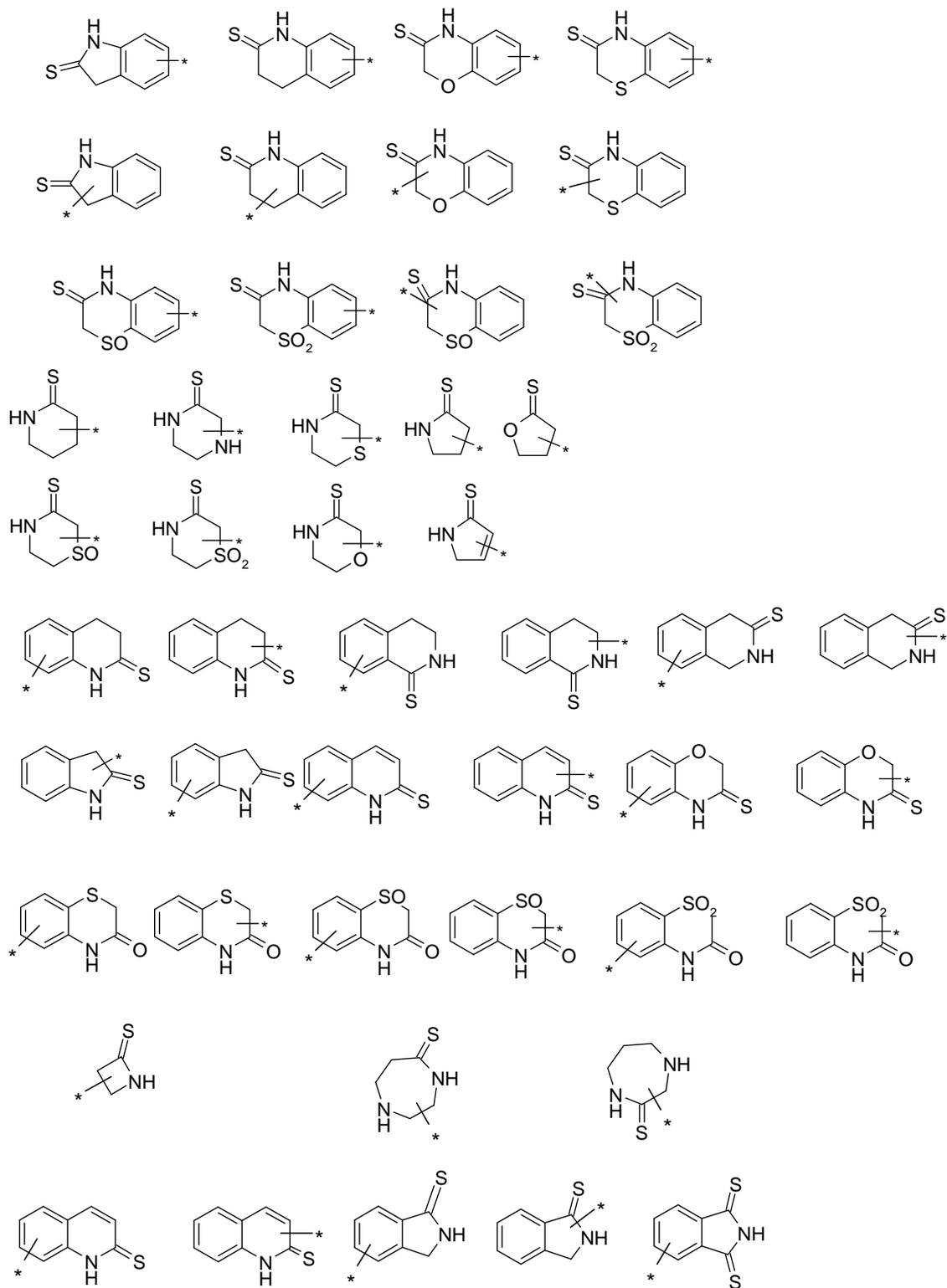


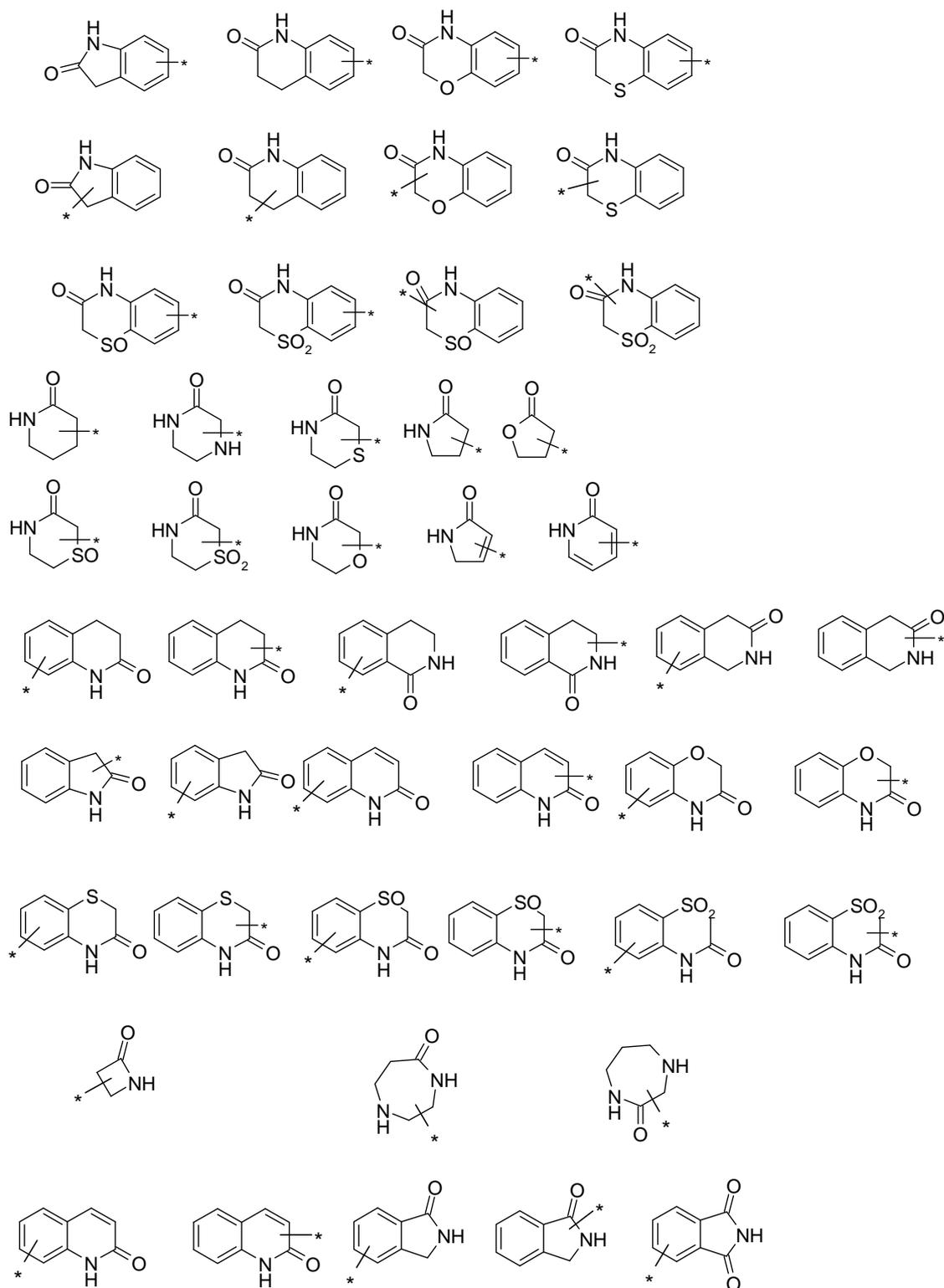












5 donde en cada caso en el que esté presente un H unido a un átomo del anillo que conecta el enlace con el asterisco al resto de heterociclilo respectivo con el resto de la molécula, el H puede ser sustituido con este enlace y si están presentes, uno o más átomos de H adicionales unidos a un átomo del anillo pueden ser sustituidos con uno o más sustituyentes tal como se acaba de describir. Los heterociclilos no sustituidos o sustituidos muy preferidos son tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piridilo, tiofenilo, tiazolilo, pirazolilo, indolilo, quinolinilo o 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o más, especialmente con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de los sustituyentes mencionados anteriormente para arilo sustituido, especialmente con uno o más, especialmente con hasta tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, oxo-alquilo C₁-

10

C₇, alcanoilo C₁-C₇, fenilo, halógeno, especialmente cloro o bromo, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇, fenoxilo, halo-alcoxilo C₁-C₇, amino, alcanoil C₁-C₇-amino, alcano C₁-C₇-sulfonilo y ciano.

5 Cicloalquilo no sustituido o sustituido es preferiblemente cicloalquilo C₃-C₁₀ mono o bicíclico, más preferiblemente monocíclico, que puede incluir uno o más dobles y/o triples enlaces y no está sustituido o está sustituido con uno o más, por ejemplo con de uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de manera preferida de aquellos mencionados anteriormente como sustituyentes para arilo, especialmente cicloalquilo C₃-C₈ que no está sustituido o está sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₇, de fenilo que no está sustituido o está sustituido con uno o más, especialmente con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, oxo-alquilo C₁-C₇, alcanoilo C₁-C₇, fenilo, halógeno, tal como cloro, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇, halo-alcoxilo C₁-C₇, fenoxilo, amino, alcanoil C₁-C₇-amino, carbamoilo, alcano C₁-C₇-sulfonilo y ciano; de carbamoilo y de ciano; se prefiere ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, que no está sustituido o está sustituido con hasta cuatro restos seleccionados de hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁-C₇, alquilo C₁-C₇, carbamoilo y ciano.

Acilo es preferiblemente aril-carbonilo o -sulfonilo no sustituido o sustituido, heterocicliil-carbonilo o -sulfonilo no sustituido o sustituido, cicloalquil-carbonilo o -sulfonilo no sustituido o sustituido, formilo o (alquilo no sustituido o sustituido, aril-alquilo C₁-C₇ no sustituido o sustituido, heterocicliil-alquilo C₁-C₇ no sustituido o sustituido o cicloalquil-alquilo C₁-C₇ no sustituido o sustituido)-carbonilo o -sulfonilo o (especialmente si está unido con N, S, u O) alquiloxi-carbonilo no sustituido o sustituido, aril-oxi-carbonilo no sustituido o sustituido, heterocicliiloxi-carbonilo no sustituido o sustituido, cicloalquiloxi-carbonilo no sustituido o sustituido, ariloxilo C₁-C₇-carbonilo no sustituido o sustituido, heterocicliiloxilo C₁-C₇-carbonilo no sustituido o sustituido, cicloalquiloxilo C₁-C₇-carbonilo no sustituido o sustituido o N-mono o N,N-di(arilo no sustituido o sustituido, heterocicliilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido, aril-alquilo C₁-C₇ no sustituido o sustituido, heterocicliil-alquilo C₁-C₇ no sustituido o sustituido, cicloalquil-alquilo C₁-C₇ no sustituido o sustituido o alquilo no sustituido o sustituido)-amino-carbonilo o -amino-sulfonilo, con la condición de que los restos unidos con -oxicarbonilo preferiblemente estén unidos a un átomo de nitrógeno en el resto de la molécula; las restos de acilo preferidos son alcanoilo C₁-C₇ que no está sustituido o está sustituido con uno o más, especialmente hasta tres, por ejemplo con uno o dos restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, amino, N-mono o N,N-dialquil C₁-C₇-amino y alcanoil C₁-C₇-amino, tal como acetilo, 2-metil-propionilo, 2-etil-butirilo, 3-metil-butirilo, 3,3-dimetil-butirilo, 2,2-dimetil-propionilo, 3,3-dimetil-butirilo, 3-hidroxi-2,2-dimetil-propionilo, N,N-dimetil-amino-acetilo o 2-(N-acetil-amino)-4-metil-butirilo, benzoilo o naftoilo no sustituido o sustituido con mono, di o tri(halógeno, alcoxilo C₁-C₇ y/o alquilo C₁-C₇), tal como 4-metil-benzoilo o 3,4-dimetoxi-benzoilo, fenil- o naftil-alcanoilo C₂-C₇, en donde el fenilo o naftilo no está sustituido o está sustituido con uno o más, especialmente con hasta tres sustituyentes de alcoxilo C₁-C₇, tal como 3-fenil-propionilo, 2,2-dimetil-2-fenil-acetilo o 3-etoxi-fenil-acetilo, cicloalquilo C₃-C₈-carbonilo que no está sustituido está o sustituido con uno o más, por ejemplo con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, carbamoilo y ciano, tal como ciclopropil-carbonilo, 2,2,3,3-tetrametil-ciclopropil-carbonilo, 1-carbamoil-ciclopropil-carbonilo, ciclobutil-carbonilo o 1-ciano-ciclopropil-carbonilo, benzo[b]tiofenil-carbonilo, tal como benzo[b]tiofen-2-carbonilo, tetrahidrofuranil-carbonilo, tal como tetrahidrofuran-2-carbonilo, piperidinil-carbonilo que no está sustituido o está sustituido con alcanoilo C₁-C₇, tal como 1-acetil-piperidin-4-carbonilo, alquil C₁-C₇-sulfonilo, tal como metil-sulfonilo, (fenil- o naftil-)-alquil C₁-C₇-sulfonilo, tal como fenil-metan-sulfonilo, (fenil- o naftil-)-alquil C₁-C₇-sulfonilo (mono, di o tri)-sustituido con [alquilo C₁-C₇, fenilo, halo-alquilo inferior, halógeno, oxo-alquilo C₁-C₇, alquiloxilo C₁-C₇, fenil-alcoxilo C₁-C₇, halo-alquiloxilo C₁-C₇, fenoxilo, alcanoil C₁-C₇-amino, alquil C₁-C₇-sulfonilo, ciano y/o alquil C₁-C₇-sulfonilo] o (fenil- o naftil-)-sulfonilo o (no sustituido o (mono, di o trisustituido con [alquilo C₁-C₇, fenilo, halo-alquilo inferior, halógeno, oxo-alquilo C₁-C₇, alquiloxilo C₁-C₇, fenil-alcoxilo C₁-C₇, halo-alquiloxilo C₁-C₇, fenoxilo, alcanoil C₁-C₇-amino, alquil C₁-C₇-sulfonilo, ciano y/o alquil C₁-C₇-sulfonilo]), en donde, si hay más de un sustituyente presente, los sustituyentes se seleccionan independientemente de aquellos mencionados, tales como metansulfonilo, fenil-metan-sulfonilo, fenil-sulfonilo, naftalen-1-sulfonilo, naftalen-2-sulfonilo, toluen-4-sulfonilo, 4-isopropil-bencen-sulfonilo, bifenil-4-sulfonilo, 2-trifluorometil-bencen-sulfonilo, 3-trifluorometil-bencen-sulfonilo, 4-trifluorometil-sulfonilo, 4-cloro-bencen-sulfonilo, 3-cloro-bencen-sulfonilo, 3-cloro-bencen-sulfonilo, 2,4-difluoro-bencen-sulfonilo, 2,6-difluoro-bencen-sulfonilo, 2,5-dicloro-bencen-sulfonilo, 2,4-dicloro-bencen-sulfonilo, 3,4-dicloro-bencen-sulfonilo, 3,5-dicloro-bencen-sulfonilo, 2,3-dicloro-bencen-sulfonilo, 3-metoxi-bencen-sulfonilo, 4-metoxi-bencen-sulfonilo, 2,5-dimetoxi-bencen-sulfonilo, 2,4-dimetoxi-bencen-sulfonilo, 4-trifluorometoxi-bencen-sulfonilo, 2-benciloxi-bencen-sulfonilo, 4-fenoxi-bencen-sulfonilo, 4-(2-oxo-propil)-bencen-sulfonilo, 3-acetil-bencen-sulfonilo, 4-acetil-amino-bencen-sulfonilo, 4-ciano-bencen-sulfonilo, 3-ciano-bencen-sulfonilo, 2-ciano, bencen-sulfonilo o 4-metan-sulfonil-bencen-sulfonilo; halo-tiofen-2-sulfonilo, tal como 5-cloro-tiofen-2-sulfonilo, quinolin-sulfonilo, tal como quinolin-8-sulfonilo, tiazol-sulfonilo sustituido con (alcanoil C₁-C₇-amino y/o alquilo C₁-C₇), tal como 2-acetil-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonilo, pirazol-sulfonilo sustituido con (halógeno y/o alquilo C₁-C₇), tal como 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonilo, piridin-sulfonilo, tal como piridin-3-sulfonilo, N-mono o N,N-di(alquilo C₁-C₇, fenilo o naftilo (no sustituido o sustituido con alquilo C₁-C₇ y/o con halógeno), fenil-alquilo C₁-C₇, naftil-alquilo C₁-C₇ o cicloalquilo C₃-C₈)-amino-carbonilo, tal como alquil C₁-C₇-amino-carbonilo, especialmente N-terc-butil-amino-carbonilo, N-fenil-amino-carbonilo, N-(3-cloro-fenil)-amino-carbonilo o fenil-alquil C₁-C₇-amino-carbonilo, especialmente N-bencil-amino-carbonilo o (alquil C₁-C₇, fenil, naftil, fenil-alquil C₁-C₇, naftil-alquil C₁-C₇ y/o alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇)-oxi-carbonilo, por ejemplo alcoxi C₁-C₇-carbonilo, tal como metoxi-etil-carbonilo, isopropiloxi-carbonilo, terc-butiloxi-carbonilo, isobutiloxi-carbonilo o 2-(metoxi)-etoxi-carbonilo o fenil-alquiloxi C₁-C₇-carbonilo, tal como benciloxi-

carbonilo.

El anillo de hidrocarburo saturado que contiene nitrógeno, de 3 a 7 miembros, formado por R3 y R4, que puede estar no sustituido o sustituido, preferiblemente no está sustituido o está sustituido con uno o más, por ejemplo con de uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de manera preferida de aquellos mencionados anteriormente como sustituyentes para anillo, especialmente un anillo de 4 a 7 miembros que no está sustituido o está sustituido con hasta cuatro sustituyentes, tales como un sustituyente, seleccionados de hidroxilo, halógeno, tal como cloro, alquilo C₁-C₇, tal como metilo, ciano, hidroxil-alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, alcanóilo C₁-C₇, tal como acetilo, alcoxilo C₁-C₇, halo-alcoxilo C₁-C₇, tal como trifluorometoxilo, hidroxil-alcoxilo C₁-C₇ y alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇; preferiblemente se forma un anillo de pirrolidina o piperidina mediante R3 y R4, que no está sustituido o está sustituido con hasta cuatro restos seleccionados de alquilo C₁-C₇, hidroxilo, halógeno, hidroxil-alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇ y ciano.

T es metileno (CH₂) o preferiblemente carbonilo (C(=O)).

En todas las definiciones anteriores y siguientes, la persona que tenga experiencia en la técnica, sin demasiada experimentación o esfuerzo, será capaz de reconocer las que sean especialmente pertinentes (por ejemplo, aquéllas que, si están presentes, proporcionan compuestos que son suficientemente estables para la fabricación de productos farmacéuticos, por ejemplo, que tienen una vida media de más de 30 segundos, preferiblemente de más de una semana) y por lo tanto, preferiblemente se abarcan por las presentes reivindicaciones y que solo se abarcan los enlaces y sustituciones químicamente factibles (por ejemplo, en el caso de los dobles o triples enlaces, los grupos amino o hidroxilo que llevan hidrógeno y similares, se pueden evitar con el fin de evitar la tautomería), así como las formas tautoméricas cuando estén presentes, especialmente en equilibrio. Por ejemplo, preferiblemente, por razones de estabilidad o viabilidad química, los átomos directamente vecinales en las cadenas preferiblemente no se seleccionan de oxi más oxi, tio más oxi, oxi más tio o tio más tio, excepto en donde estén presentes sistemas de anillo o similares que sean suficientemente estables. Los sustituyentes que se unen mediante un O (por ejemplo, en alcoxilo C₁-C₇) o S que sea parte de ellos, preferiblemente no se unen al nitrógeno, por ejemplo en los anillos.

Las sales son especialmente las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I' o I. Se pueden formar en donde estén presentes grupos formadores de sales, tales como grupos básicos o ácidos, que puedan existir en una forma disociada al menos parcialmente, por ejemplo, en un intervalo de pH de 4 a 10 en soluciones acuosas o se pueden aislar especialmente en una forma sólida, especialmente cristalina.

Estas sales se forman, por ejemplo, como sales de adición de ácido, preferiblemente con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de los compuestos de la fórmula I con un átomo de nitrógeno básico (por ejemplo, imino o amino), especialmente las sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos de halógeno, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, los ácidos carboxílicos, fosfónicos, sulfónicos o sulfámicos, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroxil-maleico, ácido metil-maleico, ácido benzoico, ácido metano-etano-sulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido benceno-sulfónico, ácido 2-naftaleno-sulfónico, ácido 1,5-naftaleno-disulfónico, ácido N-ciclohexil-sulfámico, ácido N-metil-, N-etil- o N-propil-sulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos, tales como ácido ascórbico.

En presencia de radicales cargados negativamente, tales como carboxilo o sulfonilo, también se pueden formar sales con bases, por ejemplo sales de metales o de amonio, tales como sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de sodio, potasio, magnesio o calcio o sales de amonio con amoniaco o con aminas orgánicas adecuadas, tales como monoaminas terciarias, por ejemplo trietil-amina o tri(2-hidroxil-etil)-amina o bases hetero-cíclicas, por ejemplo N-etil-piperidina o N,N'-dimetil-piperazina.

Cuando están presentes un grupo básico y un grupo ácido en la misma molécula, un compuesto de la fórmula I' o I también puede formar sales internas.

Para propósitos de aislamiento o purificación, también es posible utilizar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo picratos o percloratos. Para uso terapéutico, solamente se emplean sales farmacéuticamente aceptables o los compuestos libres (cuando sea aplicable, comprendidos en preparaciones farmacéuticas) y por consiguiente, éstos son los preferidos.

En vista de la estrecha relación entre los compuestos en forma libre y en la forma de sus sales, incluyendo las sales que se pueden utilizar como productos intermedios, por ejemplo en la purificación o identificación de los compuestos o sales de los mismos, cualquier referencia a "compuestos", "materiales de partida" e "productos intermedios" anteriormente en el presente documento y más adelante en el presente documento, especialmente a los compuestos de la fórmula I' o I o sus precursores, se debe entender que también se refiere a una o más sales de los mismos o a una mezcla de un compuesto libre correspondiente y una o más sales del mismo, cada uno de los cuales pretende incluir también cualquier solvato, precursor metabólico tal como éster o amida del compuesto de la fórmula I' o I o sal de cualquiera o más de los mismos, como sea apropiado y conveniente y si no se menciona

explícitamente de otra manera. Se pueden obtener diferentes formas de cristal y entonces también se incluyen.

5 Cuando se utiliza la forma plural para los compuestos, materiales de partida, productos intermedios, sales, preparaciones farmacéuticas, enfermedades, trastornos y similares, esto pretende significar uno (preferido) o más compuestos, sales, preparaciones farmacéuticas, enfermedades, trastornos individuales o similares y cuando se utiliza el singular o el artículo indefinido (“un”, “uno”), éste pretende incluir al plural (por ejemplo, también isómeros de diferente configuración del mismo compuesto, por ejemplo enantiómeros en racematos o similares) o preferiblemente el singular (“uno”).

10 Los compuestos de la presente invención pueden poseer dos o más centros asimétricos, dependiendo de la elección de los sustituyentes. Las configuraciones absolutas preferidas son como se indican específicamente en el presente documento. Sin embargo, la presente invención abarca cualesquiera posibles diaestereoisómeros aislados o puros, enantiómeros o enantiómeros geométricos y mezclas de los mismos, por ejemplo mezclas de enantiómeros, tales como racematos.

15 Tal como se describe anteriormente, los compuestos de la presente invención son inhibidores de la actividad de la renina y por consiguiente, se pueden emplear para el tratamiento de hipertensión, aterosclerosis, síndrome coronario inestable, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca, cardiomiopatía posterior a infarto, síndrome coronario inestable, disfunción diastólica, enfermedad crónica del riñón, fibrosis hepática, complicaciones resultantes de diabetes, tales como nefropatía, vasculopatía y neuropatía, enfermedades de los vasos coronarios, reestenosis tras angioplastia, presión intraocular elevada, glaucoma, crecimiento vascular anómalo y/o hiperaldosteronismo y/o además deterioro cognitivo, enfermedad de Alzheimer, demencia, estados de ansiedad y trastornos cognitivos y similares, especialmente en donde se requiera la inhibición de la actividad (especialmente inapropiada) de la renina.

20 Una actividad “inapropiada” de la renina, preferiblemente se refiere a un estado de un animal de sangre caliente, especialmente un ser humano, en donde la renina muestra una actividad de renina que es demasiado alta en la situación dada (por ejemplo, debido a uno o más de mala regulación, sobreexpresión, por ejemplo debido a amplificación genética o a reconfiguración de cromosomas o a infección por microorganismos, tales como virus que expresen un gen aberrante, actividad anómala, por ejemplo que conduzca a una especificidad de sustrato errónea o una renina hiperactiva, por ejemplo producida en cantidades normales, una actividad demasiado baja de un producto con actividad de renina que remueve sendas, una alta concentración de sustrato y/o similares) y/o que conduzca a o soporte, una enfermedad o trastorno dependiente de la renina como se menciona anteriormente y más adelante, por ejemplo por una actividad de renina demasiado alta. Esta actividad de renina inapropiada, por ejemplo, comprende 25 una actividad más alta que la normal o además una actividad en el intervalo normal o inclusive debajo del normal que, sin embargo, debido a procesos anteriores, paralelos y/o subsecuentes, por ejemplo señalización, efecto regulador sobre otros procesos, más alta concentración de sustrato o de producto y similares, conduzca a un soporte o mantenimiento directo o indirecto de una enfermedad o trastorno y/o una actividad que soporte el brote y/o la presencia de una enfermedad o trastorno de cualquier otra manera. La actividad inapropiada de la renina puede o no depender de otros mecanismos paralelos que soporten el trastorno o la enfermedad y/o el efecto profiláctico o terapéutico puede o no incluir otros mecanismos además de la inhibición de la renina. Por consiguiente, “dependiente” se tiene que leer como “dependiente de, entre otras cosas” (especialmente en los casos en donde una enfermedad o trastorno sea en realidad exclusivamente dependiente sólo de la renina), preferiblemente como “dependiente principalmente” y más preferiblemente, como “dependiente esencialmente sólo de”. Una enfermedad dependiente de una actividad (especialmente inapropiada) de la renina, también puede ser una que simplemente responda a la modulación de la actividad de la renina, especialmente que responda de una manera benéfica (por ejemplo, disminuyendo la presión sanguínea) en el caso de la inhibición de la renina.

30 Cuando se menciona una enfermedad o trastorno dependiente de (= que “depende de”, “dependiendo” de) la actividad (especialmente inapropiada) de una renina (tal como en la definición de “uso” en el siguiente párrafo y también especialmente cuando se menciona un compuesto de la fórmula I' o I para utilizarse en el diagnóstico o en el tratamiento terapéutico que preferiblemente sea el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de una actividad inapropiada de la renina), esto se refiere preferiblemente a cualquiera o más enfermedades o trastornos que dependan de una actividad inapropiada de la renina natural y/o de una o más formas alteradas o mutadas de la misma.

35 Cuando posteriormente o en lo anterior se menciona el término “uso” (como verbo o como nombre) (en relación con el uso de un compuesto de la fórmula I' o I o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un método de uso del mismo), esto (si no se indica de una manera diferente o que se lea de una manera diferente en el contexto), incluye cualquiera o más de las siguientes realizaciones de la invención, respectivamente (si no se informa de otra manera): el uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno que dependa de una actividad (especialmente inapropiada) de la renina, el uso para la fabricación de composiciones farmacéuticas para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad o trastorno que dependa de una actividad (especialmente inapropiada) de la renina; un método de uso de uno o más compuestos de la fórmula I' o I, en el tratamiento de una enfermedad o trastorno que dependa 40 de una actividad (especialmente inapropiada) de la renina; una preparación farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la fórmula I' o I, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno que dependa de una actividad

(especialmente inapropiada) de la renina; y uno o más compuestos de la fórmula I' o I, para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un animal de sangre caliente, especialmente un ser humano, preferiblemente una enfermedad que dependa de una actividad (especialmente inapropiada) de la renina; según sea apropiado y conveniente, si no se informa de otra manera.

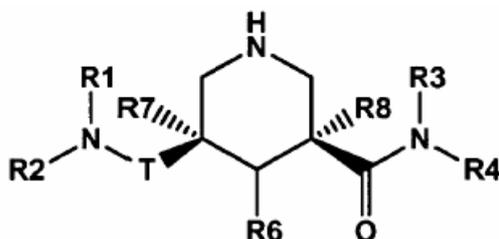
5 Los términos "tratar", "tratamiento" o "terapia", se refieren al tratamiento profiláctico (por ejemplo, que demore o prevenga el establecimiento de una enfermedad o trastorno) o preferiblemente terapéutico (incluyendo, pero no limitándose a, preventivo, que demore el establecimiento y/o progreso, paliativo, curativo, que alivie el síntoma, que reduzca del síntoma, que mejore la condición del paciente, modulador de renina y/o inhibidor de renina) de dichas enfermedades o trastornos, especialmente de una o más enfermedades o trastornos mencionados anteriormente o más adelante.

Realizaciones preferidas de acuerdo con la invención

15 Los grupos de realizaciones preferidas de la invención mencionados más adelante, no deben considerarse como exclusivos, sino que más bien, por ejemplo, con el objeto de reemplazar las expresiones generales o símbolos con definiciones más específicas, las partes de estos grupos de compuestos se pueden cambiar o intercambiar empleando las definiciones dadas anteriormente o se pueden omitir, según sea apropiado y cada una de las definiciones más específicas, independientemente de cualquier otra, se puede introducir de una manera independiente de o junto con, una o más definiciones más específicas diferentes, para sustituir otras expresiones o símbolos más generales.

25 La invención se refiere preferiblemente a un compuesto de la fórmula I' o I en el que los restos T-NR1R2 y NR3R4 están unidos en la configuración cis (como isómero puro o mezcla de isómeros cis) o alternativamente donde estos restos están unidos en configuración trans (como isómero puro o mezcla de isómeros trans) con respecto a anillo de piperidina central.

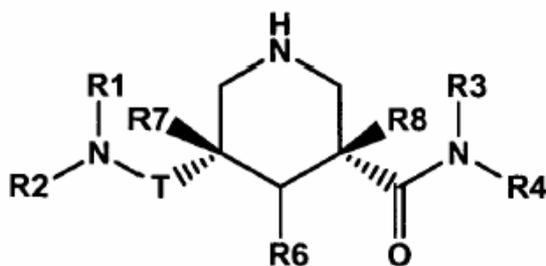
30 Por consiguiente, la invención se refiere más preferiblemente a un compuesto de la fórmula I' o I, tal como se define anteriormente en el presente documento o más adelante en el presente documento, que tiene la configuración mostrada en la siguiente fórmula IA o I'A:



(I'A)

35 o una sal de manera preferida farmacéuticamente aceptable del mismo,

o de manera alternativa, la configuración mostrada en la siguiente fórmula IB o I'B:

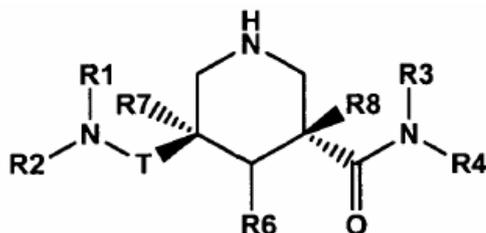


(I'B)

40 o una sal (de manera preferible farmacéuticamente aceptable) de los mismos, en donde, en las fórmulas IA, I'A, IB y I'B, las referencias R1, R2, T, R3 y R4 son tal como se definen anteriormente o más adelante para un compuesto de la fórmula I o I'.

45 De manera alternativa y también más preferiblemente, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I' o I, tal como se define anteriormente en el presente documento o más adelante en el presente documento, que tiene la

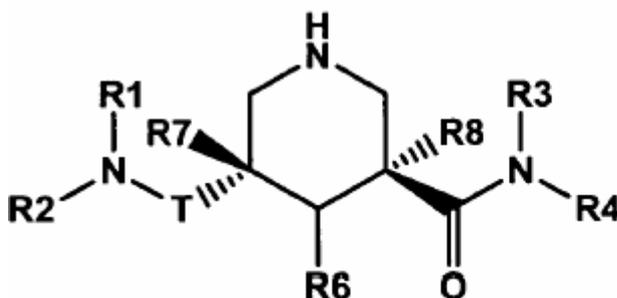
configuración mostrada en la siguiente fórmula IC o I'C:



(I'C)

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

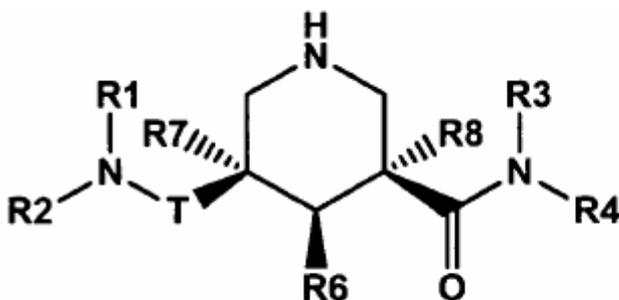
o de manera alternativa, la configuración mostrada en la siguiente fórmula ID o I'D:



(I'D)

10 o una sal (de manera preferible farmacéuticamente aceptable) del mismo, en donde, en las fórmulas IC, I'C, ID y I'D, las referencias R1, R2, T, R3 y R4 son tal como se definen anteriormente o más adelante para un compuesto de la fórmula I.

15 Cuando R6 es diferente de hidrógeno, los compuestos preferidos tienen la configuración mostrada en la fórmula I'E:



(I'E)

Definiciones preferidas para R1

20 Como R1, se prefieren hidrógeno, alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, fenil-alquilo C₁-C₇ o cicloalquilo C₃-C₈. R1 es más preferiblemente alquilo C₁-C₇, tal como metilo, etilo, isopropilo o n-butilo, preferiblemente etilo, isopropilo o n-butilo o es cicloalquilo C₃-C₈, tal como cicloalquilo de 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, más preferiblemente R1 es ciclopropilo.

25 Definiciones preferidas para R2

Como R2, se prefieren éstas o preferiblemente cualquier otro resto mencionado en el presente documento que caigan bajo la definición de R2.

30 En una primera realización preferida, R2 es alquilo no sustituido o sustituido, preferiblemente sustituido.

Los ejemplos preferidos para alquilo son alquilo C₁-C₇, de cadena ramificada o recta, que puede estar sustituido o no sustituido. Los ejemplos preferidos incluyen metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, n-butilo, sec-butilo o terc-butilo, más preferiblemente metilo, etilo o isopropilo, más preferiblemente metilo. El resto de alquilo está preferiblemente mono, di o trisustituido, más preferiblemente monosustituido. Los sustituyentes adecuados para el resto de alquilo son, tal como se definen en el presente documento, preferiblemente alcoxilo C₁-C₄, halógeno, hidroxilo, fenilo no sustituido o sustituido, preferiblemente sustituido, naftilo no sustituido o sustituido, preferiblemente sustituido, fenil- o naftil-oxilo no sustituido o sustituido, preferiblemente sustituido, fenil- o naftil-alquioxilo C₁-C₇ no sustituido o sustituido, preferiblemente sustituido, heterociclilo no sustituido o sustituido, preferiblemente sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido, preferiblemente sustituido, nitro, amino-alquilo C₁-C₇, amino-carbonilo N-mono o N,N-disustituido, carboxilo y ciano; más preferiblemente fenilo no sustituido o sustituido, preferiblemente sustituido, naftilo no sustituido o sustituido, preferiblemente sustituido, fenil- o naftil-oxilo no sustituido o sustituido, preferiblemente sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido, preferiblemente sustituido, más preferiblemente fenilo no sustituido o sustituido, preferiblemente sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido, preferiblemente sustituido. El resto de heterociclilo, en relación con esto, preferiblemente es mono o bicíclico. Se prefieren los sistemas de anillos aromáticos o en particular, si se contempla un resto bicíclico, los sistemas de anillos parcialmente saturados, en particular en donde uno de los anillos sea aromático y el otro esté saturado o parcialmente saturado y se prefieren más los aromáticos. El resto de heterociclilo puede contener un resto de oxo. El resto de heterociclilo tiene preferiblemente 1, 2 ó 3, más preferiblemente 1 ó 2 y de una manera muy preferible 1 heteroátomo seleccionado de O, N o S, más preferiblemente O o N. Los ejemplos particularmente preferidos incluyen los anillos de 5 ó 6 miembros que preferiblemente contienen un átomo de nitrógeno o de azufre, en particular piridilo o 1H-piridin-2-onilo o tiofenilo; o los sistemas de anillos bicíclicos que preferiblemente contienen un átomo de N u O, en particular indolilo, 1H-indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,4-benzoxazinilo, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onilo, pirrolo-[2,3-b]piridilo, cromanilo o 2,3-dihidro-benzo-furanilo.

Cada resto mencionado anteriormente como sustituido, en particular fenilo o heterociclilo, puede estar sustituido con uno o más, por ejemplo hasta tres sustituyentes. En una realización, fenilo preferiblemente está disustituido. En otra realización, fenilo preferiblemente está trisustituido. El resto de heterociclilo preferiblemente puede estar mono o trisustituido. Los sustituyentes adecuados para estos restos se seleccionan preferiblemente independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, hidroxil-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcanoiloxilo C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, amino-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-amino-alquilo C₁-C₇, alcanoil C₁-C₇-amino-alquilo C₁-C₇, alquil C₁-C₇-sulfonil-amino-alquilo C₁-C₇, carboxi-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-carbonil-alquilo C₁-C₇, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇, carboxi-alcoxilo C₁-C₇, amino-alcoxilo C₁-C₇, N-alcanoil C₁-C₇-amino-alcoxilo C₁-C₇, carbamoil-alquilo C₁-C₇, carbamoil-alcoxilo C₁-C₇, N-alquil C₁-C₇-carbamoil-alcoxilo C₁-C₇, alcanoilo C₁-C₇, alquioxilo C₁-C₇-alcanoilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcanoilo C₁-C₇, carboxilo, carbamoilo, N-alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-carbamoilo, halo-alquilo C₁-C₇, fenilo, fenilo que está mono, di o trisustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇ y/o alquilo C₁-C₇; ciano, alcanoil C₁-C₇-amino y N-monoalcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-amino-carbonilo; más preferiblemente, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, hidroxil-alquilo C₁-C₇, fenilo, fenilo que está mono, di o trisustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇ y/o alquilo C₁-C₇; halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, ciano, alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇-alquilo, alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-amino-alquilo C₁-C₇, alcanoil C₁-C₇-amino, N-monoalcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-amino-carbonilo, alcanoilo C₁-C₇ y alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇. El resto de heterociclilo preferiblemente está sustituido sobre el N, si está presente.

En una segunda realización, R2 preferiblemente es arilo no sustituido o sustituido.

Los ejemplos preferidos de arilo incluyen fenilo o naftilo, más preferiblemente fenilo. Cuando el resto de arilo está sustituido, preferiblemente está mono o disustituido. En una realización, el resto de arilo está trisustituido. Muy preferiblemente, arilo está disustituido. Los sustituyentes adecuados son, tal como se definen en el presente documento, preferiblemente alquilo C₁-C₇, hidroxil-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcanoiloxilo C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, amino-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-amino-alquilo C₁-C₇, alcanoil C₁-C₇-amino-alquilo C₁-C₇, alquil C₁-C₇-sulfonil-amino-alquilo C₁-C₇, carboxi-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-carbonil-alquilo C₁-C₇, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇, carboxi-alcoxilo C₁-C₇, amino-alcoxilo C₁-C₇, N-alcanoil C₁-C₇-amino-alcoxilo C₁-C₇, carbamoil-alquilo C₁-C₇, carbamoil-alcoxilo C₁-C₇, N-alquil C₁-C₇-carbamoil-alcoxilo C₁-C₇, alcanoilo C₁-C₇, alquioxilo C₁-C₇-alcanoilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcanoilo C₁-C₇, carboxilo, carbamoilo, N-alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-carbamoilo, alcoxi C₁-C₇-alcanoil C₁-C₇-amino, halo-alquilo C₁-C₇, fenilo, fenilo que está mono, di o trisustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇ y/o alquilo C₁-C₇; ciano, alcanoil C₁-C₇-amino y N-monoalcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-amino-carbonilo;

más preferiblemente, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, hidroxil-alquilo C₁-C₇, fenilo, fenilo que está mono, di o trisustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇ y/o alquilo C₁-C₇; halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, ciano, alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇-alquilo, alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-amino-alquilo C₁-C₇, alcanoil C₁-C₇-amino, N-monoalcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-amino-carbonilo, alcoxi C₁-C₇-alcanoilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, alcanoilo C₁-C₇ y alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇; todavía de una manera muy preferible, alquilo C₁-C₇, alcoxilo C₁-C₇, ciano, alcanoilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcanoil C₁-C₇-amino, halógeno, halo-alquilo C₁-C₇ y alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇; muy preferiblemente alquilo C₁-C₇, ciano, alcanoilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcanoil C₁-C₇-amino, halógeno, halo-alquilo C₁-C₇ y alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇.

En una tercera realización, R2 es preferiblemente heterociclilo no sustituido o sustituido.

El resto de heterociclilo preferiblemente es mono o bicíclico, más preferiblemente bicíclico. En una realización, el resto de heterociclilo preferiblemente es monocíclico. Se prefieren los sistemas de anillos aromáticos o los sistemas de anillos parcialmente saturados, en particular en donde uno de los anillos es aromático y el otro es saturado o parcialmente saturado, y se prefieren más los parcialmente saturados. El resto de heterociclilo tiene preferiblemente 1, 2 ó 3, más preferiblemente 1 ó 2 y de una manera muy preferible 2 heteroátomos seleccionados de O, N o S, muy preferiblemente O o N. El sistema de anillos contiene preferiblemente un resto de oxo. Los ejemplos preferidos incluyen los anillos bicíclicos de 10 miembros que preferiblemente contienen un átomo de nitrógeno, en particular quinolilo, isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,4-benzoxazinilo, 4H-benzo[1,4]oxazin-3-onilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazilo, 3,4-dihidro-1H-quinolin-2-onilo o 4H-benzo[1,4]tiazin-3-onilo; más preferiblemente, quinolilo, isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,4-benzoxazinilo, 4H-benzo[1,4]-oxazin-3-onilo, 3,4-dihidro-1H-quinolin-2-onilo o 4H-benzo[1,4]-tiazin-3-onilo; o los sistemas de anillos bicíclicos de 9 miembros, que preferiblemente contienen un átomo de N, en particular indolilo, 1H-indazolilo, benzotiofenilo, imidazo[1,2-a]piridilo o 3H-benzo-oxazol-2-onilo; más preferiblemente 4H-benzo[1,4]oxazin-3-onilo, 3,4-dihidro-1H-quinolin-2-onilo. En otra realización, el resto de heterociclilo preferiblemente es un anillo monocíclico de 6 miembros, que preferiblemente contiene un átomo de N, en particular pirimidilo y piridilo. Cada heterociclilo no está sustituido o está sustituido con uno o más, por ejemplo hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, hidroxi-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcanoloxilo C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, amino-alquilo C₁-C₇, N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-amino-alquilo C₁-C₇, alcanoil C₁-C₇-amino-alquilo C₁-C₇, alquil C₁-C₇-sulfonil-amino-alquilo C₁-C₇, carboxi-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-carbonil-alquilo C₁-C₇, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇, carboxi-alcoxilo C₁-C₇, amino-alcoxilo C₁-C₇, N-alcanoil C₁-C₇-amino-alcoxilo C₁-C₇, carbamoil-alquilo C₁-C₇, carbamoil-alcoxilo C₁-C₇, N-alquil C₁-C₇-carbamoil-alcoxilo C₁-C₇, alcanolilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcanolilo C₁-C₇, carboxilo, carbamoilo, N-alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-carbamoilo, halo-alquilo C₁-C₇, fenilo, fenilo que está mono, di o trisustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇ y/o alquilo C₁-C₇; ciano, alcanoil C₁-C₇-amino y N-monoalcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-amino-carbonilo; más preferiblemente, se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, hidroxi-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcanoloxilo C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, amino-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-amino-alquilo C₁-C₇, alcanoil C₁-C₇-amino-alquilo C₁-C₇, alquil C₁-C₇-sulfonil-amino-alquilo C₁-C₇, carboxi-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-carbonil-alquilo C₁-C₇, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇, carboxi-alcoxilo C₁-C₇, amino-alcoxilo C₁-C₇, N-alcanoil C₁-C₇-amino-alcoxilo C₁-C₇, carbamoil-alquilo C₁-C₇, carbamoil-alcoxilo C₁-C₇, N-alquil C₁-C₇-carbamoil-alcoxilo C₁-C₇, alcanolilo C₁-C₇, alquiloxilo C₁-C₇-alcanolilo C₁-C₇, carboxilo, carbamoilo, N-alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-carbamoilo, halo-alquilo C₁-C₇, fenilo, fenilo que está mono, di o trisustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇ y/o alquilo C₁-C₇; ciano, alcanoil C₁-C₇-amino y N-monoalcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-amino-carbonilo; todavía más preferiblemente, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, hidroxi-alquilo C₁-C₇, fenilo, fenilo que está mono, di o trisustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇ y/o alquilo C₁-C₇; halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, ciano, alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇-alquilo, alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-amino-alquilo C₁-C₇, alcanoil C₁-C₇-amino, N-monoalcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-amino-carbonilo, alcanolilo C₁-C₇ y alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇; todavía más preferiblemente, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcanolilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, hidroxi-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇, N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino-alquilo C₁-C₇, amino-alquilo C₁-C₇, alquiloxilo C₁-C₇-alcanolilo C₁-C₇; todavía más preferiblemente, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, hidroxi-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇, N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino-alquilo C₁-C₇, amino-alquilo C₁-C₇, alquiloxilo C₁-C₇-alcanolilo C₁-C₇, fenilo o fenilo que está mono, di o trisustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇ y/o alquilo C₁-C₇; muy preferiblemente alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, fenilo o fenilo que está mono, di o trisustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇ y/o alquilo C₁-C₇. El resto de heterociclilo preferiblemente está sustituido sobre el N, si está presente.

En una cuarta realización, R2 es preferiblemente acilo, en donde acilo es tal como se define en el presente documento.

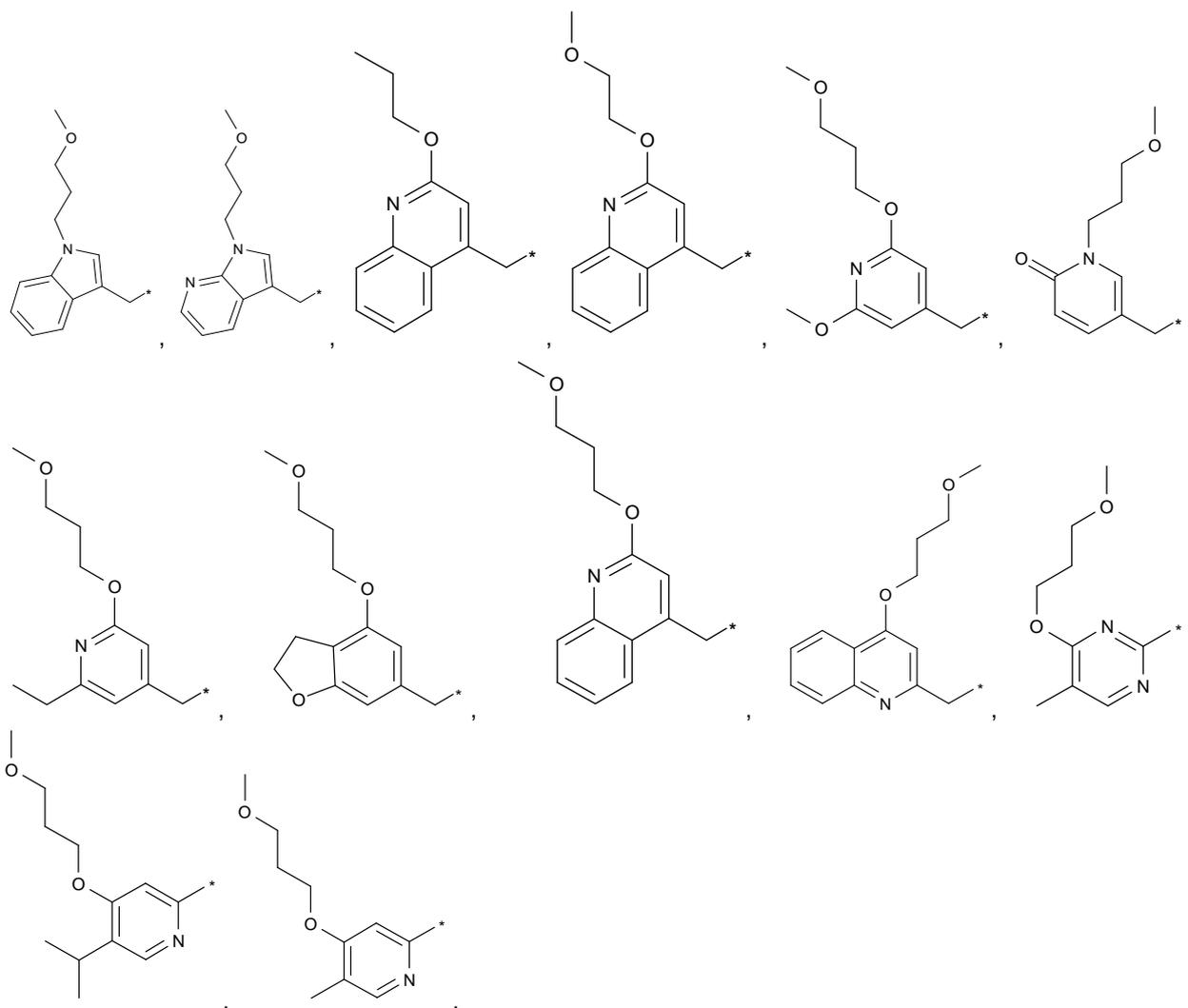
Acilo preferiblemente es aril-carbonilo o -sulfonilo no sustituido o sustituido, heterociclil-carbonilo o -sulfonilo no sustituido o sustituido. Arilo, que preferiblemente es fenilo y heterociclilo, tienen las mismas definiciones preferidas que fenilo y heterociclilo como se dan a conocer como sustituyentes de alquilo sustituido (ver la primera realización). Cuando R2 es acilo, T es preferiblemente metileno. R2 más preferiblemente tiene uno de los significados dados en el presente documento diferentes de acilo.

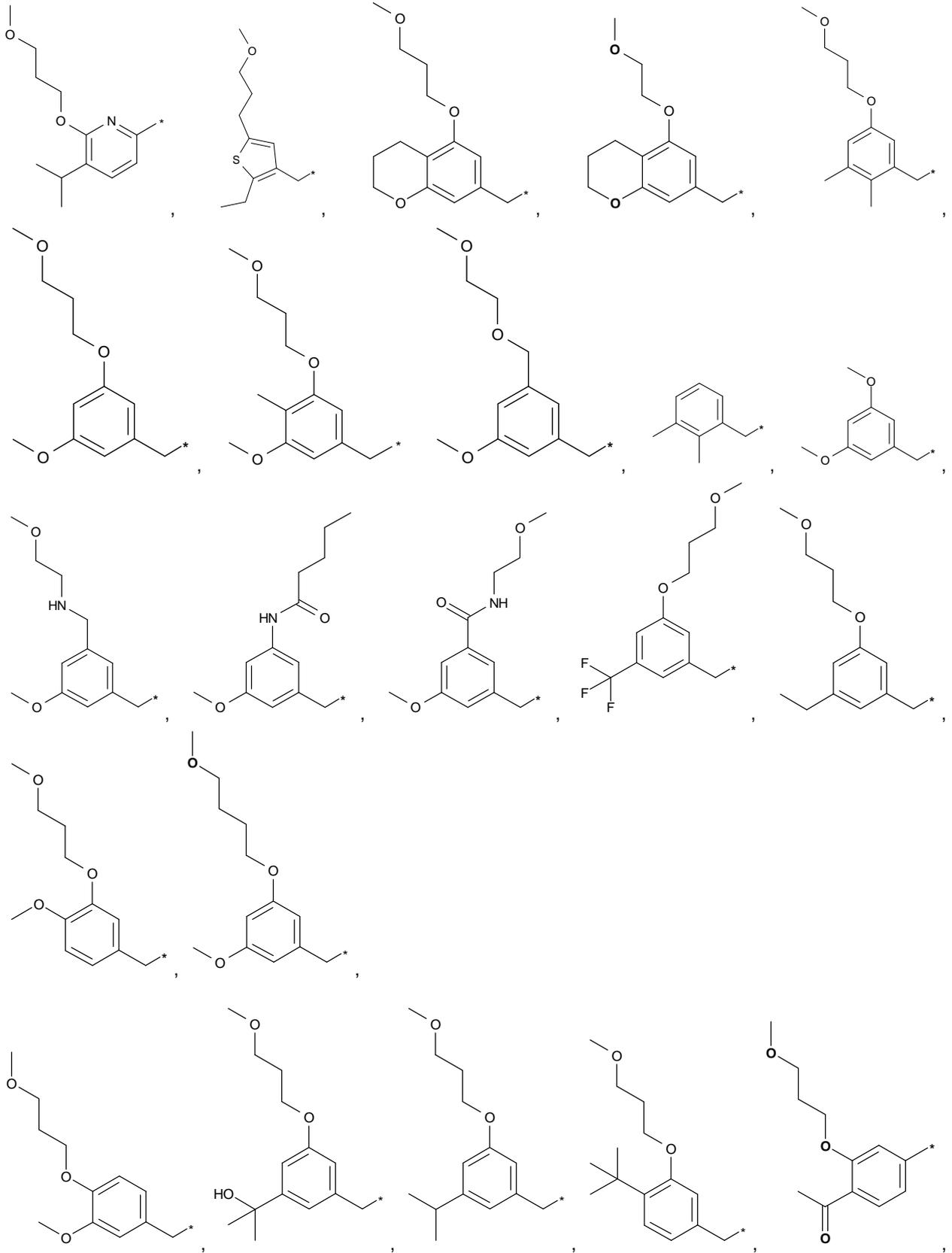
Por consiguiente, R2 es pirimidilo, piridilo, fenil-alquilo C₁-C₇, naftil-alquilo C₁-C₇, piridil-alquilo C₁-C₇, indolil-alquilo C₁-C₇, 1H-pirrolol[2,3-b]piridil-alquilo C₁-C₇, quinolinil-alquilo C₁-C₇, 1H-piridin-2-onil-alquilo C₁-C₇, tiofenil-alquilo C₁-C₇, cromanil-alquilo C₁-C₇, 2,3-dihidro-benzofuranil-alquilo C₁-C₇, fenilo, 4H-benzo[1,4]oxazin-3-onilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazilo, 3,4-dihidro-1H-quinolin-2-onilo o es acilo, tal como fenil-carbonilo o indolil-carbonilo, en donde cada fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, indolilo, pirrolol[2,3-b]piridilo, quinolinilo, 1H-piridin-2-onilo, tiofenilo, cromanilo, 2,3-dihidro-benzo-furanilo, 3,4-dihidro-1H-quinolin-2-onilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazilo o 4H-benzo[1,4]oxazin-2-onilo mencionados para R2, siempre que un sustituyente o parte de un sustituyente esté no sustituido o sustituido

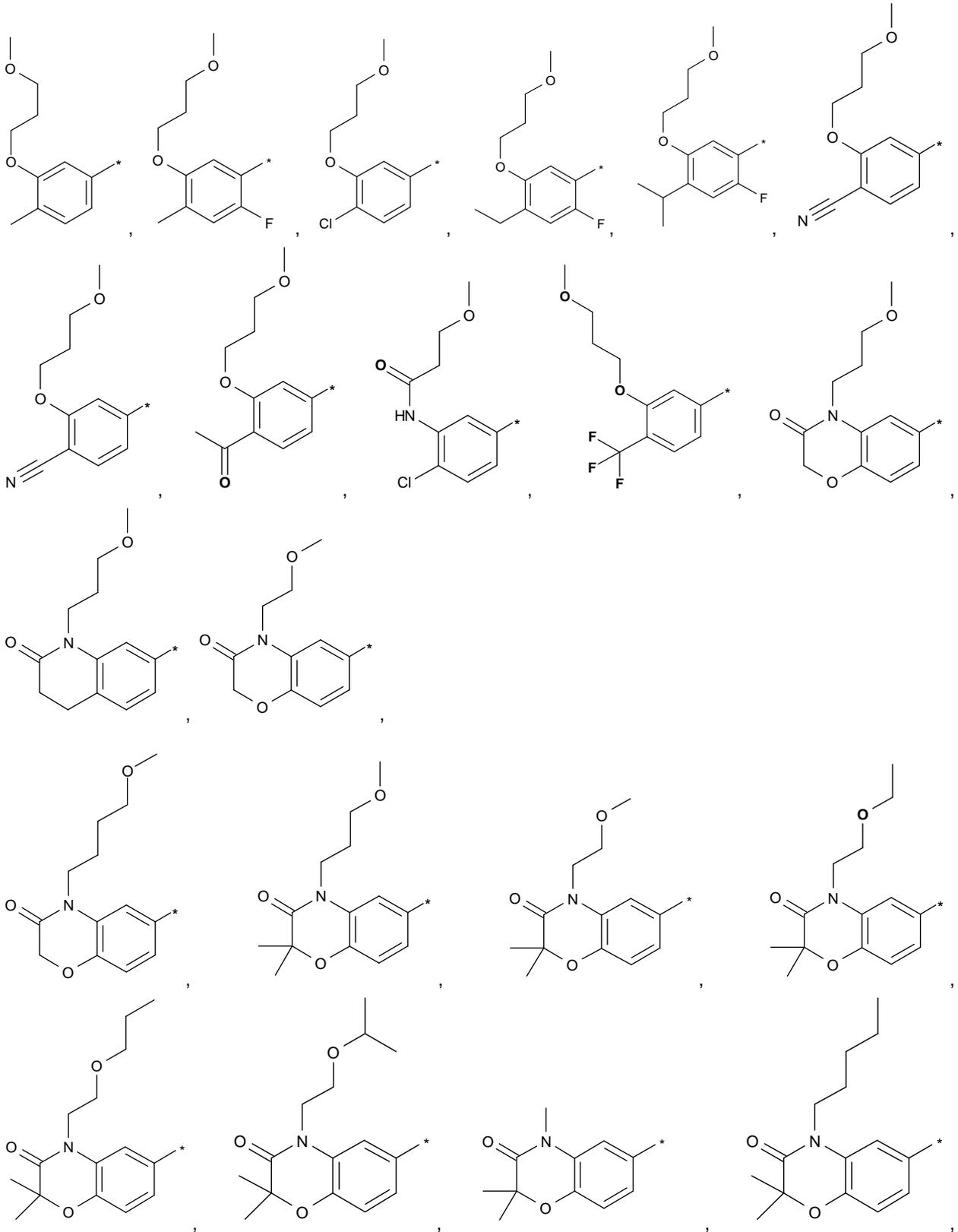
5 con uno o más, especialmente hasta tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, hidroxil-alquilo C₁-C₇, fenilo, fenilo que está mono, di o trisustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇ y/o alquilo C₁-C₇; halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, ciano, alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-amino-alquilo C₁-C₇, alcanoil C₁-C₇-amino, N-monoalcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-amino-carbonilo, alcanoil C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcanoil C₁-C₇, amino-alquilo C₁-C₇ y alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇.

10 Por lo tanto, preferiblemente R₂ puede ser fenil-alquilo C₁-C₇, naftil-alquilo C₁-C₇, piridil-alquilo C₁-C₇, indolil-alquilo C₁-C₇, 1H-pirrol[2,3-b]piridil-alquilo C₁-C₇, quinolinil-alquilo C₁-C₇, 1H-piridin-2-onil-alquilo C₁-C₇, tiofenil-alquilo C₁-C₇, cromanil-alquilo C₁-C₇, 2,3-dihidro-benzofuranil-alquilo C₁-C₇, fenilo, 4H-benzo[1,4]oxazin-3-onilo, 3,4-dihidro-1H-quinolin-2-onilo o es acilo, tal como fenil-carbonilo o indolil-carbonilo, en donde cada fenilo, naftilo, piridilo, indolilo, pirrolo[2,3-b]piridilo, quinolinilo, 1H-piridin-2-onilo, tiofenilo, cromanilo, 2,3-dihidro-benzo-furanilo, 3,4-dihidro-1H-quinolin-2-onilo o 4H-benzo[1,4]oxazin-2-onilo mencionados para R₂, siempre que un sustituyente o parte de un sustituyente esté no sustituido o sustituido con uno o más, especialmente hasta tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, hidroxil-alquilo C₁-C₇, fenilo, fenilo que está mono, di o trisustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇ y/o alquilo C₁-C₇; halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, ciano, alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-amino-alquilo C₁-C₇, alcanoil C₁-C₇-amino, N-monoalcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-amino-carbonilo, alcanoil C₁-C₇ y alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇.

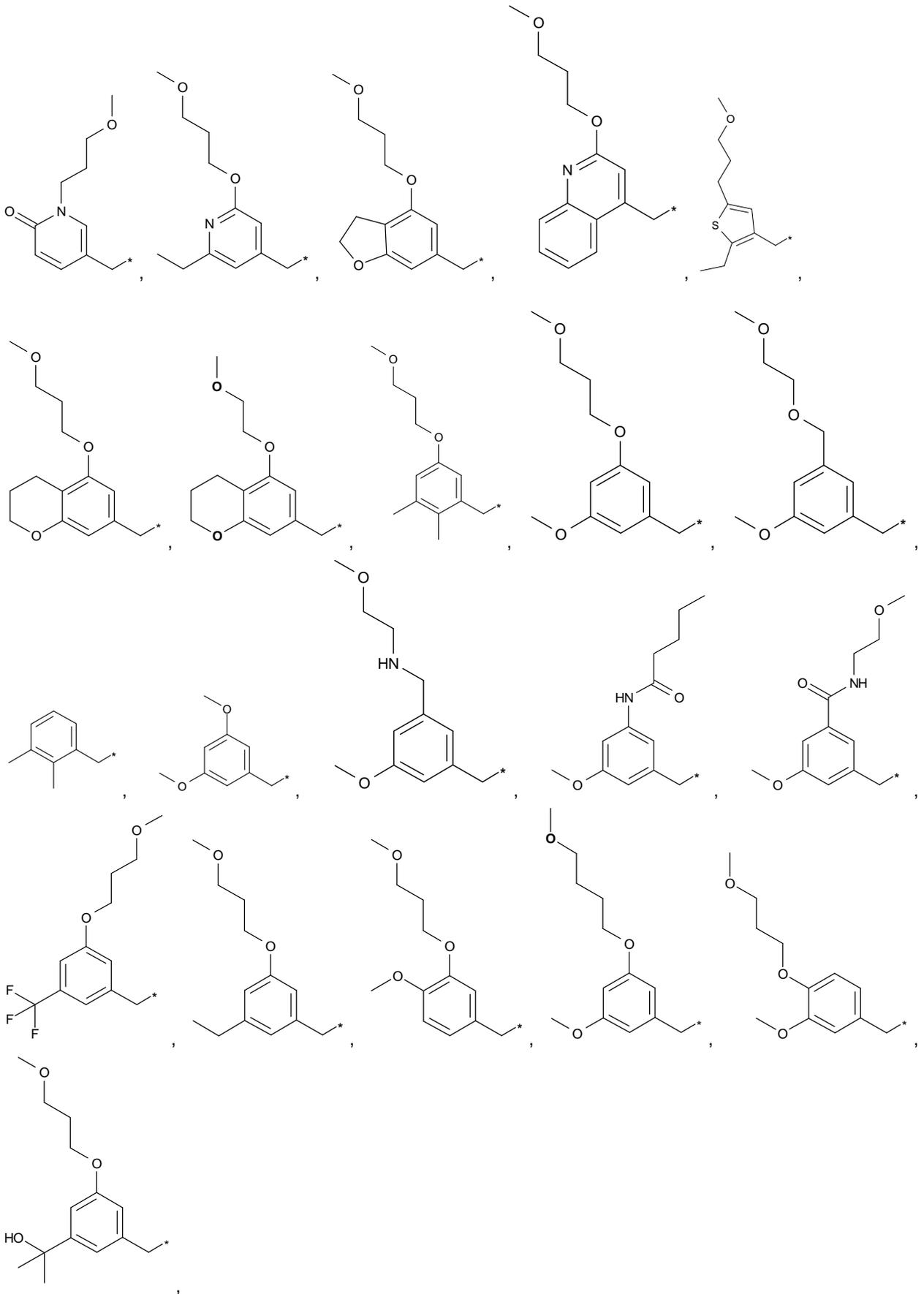
20 Los ejemplos particularmente preferidos para R₂ son.







5



5

T es preferiblemente carbonilo o metileno y más preferiblemente carbonilo. Cuando T es metileno, R2 es preferiblemente acilo.

5 Definiciones preferidas para R3

R3 es preferiblemente hidrógeno o alquilo C₁-C₇, tal como metilo, más preferiblemente hidrógeno. Cuando R3 es alquilo C₁-C₇, preferiblemente alquilo C₁-C₄, tal como metilo, entonces R4 es preferiblemente alquilo C₁-C₇ sustituido o no sustituido, preferiblemente alquilo C₁-C₄, por ejemplo alquilo sustituido con fenilo y muy preferiblemente es isobutilo o bencilo.

Definiciones preferidas para R4

Como R4, se prefieren éstos o preferiblemente cualquier otro resto mencionado en el presente documento que caiga bajo la definición de R4.

En una primera realización preferida, R4 es alquilo ramificado no sustituido o sustituido.

Alquilo ramificado es un resto con preferiblemente de 3 a 15, más preferiblemente de 4 a 10 átomos de carbono, tal como isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, 1-metil-butilo, 2-metil-butilo, 3-metil-butilo, 1-metil-pentilo, 2-metil-pentilo, 3-metil-pentilo, 4-metil-pentilo, 1-metil-hexilo, 2-metil-hexilo, 3-metil-hexilo, 4-metil-hexilo, 5-metil-hexilo, 1-etil-propilo, 1-etil-butilo, 1-etil-pentilo, 1-etil-hexilo, 2-etil-butilo, 2-etil-pentilo, 2-etil-hexilo, 3-etil-pentilo, 3-etil-hexilo, 4-etil-hexilo, 1-propil-butilo, 1-propil-pentilo, 1-propil-hexilo, 2-propil-pentilo, 2-propil-hexilo, 3-propil-hexilo, 1,2-dimetil-propilo, 1,2-dimetil-butilo, 1,2-dimetil-pentilo, 1,2-dimetil-hexilo, 1,3-dimetil-butilo, 1,3-dimetil-pentilo, 1,3-dimetil-hexilo, 1,4-dimetil-pentilo, 1,4-dimetil-hexilo, 1,5-dimetil-hexilo, 2,2-dimetil-propilo, 2,2-dimetil-butilo, 2,2-dimetil-pentilo, 2,2-dimetil-hexilo, 2,3-dimetil-butilo, 2,3-dimetil-pentilo, 2,3-dimetil-hexilo, 2,4-dimetil-pentilo, 2,4-dimetil-hexilo, 2,5-dimetil-hexilo, 3,3-dimetil-butilo, 3,3-dimetil-pentilo, 3,3-dimetil-hexilo, 3,4-dimetil-pentilo, 3,4-dimetil-hexilo, 3,5-dimetil-hexilo, 4,4-dimetil-pentilo, 4,4-dimetil-hexilo, 4,5-dimetil-hexilo, 1-propil-3-metil-propilo, 1-propil-3-metil-butilo, 1-propil-3-metil-pentilo, 1-propil-2-metil-hexilo, 1,2,2-trimetil-propilo, 1,2,2-trimetil-butilo, 1,2,2-trimetil-pentilo, 1,2,2-trimetil-hexilo, 1,3,3-trimetil-butilo, 1,3,3-trimetil-pentilo, 1,3,3-trimetil-hexilo, 1,4,4-trimetil-pentilo, 1,4,4-trimetil-hexilo, 1,5,5-trimetil-hexilo, 1-etil-2-metil-butilo, 1-etil-2-metil-pentilo, 1-etil-2-metil-hexilo, 1-etil-3-metil-pentilo, 1-etil-3-metil-hexilo, 2-etil-4-metil-pentilo, 3-etil-4-metil-hexilo, 1-isobutil-3-metil-butilo; más preferiblemente isobutilo, 1,2-dimetil-propilo, 1-metil-butilo, 3-metil-butilo, 2-etil-butilo, 1,3-dimetil-butilo, 2,2-dimetil-propilo, 2,2-dimetil-butilo, 1-propil-3-metil-butilo, 1,3,3-trimetil-butilo, 1-etil-3-metil-hexilo y 1-isobutil-3-metil-butilo. El alquilo ramificado puede estar sustituido o no sustituido. Cuando el resto de alquilo está sustituido, preferiblemente está mono, di o trisustituido, más preferiblemente monosustituido. Los sustituyentes adecuados para el resto de alquilo son, tal como se definen en el presente documento, preferiblemente alcoxilo C₁-C₄, tal como metoxilo o etoxilo, halógeno, hidroxilo, arilo no sustituido o sustituido, preferiblemente no sustituido, tal como fenilo o naftilo, heterociclilo no sustituido o sustituido, preferiblemente no sustituido, nitro, amino, amino-alquilo C₁-C₇, halo-alcoxilo C₁-C₇, tal como trifluorometoxilo, hidroxi-alcoxilo C₁-C₇, alcanoil C₁-C₇-amino, tal como -NHCOMe, amino-carbonilo, N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino, N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino-carbonilo, tal como CON(Me)₂, carboxilo, alquiloxilo C₁-C₇-carbonilo y ciano, en donde los sustituyentes adecuados de fenilo o heterociclilo incluyen alquilo C₁-C₇, tal como metilo, -O-alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, halógeno, hidroxilo y amino; más preferiblemente, alcoxilo C₁-C₄, tal como metoxilo o etoxilo, halógeno, hidroxilo, arilo no sustituido o sustituido, preferiblemente no sustituido, tal como fenilo o naftilo, heterociclilo no sustituido o sustituido, preferiblemente no sustituido, nitro, amino, amino-alquilo C₁-C₇, halo-alcoxilo C₁-C₇, tal como trifluorometoxilo, hidroxi-alcoxilo C₁-C₇, alcanoil C₁-C₇-amino, tal como -NHCOMe, amino-carbonilo, N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino-carbonilo, tal como CON(Me)₂, carboxilo, alquiloxi C₁-C₇-carbonilo y ciano, en donde los sustituyentes adecuados de fenilo o heterociclilo incluyen alquilo C₁-C₇, tal como metilo, -O-alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, halógeno, hidroxilo y amino; todavía más preferiblemente, N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino, amino-carbonilo, ciano, heterociclilo no sustituido o sustituido, preferiblemente no sustituido, arilo no sustituido o sustituido, especialmente fenilo no sustituido o sustituido tal como se describe en el presente documento; halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, tal como metoxilo o etoxilo, halo-alcoxilo C₁-C₇, tal como trifluorometoxilo, hidroxi-alcoxilo C₁-C₇ y N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino-carbonilo; los sustituyentes todavía más preferibles incluyen heterociclilo no sustituido o sustituido, preferiblemente no sustituido; arilo no sustituido o sustituido, especialmente fenilo no sustituido o sustituido tal como se describe en el presente documento, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, tal como metoxilo o etoxilo, halo-alcoxilo C₁-C₇, tal como trifluorometoxilo, hidroxi-alcoxilo C₁-C₇ y N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino-carbonilo; todavía más preferiblemente N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino, amino-carbonilo, ciano, heterociclilo no sustituido o sustituido, preferiblemente no sustituido; arilo no sustituido o sustituido, especialmente fenilo no sustituido o sustituido tal como se describe en el presente documento; hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, tal como metoxilo o etoxilo o N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino-carbonilo, tal como CON(Me)₂; especialmente hidroxilo o N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino-carbonilo, tal como CON(Me)₂. Cuando el sustituyente es heterociclilo, los ejemplos preferidos para el resto de heterociclilo son los anillos mono o bicíclicos. Se prefieren los sistemas de anillos de 3 a 14, más preferiblemente de 5 a 11 miembros. El resto de heterociclilo puede estar saturada, parcialmente saturada o aromática, en particular si se contempla un resto monocíclico, anillos aromáticos o saturados, más preferiblemente saturados o en particular, si se contempla un resto bicíclico, sistemas de anillos aromáticos o parcialmente saturados, en particular en donde uno de los anillos es

aromático y el otro es saturado o parcialmente saturado. El resto de heterociclilo tiene preferiblemente 1, 2 ó 3, más preferiblemente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O, N o S y de una manera muy preferible O o N. Los ejemplos particularmente preferidos incluyen los anillos de 5 ó 6 miembros que preferiblemente contienen un átomo de nitrógeno o de oxígeno, especialmente pirrolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tetrahidropirano, piridilo o pirimidinilo, en particular tetrahidropirano.

En una segunda realización preferida, R4 es alquilo de cadena lineal no sustituido o sustituido.

Alquilo de cadena lineal es un resto con preferiblemente de 1 a 7, más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, n-butilo o n-pentilo, preferiblemente metilo, etilo o n-propilo y de una manera muy preferible, metilo. Alquilo preferiblemente está sustituido. Cuando el resto de alquilo está sustituido, preferiblemente está mono, di o trisustituido, más preferiblemente mono o disustituido. Los sustituyentes adecuados para el resto de alquilo son, tal como se definen en el presente documento, preferiblemente alcoxilo C₁-C₄, tal como metoxilo, isopropoxilo o etoxilo, especialmente isopropoxilo o etoxilo, halógeno, hidroxilo, arilo no sustituido o sustituido, preferiblemente no sustituido, tal como fenilo o naftilo, heterociclilo no sustituido o sustituido, preferiblemente no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido o sustituido, tal como cicloheptilo, ciclohexilo o ciclopentilo, nitro, amino, amino-alquilo C₁-C₇, halo-alcoxilo C₁-C₇, tal como trifluorometoxilo, hidroxialcoxilo C₁-C₇, alcanoil C₁-C₇-amino, tal como -NHCOMe, amino-carbonilo, N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino, tal como N(Me)₂ o N(Et)₂, N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino-carbonilo, tal como CON(Me)₂, carboxilo, alquiloxilo C₁-C₇-carbonilo y ciano, en donde los sustituyentes adecuados de cicloalquilo, fenilo o heterociclilo incluyen alquilo C₁-C₇, tal como metilo, alcoxilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, hidroxialquilo C₁-C₇, halógeno, hidroxilo y amino. Los sustituyentes más preferibles de alquilo incluyen alcoxilo C₁-C₄, tal como isopropoxilo o etoxilo, heterociclilo no sustituido o sustituido, que no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento, preferiblemente no sustituido; arilo no sustituido o sustituido, especialmente fenilo no sustituido o sustituido tal como se describe en el presente documento; cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido o sustituido, tal como cicloheptilo, ciclohexilo o ciclopentilo, que no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento; halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, halo-alcoxilo C₁-C₇, tal como trifluorometoxilo, hidroxialcoxilo C₁-C₇, N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino y N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino-carbonilo. Todavía de una manera muy preferible, los sustituyentes de alquilo incluyen heterociclilo sustituido o no sustituido, preferiblemente no sustituido, especialmente pirazilo, isoxazolilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-pirano, tetrahidro-tiofenilo, piridilo o pirrolidin-2-onilo, arilo no sustituido o sustituido, especialmente fenilo no sustituido o sustituido tal como se describe en el presente documento; cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido o sustituido, tal como cicloheptilo, ciclohexilo o ciclopentilo, que no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento; hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇ y N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino. Cuando el sustituyente es heterociclilo, los ejemplos preferidos para el resto de heterociclilo son los anillos mono o bicíclicos; más preferiblemente heterociclilo sustituido o no sustituido, preferiblemente no sustituido, especialmente morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-pirano, tetrahidro-tiofenilo, piridilo o pirrolidin-2-onilo, fenilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido o sustituido, tal como cicloheptilo, ciclohexilo o ciclopentilo, que no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento; hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, tal como metoxilo y N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino. Cuando el sustituyente es heterociclilo, los ejemplos preferidos para el resto de heterociclilo son los anillos mono o bicíclicos. Se prefieren los sistemas de anillos de 3 a 14, más preferiblemente de 5 a 11 miembros. El resto de heterociclilo puede ser saturado, parcialmente saturado o aromático, en particular si se contempla un resto monocíclico, los anillos aromáticos o saturados, más preferiblemente saturados o en particular si se contempla un resto bicíclico, los sistemas de anillos aromáticos o parcialmente saturados, en particular en donde uno de los anillos es aromático y el otro es saturado o parcialmente saturado. El resto de heterociclilo tiene preferiblemente 1, 2 ó 3, más preferiblemente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O, N o S, más preferiblemente O o N. Los ejemplos particularmente preferidos incluyen los anillos de 5 ó 6 miembros que contienen preferiblemente un átomo de nitrógeno o uno de oxígeno, más preferiblemente pirazilo, isoxazolilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-pirano, tetrahidro-tiofenilo, piridilo o pirrolidin-2-onilo; de una manera muy preferible morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-pirano, tetrahidro-tiofenilo, piridilo o pirrolidin-2-onilo. Si el resto de heterociclilo está sustituido, preferiblemente está monosustituido con los sustituyentes definidos en el presente documento, preferiblemente alquilo C₁-C₇, tal como metilo.

En una tercera realización preferida, R4 es cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido o sustituido.

Los ejemplos preferidos para el resto de cicloalquilo son los anillos monocíclicos, preferiblemente cicloalquilo C₃-C₈, más preferiblemente cicloalquilo de C₃, C₄, C₅, C₆ y C₇, todavía de una manera muy preferible cicloalquilo de C₃, C₅ y C₆. El resto de cicloalquilo puede estar no sustituido o sustituido, preferiblemente sustituido. Cuando el resto de cicloalquilo está sustituido, preferiblemente está monosustituido.

Los sustituyentes adecuados para el resto de cicloalquilo son, tal como se definen en el presente documento, preferiblemente alquilo C₁-C₇, tal como metilo e isobutilo, amino-carbonilo, alcoxi C₁-C₈-alquilo C₁-C₈, tal como metoxi-metilo, etoxi-metilo, e isopropoxi-metilo, alcoxilo C₁-C₄, tal como OMe, OEt, preferiblemente OMe, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo C₁-C₄, tal como CH₂-OH, arilo no sustituido o sustituido, preferiblemente no sustituido, tal como fenilo, heterociclilo sustituido o no sustituido, preferiblemente no sustituido, nitro, amino, amino-alquilo C₁-C₇,

alcanoil C₁-C₇-amino, carboxilo y ciano. Todavía más preferiblemente, los sustituyentes incluyen alquilo C₁-C₈, tal como metilo e isobutilo, amino-carbonilo, alcoxi C₁-C₈-alquilo C₁-C₈, tal como metoxi-metilo, etoxi-metilo, e isopropoxi-metilo, alcoxilo C₁-C₄, tal como OMe, OEt, preferiblemente OMe, hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁-C₄, fenilo o heterociclilo, tal como piridilo o tetrahidro-piraniolo. Muy preferiblemente, los sustituyentes incluyen hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁-C₄, fenilo o heterociclilo, tal como piridilo o tetrahidro-piraniolo.

Cuando el sustituyente es heterociclilo, los ejemplos preferidos para el resto de heterociclilo son los anillos mono o bicíclicos. Se prefieren los sistemas de anillos de 3 a 14, más preferiblemente de 5 a 11 miembros. El resto de heterociclilo puede ser saturado, parcialmente saturado o aromático, en particular si se contempla un resto monocíclico, anillos aromáticos o saturados, más preferiblemente saturados o en particular si se contempla un resto bicíclico, sistemas de anillos aromáticos o parcialmente saturados, en particular en donde uno de los anillos es aromático y el otro es saturado o parcialmente saturado. El resto de heterociclilo tiene preferiblemente 1, 2 ó 3, más preferiblemente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O, N o S y de una manera muy preferible O o N. Los ejemplos particularmente preferidos incluyen los anillos de 5 ó 6 miembros, que preferiblemente contienen un átomo de nitrógeno o de oxígeno, especialmente morfolino, tiomorfolino, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidro-furaniolo, tetrahidro-piraniolo, tetrahidro-tiofenilo, piridilo o pirrolidin-2-onilo. El resto de arilo o heterociclilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando el resto de arilo o heterociclilo está sustituido, preferiblemente está monosustituido. En una realización, los sustituyentes adecuados para el resto de arilo y heterociclilo son halógeno, tal como flúor.

En una cuarta realización preferida, R4 es arilo no sustituido o sustituido.

Los ejemplos preferidos del resto de arilo incluyen arilo mono o bicíclico con de 6 a 22 átomos de carbono, especialmente fenilo, indanilo, indenilo o naftilo, más preferiblemente fenilo. En una realización, el resto de arilo es indanilo. Cuando el resto de arilo está sustituido, preferiblemente está mono, di o trisustituido, en particular disustituido. Los sustituyentes adecuados son, tal como se definen en el presente documento, preferiblemente alquilo C₁-C₇, tal como Me, alcoxilo C₁-C₇, tal como OMe o OEt, halo-alquilo C₁-C₇, halógeno, tal como F, alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇, tal como O-C₃H₆OCH₃, hidroxilo, nitro, amino, amino-alquilo C₁-C₇, carboxilo y ciano; más preferiblemente, alquilo C₁-C₇, tal como Me, alcoxilo C₁-C₇, tal como OMe y OEt, halo-alquilo C₁-C₇ o halógeno, tal como F; todavía más preferiblemente, alquilo C₁-C₇, tal como Me, alcoxilo C₁-C₇, tal como OMe, halo-alquilo C₁-C₇, halógeno, tal como F, alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇, tal como O-H₃H₆OCH₃, hidroxilo, nitro, amino, amino-alquilo C₁-C₇, carboxilo y ciano; muy preferiblemente alquilo C₁-C₇, tal como Me, alcoxilo C₁-C₇, tal como OMe, halo-alquilo C₁-C₇ o halógeno, tal como F.

En una quinta realización preferida, R4 es heterociclilo no sustituido o sustituido.

Los ejemplos preferidos para el resto de heterociclilo son los anillos mono o bicíclicos. Se prefieren los sistemas de anillos de 3 a 14, más preferiblemente de 5 a 11 miembros. El resto de heterociclilo puede ser saturado, parcialmente saturado o aromático, en particular si se contempla un resto monocíclico, anillos aromáticos o saturados, más preferiblemente saturados o en particular, si se contempla un resto bicíclico, sistemas de anillos aromáticos o parcialmente saturados, en particular en donde uno de los anillos es aromático y el otro es saturado o parcialmente saturado. El resto de heterociclilo tiene preferiblemente 1, 2 ó 3, más preferiblemente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O, N o S y de una manera muy preferible O o N. El resto de heterociclilo puede tener un resto de oxo. Los ejemplos preferidos incluyen los anillos de 5, 6 ó 7 miembros que preferiblemente contienen un átomo de nitrógeno o de oxígeno, especialmente azepan-2-onilo, tetrahidro-piraniolo, 1H-piridin-2-onilo, piridilo, piperidinilo, piperazinilo o pirrolidinilo. Los ejemplos particularmente preferidos incluyen los anillos de 5 ó 6 miembros que preferiblemente contienen un átomo de nitrógeno o de oxígeno, especialmente 1H-piridin-2-onilo, piperidinilo, piperazinilo o pirrolidinilo. El resto de heterociclilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando el resto de heterociclilo está sustituido, preferiblemente está monosustituido o disustituido. Los sustituyentes adecuados para el resto de heterociclilo son, tal como se definen en el presente documento, preferiblemente alquilo C₁-C₇, tal como metilo, n-propilo, isopropilo o isobutilo, halógeno, hidroxilo, alcanoilo C₁-C₇, tal como COMe, carboxilo, alquil C₁-C₇-sulfonilo, tal como SO₂Me, arilo sustituido o no sustituido, preferiblemente no sustituido, tal como fenilo y ciano. Más preferiblemente, los sustituyentes incluyen alquilo C₁-C₇, tal como metilo, n-propilo, isopropilo o isobutilo, halógeno, hidroxilo, alcanoilo C₁-C₇, tal como COMe, carboxilo y ciano. Todavía más preferiblemente, los sustituyentes incluyen alquilo C₁-C₇, hidroxilo, alcanoilo C₁-C₇, alquil C₁-C₇-sulfonilo, tal como SO₂Me, arilo sustituido o no sustituido, preferiblemente no sustituido, tal como fenilo y ciano. Muy preferiblemente, los sustituyentes incluyen alquilo C₁-C₇, hidroxilo o alcanoilo C₁-C₇.

En una sexta realización preferida, R4 es acilo.

Los ejemplos preferidos de acilo son tal como se definen en el presente documento, tales como (alquilo no sustituido o sustituido, aril-alquilo C₁-C₇ no sustituido o sustituido, heterociclil-alquilo C₁-C₇ no sustituido o sustituido o cicloalquil-alquilo C₁-C₇ no sustituido o sustituido)-carbonilo o -sulfonilo, preferiblemente -sulfonilo, más preferiblemente aril-alquil C₁-C₇-carbonilo o -sulfonilo no sustituido o sustituido, más preferiblemente -sulfonilo y especialmente metil-metan-sulfonilo.

Por consiguiente, R4 preferiblemente se selecciona del grupo que consiste en:

-alquilo C₄-C₁₀ ramificado, que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más, tal como uno o dos, del grupo que consiste en:

5 heterociclilo no sustituido o sustituido, preferiblemente no sustituido, especialmente pirrolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tetrahidro-piranilo, piridilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento, arilo no sustituido o sustituido, preferiblemente no sustituido, especialmente fenilo no sustituido o sustituido tal como se describe en el presente documento; halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, halo-alcoxilo C₁-C₇, especialmente trifluorometoxilo, hidroxi-alcoxilo C₁-C₇ y N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino-carbonilo; N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino, amino-carbonilo o ciano; especialmente N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino, amino-carbonilo, ciano, heterociclilo no sustituido o sustituido, preferiblemente no sustituido; arilo no sustituido o sustituido, preferiblemente no sustituido, especialmente fenilo no sustituido o sustituido tal como se describe en el presente documento; hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, tal como metoxilo o etoxilo o N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino-carbonilo, tal como CON(Me)₂;

-alquilo C₁-C₇ de cadena lineal, que puede estar unido al carbono terminal o no terminal y que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más, tal como uno o dos del grupo que consiste en:

20 heterociclilo no sustituido o sustituido, preferiblemente no sustituido, especialmente pirazilo, isoxazolilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-piranilo, tetrahidro-tiofenilo, piridilo o pirrolidin-2-onilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento; arilo no sustituido o sustituido, preferiblemente no sustituido, especialmente fenilo no sustituido o sustituido tal como se describe en el presente documento; cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido o sustituido, preferiblemente no sustituido, tal como cicloheptilo, ciclohexilo o ciclopentilo, que no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento; halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, halo-alcoxilo C₁-C₇, tal como trifluorometoxilo, hidroxi-alcoxilo C₁-C₇, N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino y N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino-carbonilo; especialmente heterociclilo no sustituido o sustituido, preferiblemente no sustituido, especialmente pirazilo, isoxazolilo, morfolinilo, piperidinilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-piranilo, piridilo o pirrolidin-2-onilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento; arilo no sustituido o sustituido, preferiblemente no sustituido, especialmente fenilo no sustituido o sustituido tal como se describe en el presente documento; cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido o sustituido, preferiblemente no sustituido, tal como cicloheptilo o ciclohexilo, que no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento; hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino y N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino-carbonilo;

35 -cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido o sustituido, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclopropilo, que no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento;

40 -arilo no sustituido o sustituido, tal como fenilo e indanilo, que no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento;

45 -heterociclilo no sustituido o sustituido, tal como azepan-2-onilo, tetrahidro-piranilo, 1H-piridin-2-onilo, piridilo, piperidinilo, piperazinilo o pirrolidinilo, que no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento; o

-acilo, tal como (alquilo no sustituido o sustituido, aril-alquilo C₁-C₇ no sustituido o sustituido, heterociclil-alquilo C₁-C₇ no sustituido o sustituido o cicloalquil-alquilo C₁-C₇ no sustituido o sustituido)-sulfonilo, especialmente fenil-metan-sulfonilo.

50 Por consiguiente, R4 se puede seleccionar del grupo que consiste en:

-alquilo C₄-C₁₀ ramificado, que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más, tal como uno o dos del grupo que consiste en:

55 heterociclilo no sustituido o sustituido, especialmente pirrolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento, preferiblemente no sustituido; arilo no sustituido o sustituido, especialmente fenilo no sustituido o sustituido tal como se describe en el presente documento; halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, halo-alcoxilo C₁-C₇, tal como trifluorometoxilo, hidroxi-alcoxilo C₁-C₇ y N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino-carbonilo;

60 -alquilo C₁-C₇ de cadena lineal, que puede estar unido al átomo de carbono terminal o no terminal y que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más, tal como uno o dos del grupo que consiste en:

65 heterociclilo no sustituido o sustituido, especialmente morfolino, tiomorfolino, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-piranilo, tetrahidro-tiofenilo, piridilo o pirrolidin-2-onilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento, preferiblemente no sustituido; arilo no

sustituido o sustituido, especialmente fenilo no sustituido o sustituido tal como se describe en el presente documento; cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido o sustituido, tal como cicloheptilo, ciclohexilo o ciclopentilo, que no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento; halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, haloalcoxilo C₁-C₇, tal como trifluorometoxilo, hidroxialcoxilo C₁-C₇, N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino y N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino-carbonilo;

5

-cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido o sustituido, tal como ciclohexilo o ciclopropilo, que no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento;

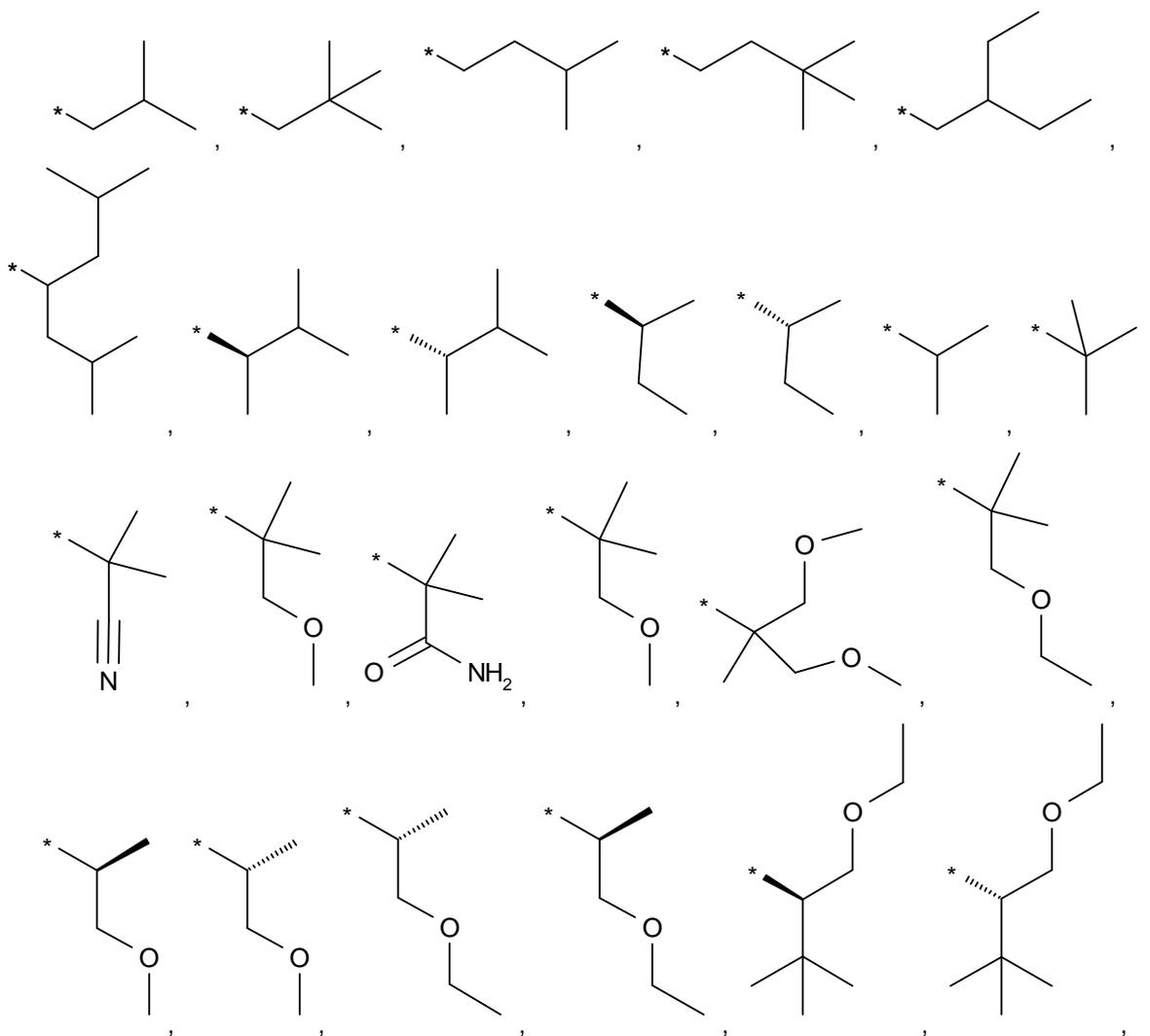
10 -arilo no sustituido o sustituido, tal como fenilo, que no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento;

-heterocicilo no sustituido o sustituido, tal como piridilo, pirrolidinilo o piperidinilo, que no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento; o

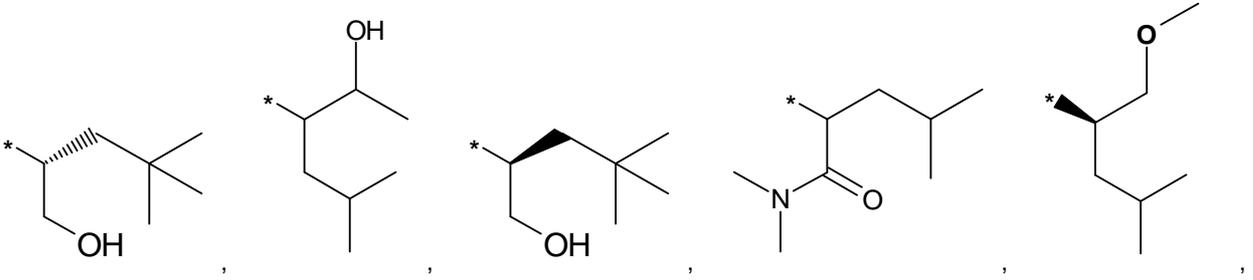
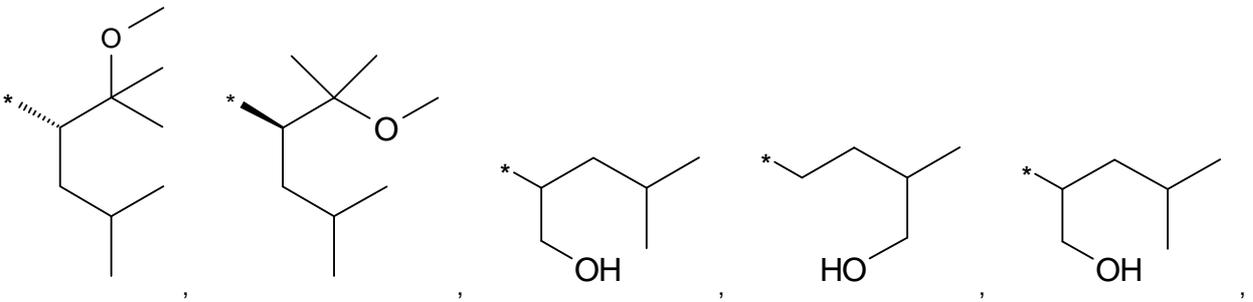
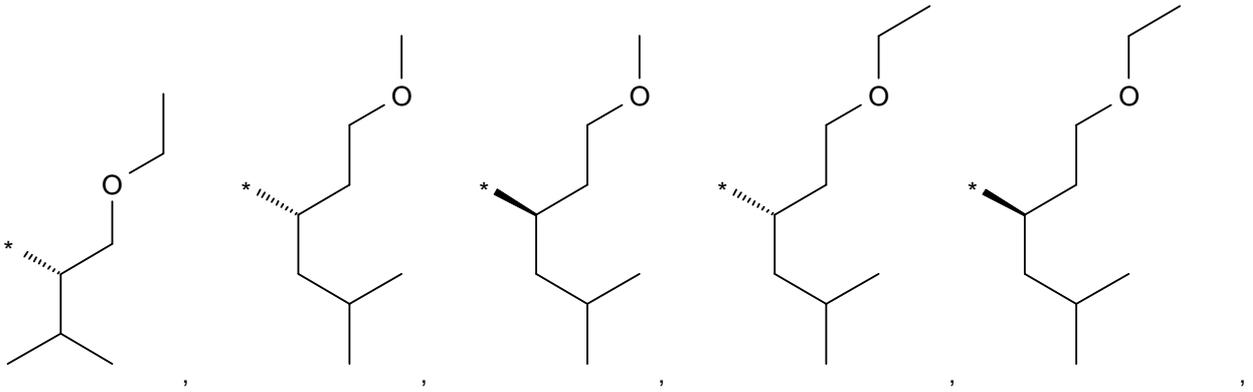
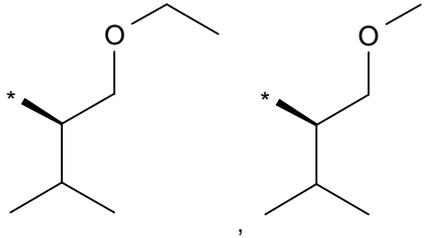
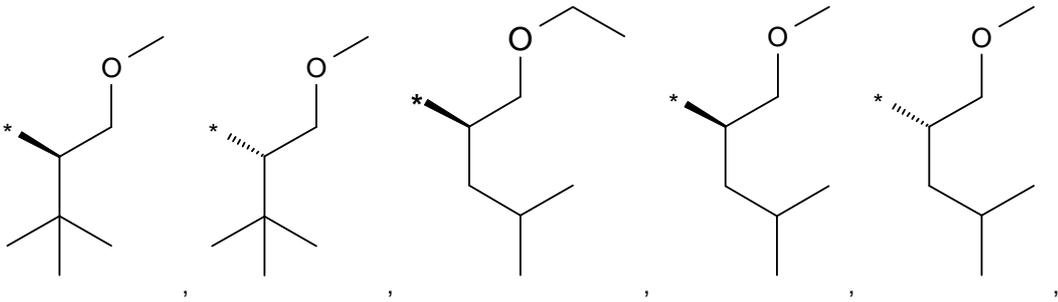
15

-acilo, tal como (alquilo no sustituido o sustituido, aril-alquilo C₁-C₇ no sustituido o sustituido, heterocicil-alquilo C₁-C₇ no sustituido o sustituido o cicloalquil-alquilo C₁-C₇ no sustituido o sustituido)-sulfonilo, especialmente fenil-metansulfonilo.

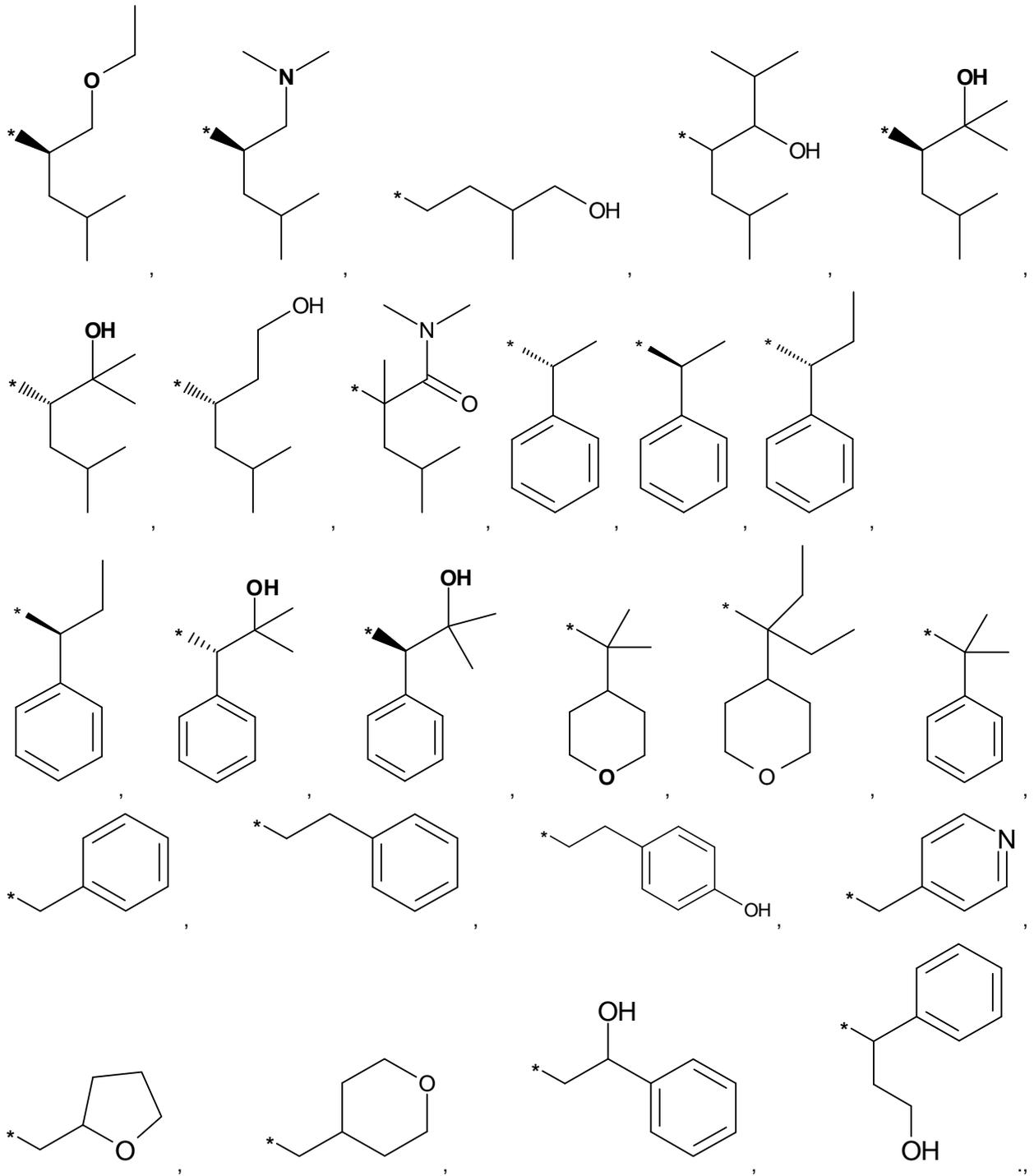
20 Las definiciones particularmente preferidas de R4 incluyen:



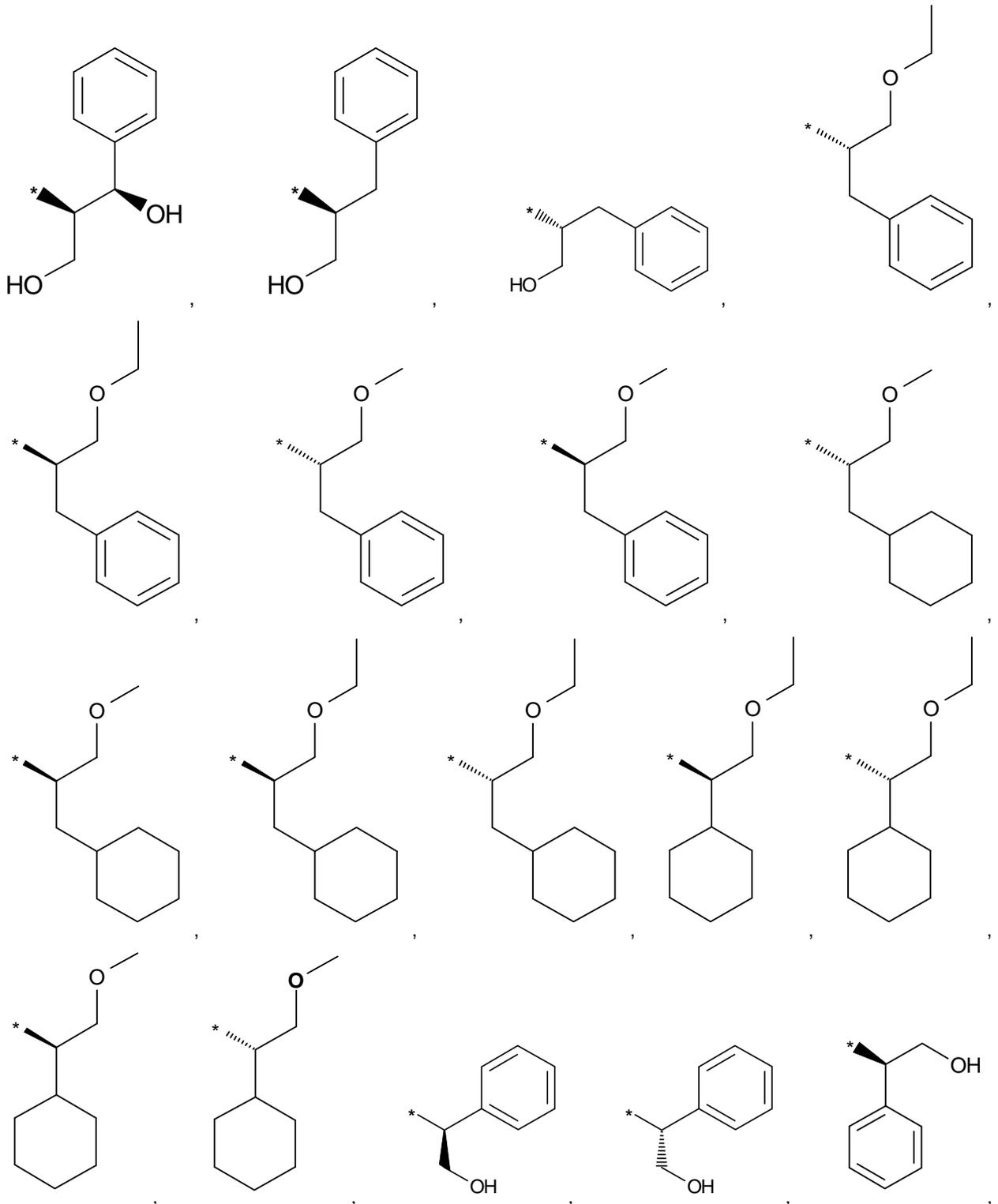
25

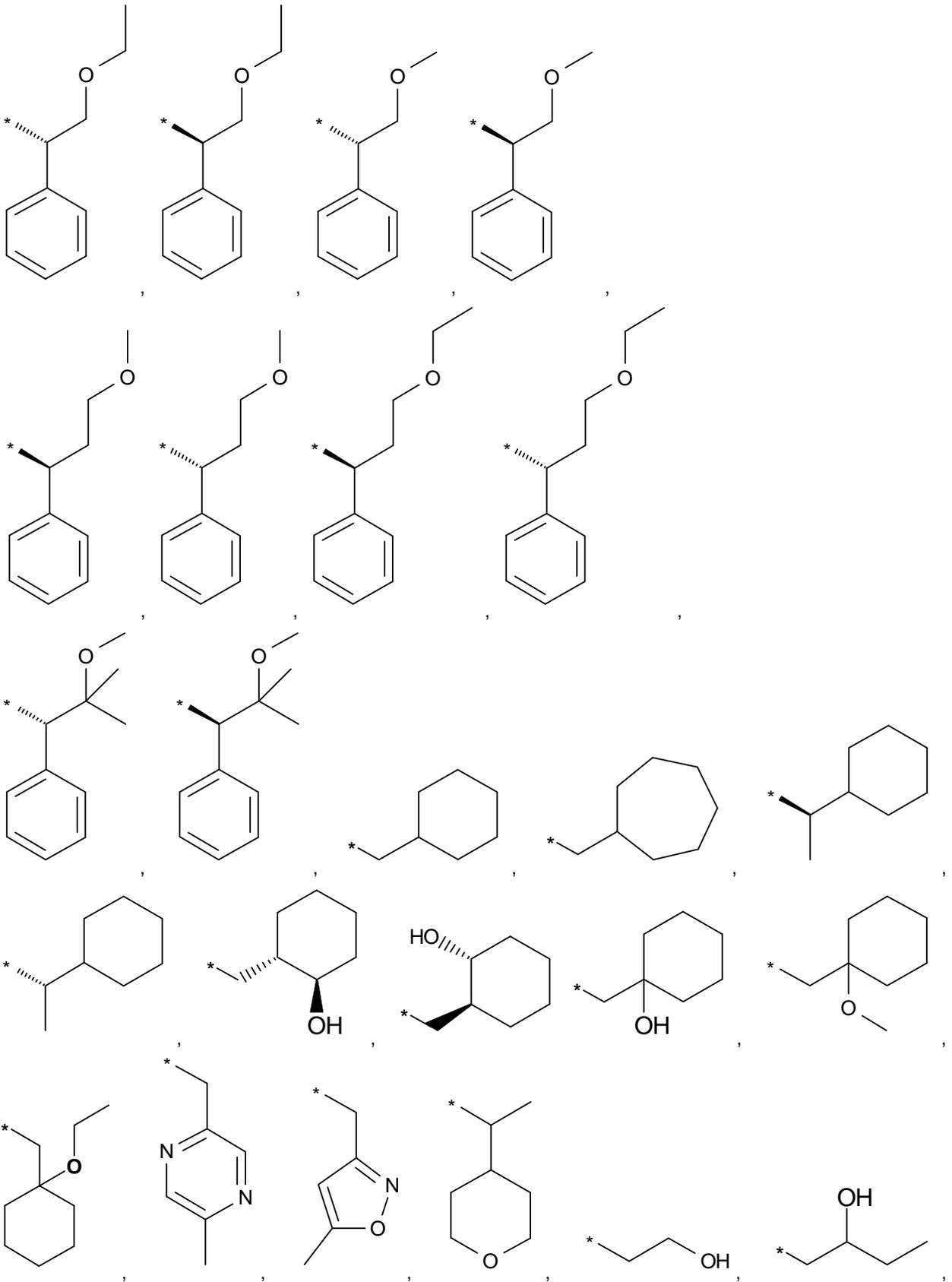


5

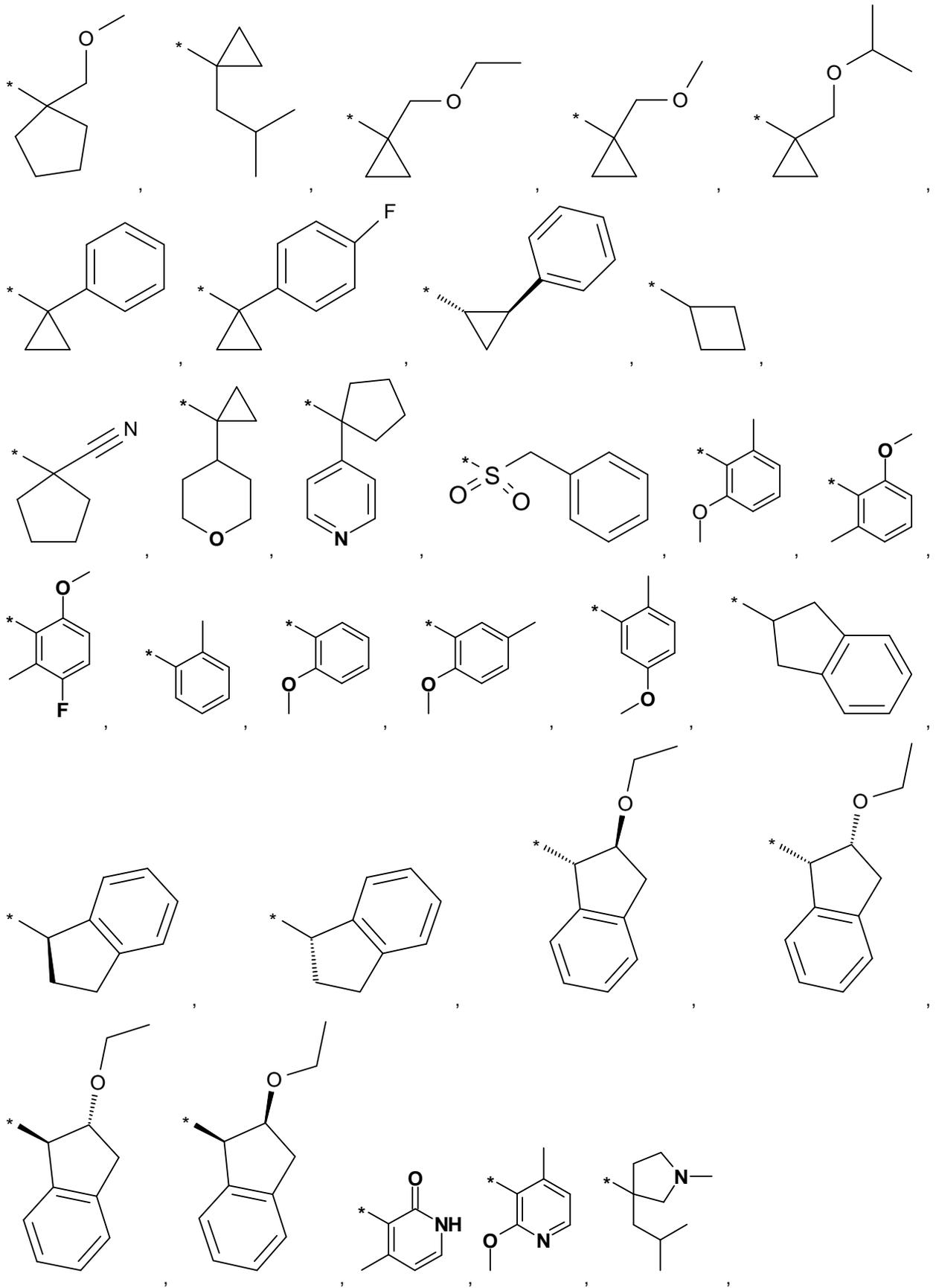


5

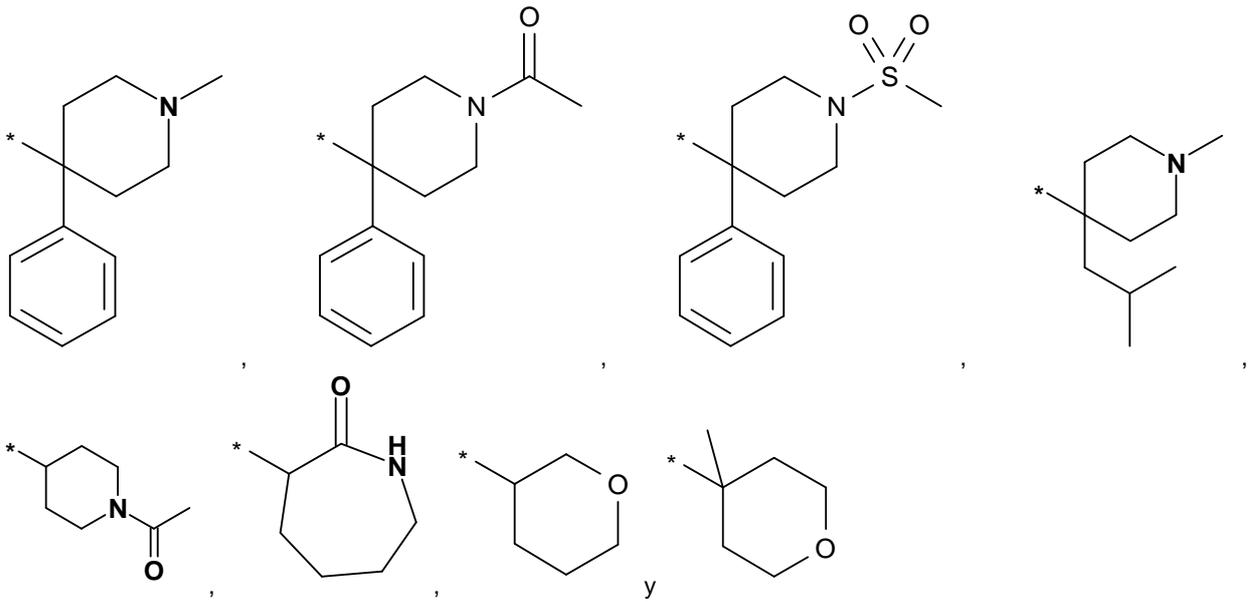




5

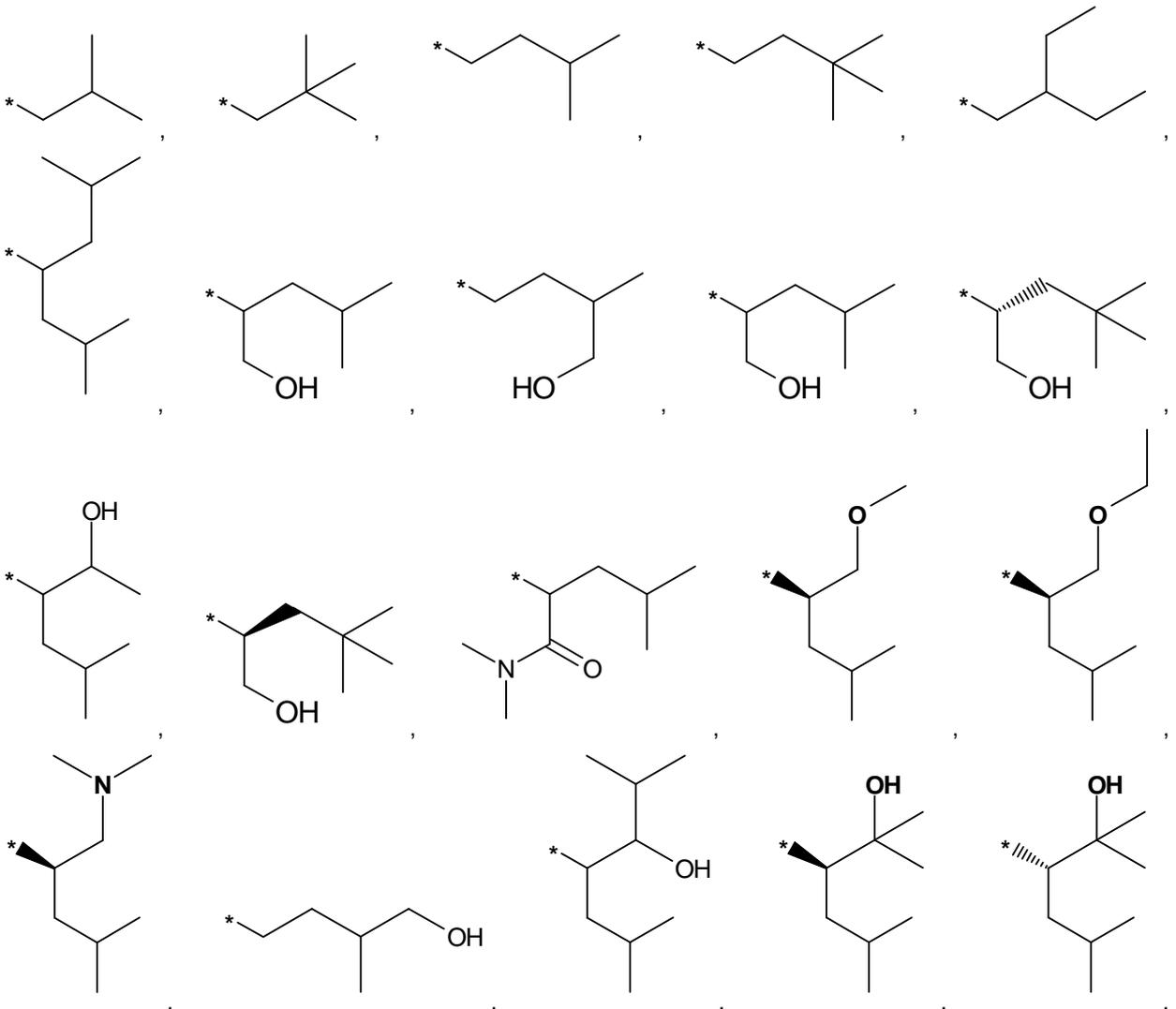


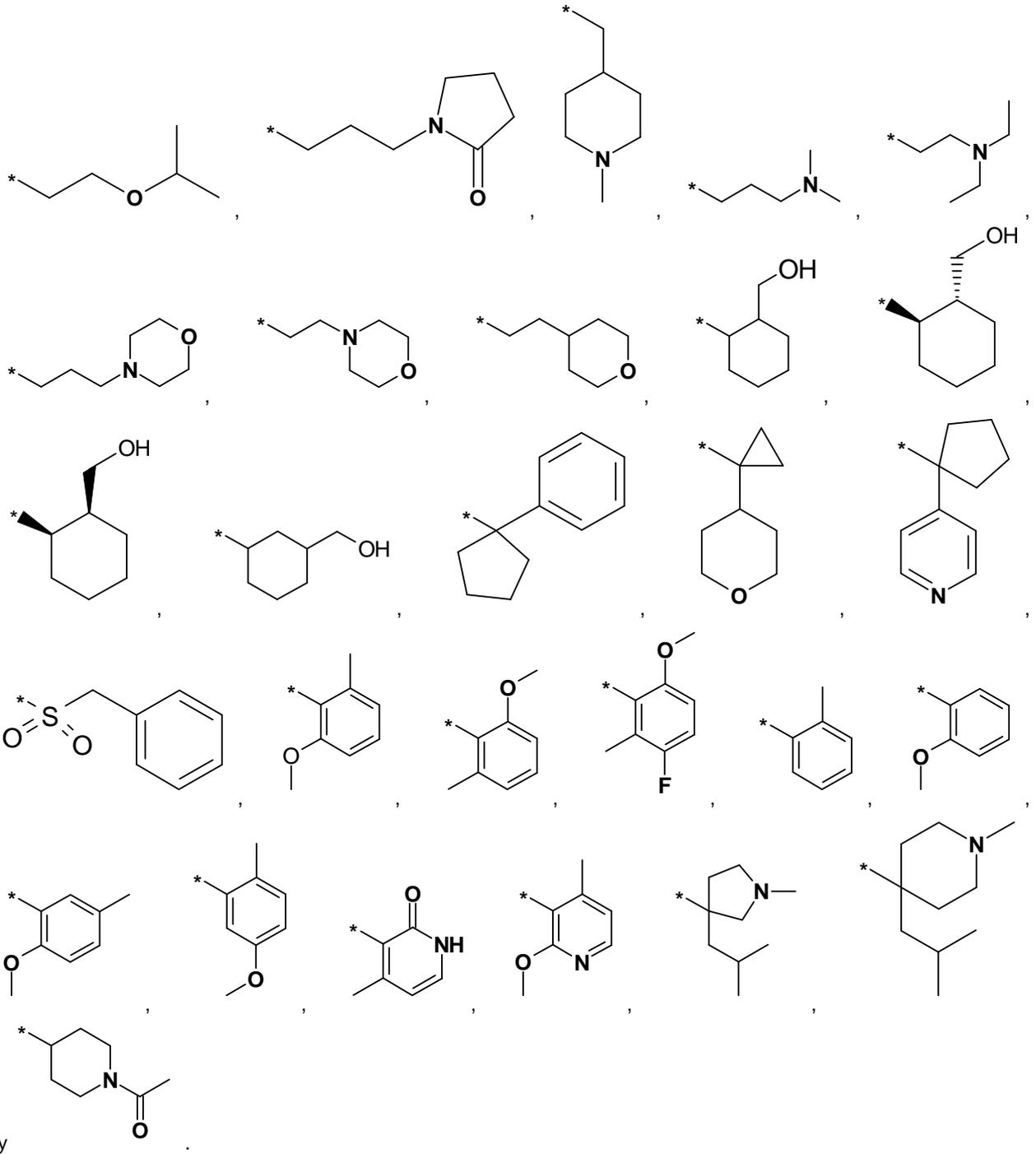
5



En particular, las definiciones más preferidas de R4 incluyen:

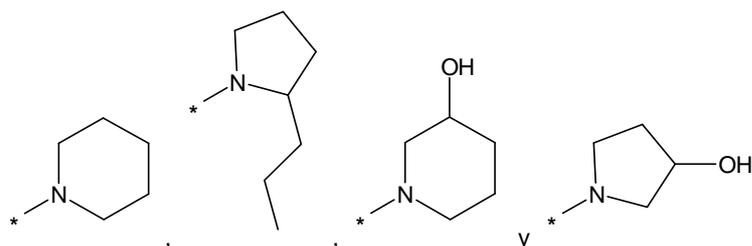
5





De manera alternativa, R3 y R4 pueden formar un anillo que contenga nitrógeno tal como se describe en el presente documento, preferiblemente R3 y R4 forman juntos un anillo de pirrolidina o de piperidina que no está sustituido o está sustituido, preferiblemente por hasta cuatro restos seleccionados de alquilo C₁-C₇, hidroxilo, halógeno, hidroxi-alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇ y ciano. Por consiguiente, los ejemplos particularmente preferidos de los anillos formados por R3 y R4 son:

10



Definiciones preferidas para R7 y R8

5 Como R5 y R6, se prefieren éstos o preferiblemente cualquier otro resto mencionado en el presente documento que caigan bajo la definición de R5 y R6.

Preferiblemente, ambos R7 y R8 son hidrógeno.

10 En una realización, R7 y R8 son, independientemente uno del otro, halógeno, tal como F. En esta realización se prefiere que uno de R7 y R8 sea hidrógeno y el otro sea F.

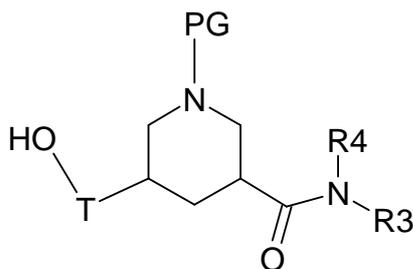
Las realizaciones particulares de la invención, especialmente de los compuestos de la fórmula I' o I y/o las sales de los mismos, se proporcionan en los ejemplos;- por lo tanto, en una realización muy preferida, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I' o I o una sal del mismo, seleccionado del compuesto dado en los ejemplos, así como el uso de los mismos de acuerdo con la invención.

Proceso de Fabricación

20 Un compuesto de la fórmula I' puede prepararse de manera análoga a un compuesto de la fórmula I tal como se describe a continuación.

25 Un compuesto de la fórmula I o una sal del mismo, se prepara de una manera análoga a los métodos que, para otros compuestos, son en principio conocidos en la técnica, de tal manera que para los compuestos novedosos de la fórmula I, el proceso es novedoso al menos como un proceso análogo, especialmente tal como se describe en o en analogía a, los métodos descritos en el presente documento, en los ejemplos ilustrativos o modificaciones de los mismos, preferiblemente en general mediante:

30 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:



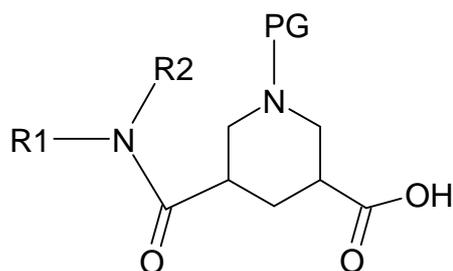
(II)

45 en donde T es metileno o preferiblemente carbonilo, PG es un grupo protector y R3 y R4 son tal como se definen para un compuesto de la fórmula I tal como se describe anteriormente o (preferiblemente) un derivado activado del mismo, con un compuesto de la fórmula III:

R1-NH-R2 (III)

50 en donde R1 y R2 son tal como se definen para un compuesto de la fórmula I en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13; o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV:



(IV)

15 en donde PG es un grupo protector y R1 y R2 son tal como se definen para un compuesto de la fórmula I tal como se describe anteriormente o (preferiblemente) un derivado activado del mismo, con un compuesto de la fórmula V:

R3-NH-R4 (V)

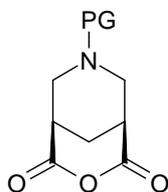
20 en donde R1 y R2 son tal como se definen para un compuesto de la fórmula IV;

25 y si se desea, posteriormente a una cualquiera o más de los procesos mencionados anteriormente, convertir un compuesto que se pueda obtener de la fórmula I o una forma protegida del mismo, en un compuesto diferente de la fórmula I, convertir una sal de un compuesto que se pueda obtener de la fórmula I en el compuesto libre o en una sal diferente, convertir un compuesto libre que se pueda obtener de la fórmula I en una sal del mismo y/o separar una mezcla que se pueda obtener de isómeros de un compuesto de la fórmula I en los isómeros individuales;

30 donde en cualquiera de los materiales de partida, además de los grupos protectores específicos mencionados, puede haber grupos protectores adicionales presentes y cualesquiera grupos protectores o resinas unidas se retiran en una etapa apropiada, con el objeto de obtener un compuesto correspondiente de la fórmula I o una sal del mismo.

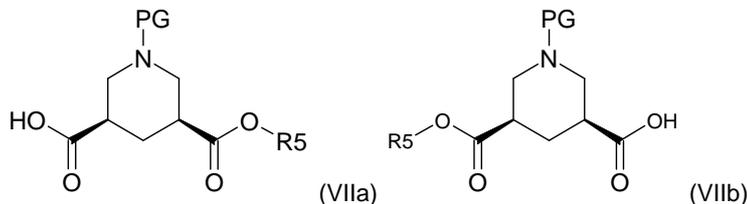
Para la preparación de un andamiaje quiral, se pueden seguir los métodos proporcionados a continuación.

Un compuesto de la fórmula VI:



(VI)

45 en donde PG es un grupo protector, se hace reaccionar con un alcohol R5OH, en donde R5 es un alquilo o alqueno no sustituido o sustituido, preferiblemente alquilo C₁-C₄, en la presencia de un catalizador de amina quiral, para obtener un compuesto de la fórmula VIIa o VIIb:



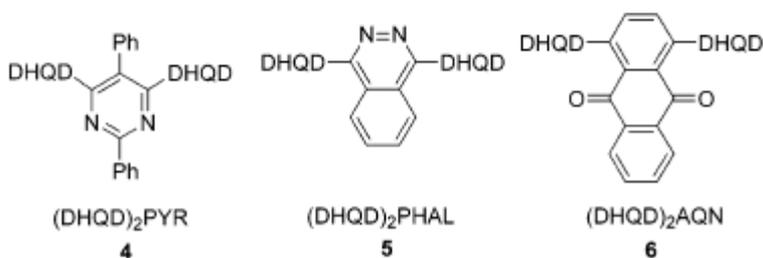
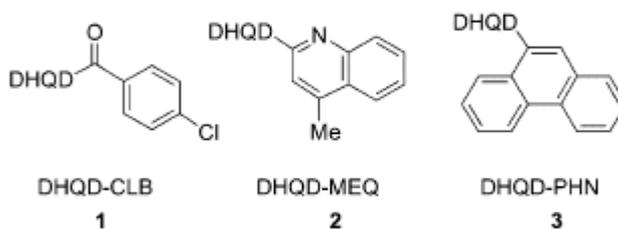
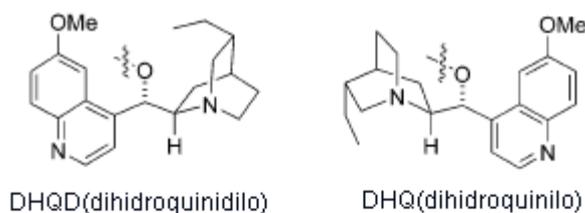
55 en donde PG y R5 son tal como se definen en el compuesto de la fórmula VI. Un compuesto de la fórmula VI se puede preparar de acuerdo con los métodos bien conocidos en la técnica o tal como se describe en el presente documento.

Fue sorprendente descubrir que, con esta reacción, utilizando un catalizador de amina quiral, se puede preparar un monoéster en una alta estereoselectividad. Ésta es una importante mejora a los procesos para la preparación de este monoéster conocidos hasta la fecha. Se hace referencia en particular a Park, J.-S.; Yeom, C.-E.; Choi, S.H.; Ahn, Y.S.; Ro, S.; Jeom, Y.H.; Shin, D.-K.; Kim, B.M. Tetrahedron Lett. 2003, 44, 1611-1614, que se incorpora al

presente documento como referencia, donde el anhídrido se hidroliza enzimáticamente. Aunque se puede obtener el compuesto quiral deseado, la reacción procede más bien lentamente y con una pobre selectividad, es decir, un exceso enantiomérico en el intervalo del 20-30%. Estos resultados son muy inferiores a la presente conversión, donde se logra una alta estereoselectividad. Se puede ver fácilmente que es vital obtener una buena estereoselectividad, debido a que esta conversión es en una etapa bastante temprana de todo el proceso de fabricación para la preparación de los compuestos de la fórmula I, debido a que evita la producción de productos secundarios indeseados y reduce drásticamente la cantidad de material de partida, haciendo que la preparación global de los compuestos de la fórmula I sea más eficiente y económica.

Las realizaciones preferidas de este proceso de la presente invención se describen a continuación.

La regioselectividad depende de la naturaleza del catalizador de amina quiral. Los ejemplos preferidos del catalizador de amina quiral son las aminas terciarias quirales, más preferiblemente los alcaloides de cincona, tales como quinidina y quinina, más preferiblemente los alcaloides de cincona modificados. Los ejemplos de estos alcaloides de cincona modificados se dan más adelante. Para una descripción más detallada, se hace referencia a Tian, S.-K.; Chen, Y.; Hang, J.; Tang, L.; McDiad, P.; Deng, L. Acc. Chem. Res. 2004, 37, 621-631 y las referencias citadas en el mismo, los cuales se incorporan al presente documento como referencia.



Abreviaturas:

DHQD-CLB 4-clorobenzoato de hidroquinidina

DHQ-CLB 4-clorobenzoato de hidroquinina

DHQD-MEQ 4-metil-2-quinoli-éter de hidroquinidina

DHQ-MEQ 4-metil-2-quinoli-éter de hidroquinina

DHQD-PHN 9-O-(9'-fenantril)éter de hidroquinidina

DHQ-PHN 9-O-(9'-fenantril)éter de hidroquinina

(DHQD)₂PYR 2,5-difenil-4,6-pirimidindiil-diéter de hidroquinidina

(DHQ)2PYR 2,5-difenil-4,6-pirimidindiil-diéter de hidroquinina

(DHQD)2PHAL 1,4-ftalazindiil-diéter de hidroquinidina

5

(DHQ)2PHAL 1,4-ftalazindiil-diéter de hidroquinina

(DHQD)2AQN antraquinona-1,4-diil-diéter de hidroquinidina

10

(DHQ)2AQN antraquinona-1,4-diil-diéter de hidroquinina

En los ejemplos mostrados anteriormente, solamente se muestra la modificación con respecto a DHQD; sin embargo, se puede ver fácilmente que se pueden emplear los derivados correspondientes de DHQ, tales como (DHQ)₂AQN. La naturaleza de la amina gobierna la posición de la formación del éster y por consiguiente, la estereoselectividad. Por ejemplo, cuando se utiliza quinidina, DHQD o un derivado de las mismas, se pueden preparar los compuestos de la fórmula VIIb. Inversamente, cuando se utiliza quinina, DHQ o un derivado de las mismas, se pueden preparar los compuestos de la fórmula VIIa. No se da una preferencia particular con respecto a cuál estereómero se prepara selectivamente, debido a que los compuestos preferidos de la presente invención se pueden preparar a partir de cualquier precursor VIIa y VIIb, mediante la elección de las siguientes secuencias de reacción apropiadas y de los reactivos de amina respectivos para las mismas. No obstante, preferiblemente, se obtiene un compuesto de la fórmula VIIb. Por consiguiente, el catalizador de amina de elección es quinidina, DHQD o un derivado de las mismas, en particular (DHQD)₂AQN. Cuando se vaya a preparar un compuesto de la fórmula VIIa, el catalizador de amina de elección es por consiguiente la quinina, DHQ o un derivado de las mismas, en particular (DHQ)₂AQN.

15

20

25

Para las condiciones de reacción, se hace nuevamente referencia a Tian, S.-K. y colaboradores. De una manera específica, el catalizador de amina quiral típicamente se emplea en una cantidad debajo de la equimolar, preferiblemente debajo del 50% molar, tal como del 5 al 40% molar, más preferiblemente del 10 al 35% molar y de una manera muy preferible del 30% molar.

30

El alcohol R5OH es un alcohol adecuado para la esterificación sobre un compuesto de la fórmula VI y la hidrólisis en la presencia de una amida como está presente en un compuesto de la fórmula VIII, tal como alquilo o alquenilo no sustituido o sustituido, preferiblemente alquilo C₁-C₄, en donde el alquilo sustituido preferiblemente se selecciona de alquilo sustituido con halógeno o arilo, en particular flúor o fenilo. Los ejemplos de alquilo sustituido incluyen trifluorometilo, difluoro-metilo, difluoro-etilo, fluoro-metilo, fluoro-etilo o bencilo. Más preferiblemente, R5OH es metilo.

35

Los disolventes de reacción se pueden seleccionar tal como se describe más adelante; en particular, los preferidos son los disolventes etéreos, tales como dietil-éter o tetrahidrofurano (THF) o mezclas de los mismos, tales como dietil-éter:THF (4:1) o (3:1). La temperatura de reacción se puede seleccionar para llevar la reacción hasta terminar de una manera eficiente, mientras que al mismo tiempo se suprime la formación de productos secundarios indeseados tanto como sea posible. Las temperaturas de reacción típicas son de -100°C a 20°C, tales como de -80°C a 10°C, preferiblemente de -40°C a 0°C.

40

La conversión procede con una alta estereoselectividad, preferiblemente con un exceso enantiomérico mayor al 60%, más preferiblemente un exceso enantiomérico mayor al 70%, todavía más preferiblemente un exceso enantiomérico mayor al 80% y muy preferiblemente un exceso enantiomérico mayor al 90%, tal como un exceso enantiomérico mayor al 95%. Prácticamente se puede alcanzar un exceso enantiomérico de alrededor del 100%, tal como del 98%.

45

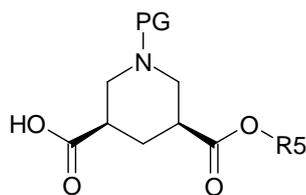
La separación del producto deseado se puede lograr mediante técnicas de recristalización adecuadas conocidas en la técnica. Por ejemplo, se hace referencia a los métodos de recristalización empleados en Park, J.-S.; Yeom, C.-E.; Choi, S.H.; Ahn y.S.; Ro, S.; Jeom, Y.H.; Shin, D.-K.; Kim, B.M. Tetrahedron Lett. 2003, 44, 1611-1614 y la referencia citada en el mismo, los cuales se incorporan al presente documento como referencia. Por consiguiente, se pueden emplear aminas quirales, tales como α -fenil-etil-amina, para la separación mediante resolución cinética.

50

55

Como una etapa siguiente o individual, un compuesto de la fórmula (VIIa):

5



10

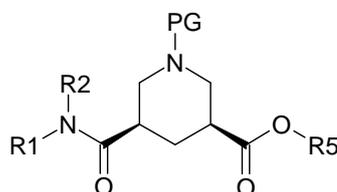
(VIIa)

en donde PG es un grupo protector y R5 es alquilo o alqueno no sustituido o sustituido, preferiblemente alquilo C₁-C₄, o (preferiblemente) un derivado activado del mismo, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III:

15 R₁-NH-R₂ (III)

en donde R₁ y R₂ son tal como se definen para un compuesto de la fórmula I en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para obtener la amida deseada de la fórmula VIII:

20



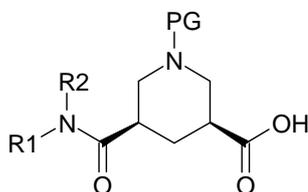
25

(VIII)

30

la cual se somete a hidrólisis del resto de éster, para obtener un compuesto de la fórmula IX:

35



40

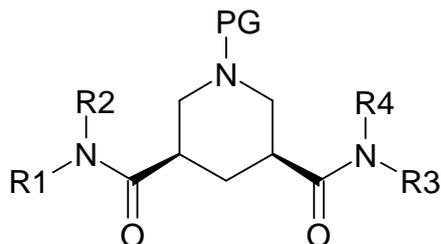
(IX)

45 cuyo compuesto o (preferiblemente) un derivado activado del mismo, a su vez se puede hacer reaccionar con un compuesto de la fórmula V:

R₃-NH-R₄ (V)

50 en donde R₃ y R₄ son tal como se definen para un compuesto de la fórmula I en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para obtener un compuesto de la fórmula X:

55



60

(X)

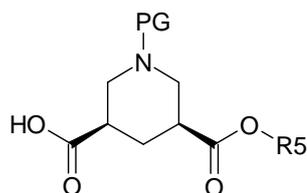
65 y, si se desea, posteriormente a una cualquiera o más de los procesos mencionados anteriormente, un compuesto que se pueda obtener de la fórmula I o una forma protegida del mismo, se convierte en un compuesto diferente de la

fórmula I, una sal de un compuesto que se pueda obtener de la fórmula I se convierte en el compuesto libre o en una sal diferente, un compuesto libre que se pueda obtener de la fórmula I se convierte en una sal del mismo y/o una mezcla que se pueda obtener de isómeros de un compuesto de la fórmula I se separa en los isómeros individuales;

5 donde en cualquiera de los materiales de partida, además de los grupos protectores específicos mencionados, puede haber grupos protectores adicionales presentes y cualesquiera grupos protectores o resinas unidas se retiran en una etapa apropiada con el objeto de obtener un compuesto correspondiente de la fórmula I o una sal del mismo.

De manera alternativa, un compuesto de la fórmula (VIIa):

10



15

(VIIa)

20

en donde PG es un grupo protector y R5 es alquilo o alquenilo no sustituido o sustituido, preferiblemente alquilo C₁-C₄, o (preferiblemente) un derivado activado del mismo, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula V:

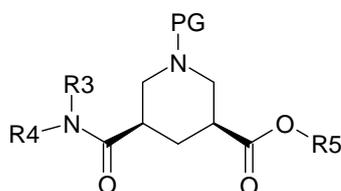
R³-NH-R⁴ (V)

25

en donde R³ y R⁴ son tal como se definen para un compuesto de la fórmula I en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13,

para obtener la amida deseada de la fórmula XI:

30



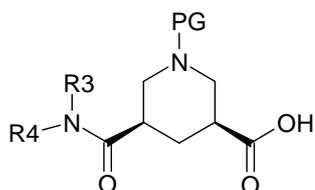
35

(XI)

40

la cual se somete a hidrólisis del resto de éster, para obtener un compuesto de la fórmula XII:

45



50

(XII)

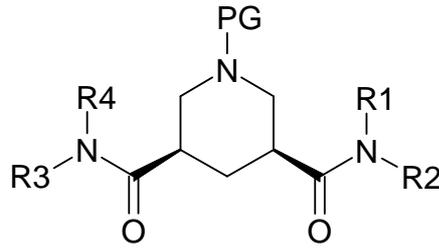
cuyo compuesto o (preferiblemente) un derivado activado del mismo, a su vez se puede hacer reaccionar con un compuesto de la fórmula III:

55

R¹-NH-R² (III)

60

en donde R¹ y R² son tal como se definen para un compuesto de la fórmula I en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para obtener un compuesto de la fórmula XIII:

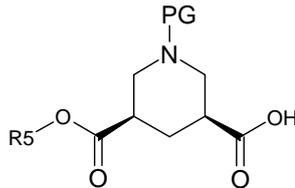


(XIII)

15 y, si se desea, posteriormente a una cualquiera o más de los procesos mencionados anteriormente, un compuesto que se pueda obtener de la fórmula I o una forma protegida del mismo, se convierte en un compuesto diferente de la fórmula I, una sal de un compuesto que se pueda obtener de la fórmula I se convierte en el compuesto libre o en una sal diferente, un compuesto libre que se pueda obtener de la fórmula I se convierte en una sal del mismo y/o una mezcla que se pueda obtener de isómeros de un compuesto de la fórmula I se separa en los isómeros individuales;

20 donde en cualquiera de los materiales de partida, además de los grupos protectores específicos mencionados, puede haber grupos protectores adicionales presentes y cualesquiera grupos protectores o resinas unidas se retiran en una etapa apropiada con el objeto de obtener un compuesto correspondiente de la fórmula I o una sal del mismo.

25 De manera alternativa, como una etapa siguiente o individual, un compuesto de la fórmula (VIIb):

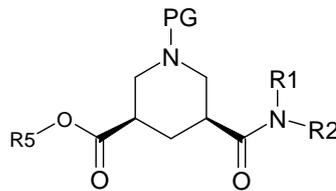


(VIIb)

35 en donde PG es un grupo protector y R5 es alquilo o alquenilo no sustituido o sustituido, preferiblemente alquilo C₁-C₄, o (preferiblemente) un derivado activado del mismo, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III:

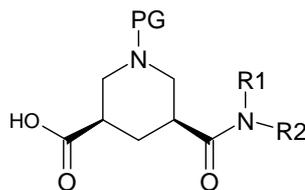
R₁-NH-R₂ (III)

40 en donde R₁ y R₂ son tal como se definen para un compuesto de la fórmula I en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para obtener la amida deseada de la fórmula XIV:



(XIV)

la cual se somete a hidrólisis del resto de éster, para obtener un compuesto de la fórmula XV:



(XV)

65 cuyo compuesto o (preferiblemente) un derivado activado del mismo, a su vez se puede hacer reaccionar con un

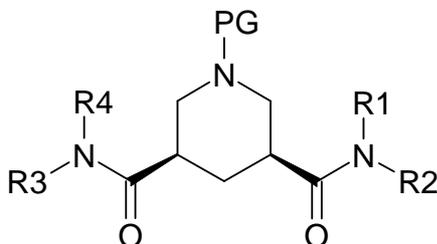
compuesto de la fórmula V:

R³-NH-R⁴ (V)

5 en donde R³ y R⁴ son tal como se definen para un compuesto de la fórmula I en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para obtener un compuesto de la fórmula XIII:

10

15



(XIII)

20

25

y, si se desea, posteriormente a cualquiera o más de los procesos mencionados anteriormente, un compuesto que se pueda obtener de la fórmula I o una forma protegida del mismo, se convierte en un compuesto diferente de la fórmula I, una sal de un compuesto que se pueda obtener de la fórmula I se convierte en el compuesto libre o en una sal diferente, un compuesto libre que se pueda obtener de la fórmula I se convierte en una sal del mismo y/o una mezcla que se pueda obtener de isómeros de un compuesto de la fórmula I se separa en los isómeros individuales;

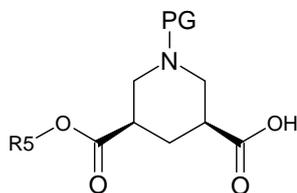
30

donde en cualquiera de los materiales de partida, además de los grupos protectores específicos mencionados, puede haber grupos protectores adicionales presentes y cualesquiera grupos protectores o resinas unidas se retiran en una etapa apropiada con el objeto de obtener un compuesto correspondiente de la fórmula I o una sal del mismo.

De manera alternativa, un compuesto de la fórmula (VIIb):

35

40



(VIIb)

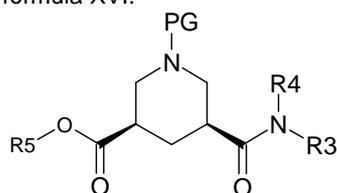
en donde PG es un grupo protector y R⁵ es alquilo o alquenoilo no sustituido o sustituido, preferiblemente alquilo C₁-C₄, o (preferiblemente) un derivado activado del mismo, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula V:

45 R³-NH-R⁴ (V)

en donde R³ y R⁴ son tal como se definen para un compuesto de la fórmula I en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13,

50 para obtener la amida deseada de la fórmula XVI:

55

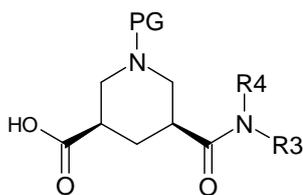


(XVI)

60

la cual se somete a hidrólisis del resto de éster, para obtener un compuesto de la fórmula XVII:

5



10

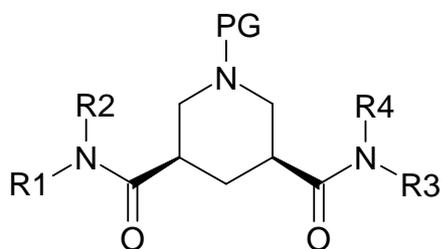
(XVII)

cuyo compuesto o (preferiblemente) un derivado activado del mismo, a su vez se puede hacer reaccionar con un compuesto de la fórmula III:

15 R1-NH-R2 (III)

en donde R1 y R2 son tal como se definen para un compuesto de la fórmula I en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13; para obtener un compuesto de la fórmula X:

20



25

(X)

30

y, si se desea, posteriormente a cualquiera o más de los procesos mencionados anteriormente, un compuesto que se pueda obtener de la fórmula I o una forma protegida del mismo, se convierte en un compuesto diferente de la fórmula I, una sal de un compuesto que se pueda obtener de la fórmula I se convierte en el compuesto libre o en una sal diferente, un compuesto libre que se pueda obtener de la fórmula I se convierte en una sal del mismo y/o una mezcla que se pueda obtener de isómeros de un compuesto de la fórmula I se separa en los isómeros individuales;

35

donde en cualquiera de los materiales de partida, además de los grupos protectores específicos mencionados, puede haber grupos protectores adicionales presentes y cualesquiera grupos protectores o resinas unidas se retiran en una etapa apropiada con el objeto de obtener un compuesto correspondiente de la fórmula I o una sal del mismo.

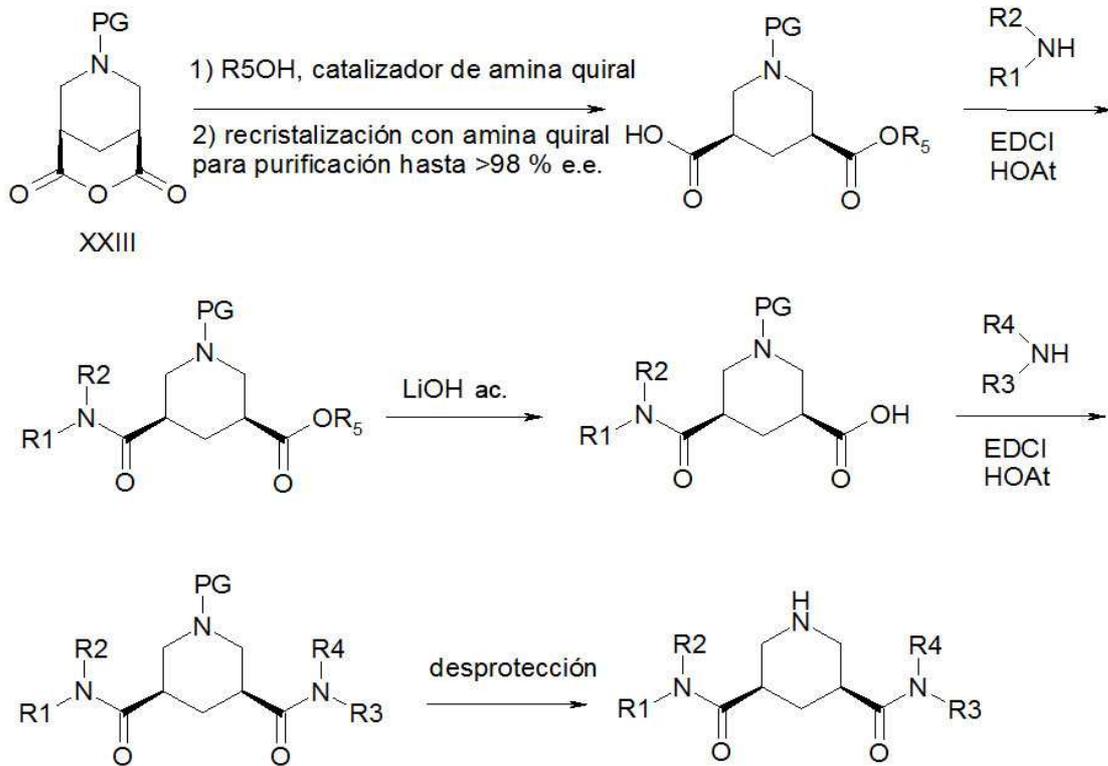
40

Preferiblemente, el método para la preparación de un andamiaje quiral cis produce un compuesto de la fórmula X.

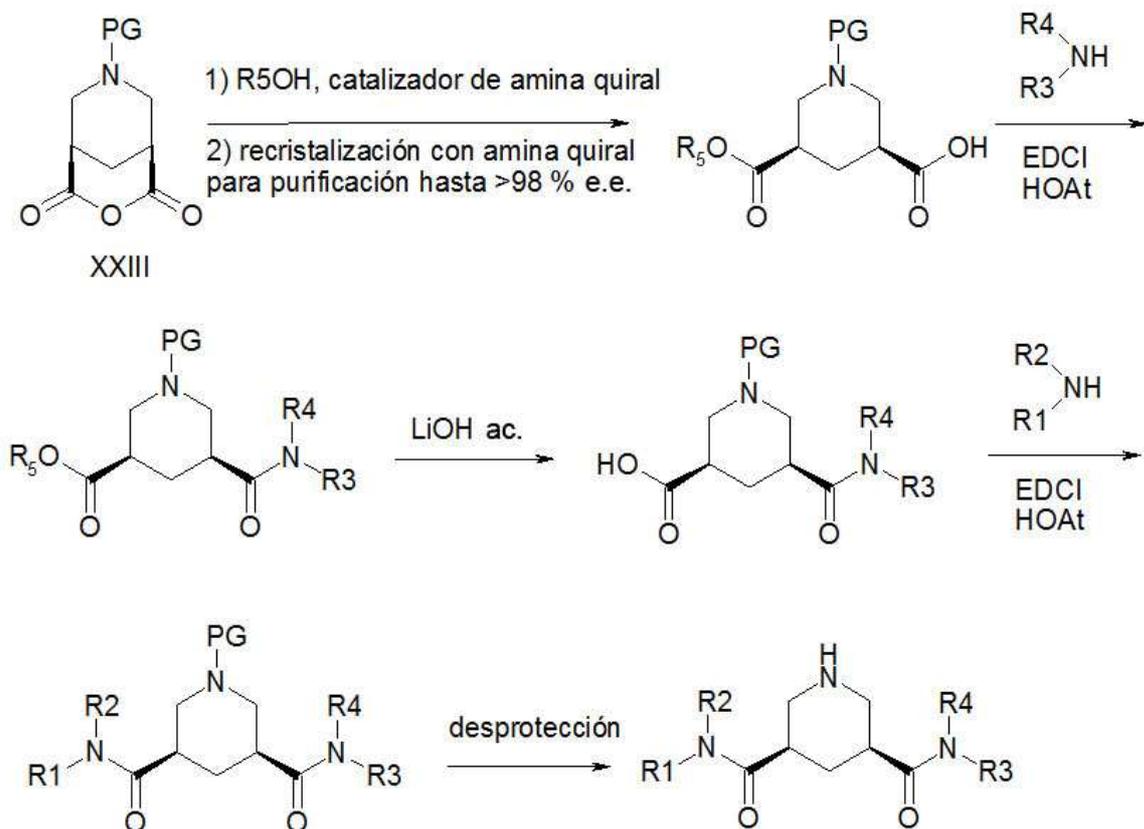
45

Dos de los métodos preferidos se muestran más adelante, en los Esquemas 3a y 3b, como una secuencia. Se debe observar que la breve descripción sobre cada una de las flechas para cada conversión se ha agregado para propósitos de ilustración solamente y no se debe considerar como limitante con respecto a la secuencia o a cada etapa individual.

Esquema 3a



5 Esquema 3b



EDCI1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodiimida

HOAt1-hidroxi-7-azabenzotriazol

- 5 La hidrólisis de éster y la desprotección se pueden efectuar de acuerdo con los métodos bien conocidos en la técnica; véase también la referencia que se hace más adelante con respecto a los métodos de protección y desprotección.

Condiciones de Reacción Preferidas

- 10 Las condiciones de reacción preferidas para las reacciones mencionadas anteriormente, así como para las transformaciones y conversiones, son como sigue (o análogas a los métodos empleados en los ejemplos o tal como se describe en los mismos):

- 15 La reacción de a) y b) o para la preparación de los compuestos de las fórmulas VIII, X, XI y XIII, preferiblemente se produce bajo las condiciones de condensación o sustitución habituales.

- En el caso de un compuesto de la fórmula II, en donde T es carbonilo (es decir, el compuesto de la fórmula IV es un ácido carbónico) en el caso de un compuesto de la fórmula IV o en la preparación de los compuestos de las fórmulas VIII, X, XI y XIII, la reacción preferiblemente se produce con un derivado activado del compuesto de las fórmulas II, IV, VIIa, VIIb, IX o XII. Como un derivado activado de un ácido de las fórmulas II, IV, VIIa, VIIb, IX o XII, se prefieren los ésteres reactivos (tales como el hidroxibenzotriazol (HOBT), penta-fluoro-fenilo, 4-nitro-fenilo o éster de N-hidroxi-succinimida), haluros de ácido (tales como el cloruro o bromuro de ácido) o anhídridos reactivos (tales como anhídridos mixtos con ácidos alcanóicos inferiores o anhídridos simétricos). Los derivados de ácido carbónico reactivos también se pueden formar y preferiblemente se forman *in situ*. La reacción se lleva a cabo mediante la disolución de los compuestos de las fórmulas II, IV, VIIa, VIIb, IX o XII y III o V, en un disolvente adecuado, por ejemplo un hidrocarburo halogenado, tal como cloruro de metileno, N,N-dimetil-formamida, N,N-dimetil-acetamida, N-metil-2-pirrolidona, cloruro de metileno, acetonitrilo o una mezcla de dos o más de estos disolventes y mediante la adición de una base adecuada, por ejemplo trietil-amina, diisopropil-etil-amina (DIPEA) o N-metil-morfolina y, si se forma el derivado reactivo del ácido de la fórmula IV *in situ*, un agente de acoplamiento adecuado que forme un derivado reactivo preferido del ácido carbónico de la fórmula II, IV, VIIa, VIIb, IX o XII *in situ*, por ejemplo diciclohexil-carbodiimida/1-hidroxi-benzotriazol (DCC/HOBT); cloruro bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico (BOPCl); tetrafluoroborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N',N'-tetra-metil-uronio (TPTU); tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametil-uronio (TBTU); hexafluoro-fosfato de (benzo-triazol-1-iloxi)-tripirrolidino-fosfonio (PyBOP), clorhidrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida/hidroxi-benzotriazol o /1-hidroxi-7-azabenzotriazol (EDC/HOBT o EDC/HOAt), HOAt solo, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metil-morfolinio (DMT-MM), hexafluoro-fosfato de O-(1H-6-cloro-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio (HCTU), anhídrido propil-fosfínico o con 1-cloro-2-metil-propenil)-dimetil-amina (= 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenil-amina). Para la revisión de algunos otros posibles agentes de acoplamiento, ver, por ejemplo, Klausner; Bodansky, Synthesis 1972, 453-463. La reacción puede producirse a una temperatura de entre aproximadamente -20°C y 50°C, especialmente entre 0°C y 30°C, por ejemplo de 0°C hasta la temperatura ambiente. La reacción se puede llevar a cabo bajo un gas inerte, por ejemplo nitrógeno o argón.

- En el caso de un compuesto de la fórmula II, en donde T es metileno, en un derivado activado, el grupo OH preferiblemente es reemplazado por un grupo saliente, tal como halógeno, por ejemplo cloro, bromo o yodo o sulfoniloxilo orgánico, tal como tosilo xilo o metan-sulfoniloxilo. La reacción con un compuesto de la fórmula III entonces se produce preferiblemente bajo condiciones convencionales para sustitución nucleofílica.

- La retirada de los grupos protectores PG y/u otros grupos protectores, puede producirse entonces en cualquier caso tal como se describe en el proceso a) o en las condiciones generales del proceso.

Reacciones y Conversiones Opcionales

- Los compuestos de la fórmula I o las formas protegidas de los mismos, obtenidos directamente de acuerdo con cualquiera de los procedimientos anteriores o después de introducir grupos protectores de nuevo, los cuales se incluyen también posteriormente como materiales de partida para las conversiones, incluso si no se menciona específicamente, se pueden convertir en compuestos diferentes de la fórmula I de acuerdo con los procedimientos conocidos y donde se requiera, después de la retirada de los grupos protectores.

- 60 Cuando R1 es hidrógeno en un compuesto de la fórmula I, éste se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde R1 tenga un significado diferente de hidrógeno dado para los compuestos de la fórmula I, mediante su reacción con un compuesto de la fórmula XVIII:

R1*-Q (XVIII)

- 65 en donde R1* se define como R1 en un compuesto de la fórmula I diferente de hidrógeno y Q es un grupo saliente

(por ejemplo, preferiblemente seleccionado de halógeno, por ejemplo cloro, de aril-sulfoniloxilo no sustituido o sustituido, tal como toluil-sulfoniloxilo, de alquil-sulfoniloxilo no sustituido o sustituido, tal como metil-sulfoniloxilo o trifluorometil-sulfoniloxilo, permitiendo que la reacción se produzca, por ejemplo, en la presencia de una base, tal como una sal de metal alcalino de un ácido más débil, por ejemplo un carbonato de metal alcalino y/o un hidrogenocarbonato de metal alcalino, tal como carbonato de sodio o potasio y/o hidrogenocarbonato de sodio o potasio (NaHCO_3 o KHCO_3), en un disolvente apropiado, por ejemplo dimetil-acetamida, dioxano y/o H_2O , a temperaturas preferidas de entre -20°C y 50°C , por ejemplo de -5°C a 30°C ; o en donde Q es -CHO (de tal manera que el compuesto de la fórmula IV sea un aldehído) y entonces R1^* es el resto complementario para un resto R1 que incluye un grupo metileno (que da como resultado un grupo R1 de la fórmula $\text{R1}^*-\text{CH}_2-$), por ejemplo bajo condiciones de aminación reductiva de la siguiente manera: La reacción preferiblemente se produce bajo las condiciones habituales para la aminación reductiva, por ejemplo en la presencia de un agente de hidrogenación apropiado, tal como hidrógeno, en la presencia de un catalizador o de un hidruro complejo, por ejemplo triacetoxi-borohidruro de sodio o ciano-borohidruro de sodio, en un disolvente apropiado, tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo cloruro de metileno o 1,2-dicloro-etano y opcionalmente un ácido carbónico, por ejemplo ácido acético, a temperaturas preferidas de entre -10°C y 50°C , por ejemplo desde 0°C hasta la temperatura ambiente.

En un compuesto de la fórmula I, en donde R3 es hidrógeno, se puede introducir R3 como alquilo no sustituido o sustituido mediante la reacción de un compuesto de la fórmula I en donde R3 es hidrógeno y R1, R2, R4 y T son tal como se definen para un compuesto de la fórmula I, con un compuesto de la fórmula XIX:

R3-Q (XIX)

en donde R3 es alquilo no sustituido o sustituido y Q es tal como se define para un compuesto de la fórmula XVIII. Las condiciones de reacción preferiblemente son tal como se describen para la reacción de un compuesto de la fórmula XVIII en el párrafo anterior. La reacción preferiblemente se produce en la presencia de un grupo protector en el nitrógeno del anillo de piperidina central, es decir, con un compuesto de la fórmula I en forma protegida, en donde R3 es hidrógeno, que se retira posteriormente.

En algunos casos, las conversiones preferiblemente se producen con los compuestos de la fórmula I' o I en forma protegida; la retirada subsecuente del grupo protector se puede lograr tal como se describe más adelante bajo las "Condiciones Generales del Proceso", produciendo un compuesto correspondiente de la fórmula I' o I. La retirada de este grupo protector puede producirse bajo las condiciones habituales, por ejemplo tal como se describe en los libros de texto convencionales justamente referenciados. Por ejemplo, un grupo protector de 9H-fluoren-9-il-metoxi-carbonilo se puede retirar mediante su reacción con una base de nitrógeno secundaria apropiada, tal como piperidina, en un disolvente apropiado, tal como una N,N-di(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$)-alcanoilo $\text{C}_1\text{-C}_7$ -amida, por ejemplo dimetil-acetamida, a las temperaturas habituales, por ejemplo de 0°C a 50°C , por ejemplo a temperatura ambiente; el alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_7$ -carbonilo, tal como terc-butoxi-carbonilo, se puede retirar mediante su reacción con un ácido, tal como ácido clorhídrico, en un disolvente apropiado, tal como dioxano o cloruro de metileno, a las temperaturas habituales, por ejemplo en el intervalo de 0°C a 50°C , por ejemplo a temperatura ambiente o utilizando $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ o similar, en un disolvente apropiado, tal como cloruro de metileno, en la presencia de 2,6-lutidina, en donde las temperaturas pueden estar en el mismo intervalo que justamente se describió.

Las sales de los compuestos de la fórmula I' o I que tienen al menos un grupo formador de sal, se pueden preparar de una manera conocida por sí misma. Por ejemplo, se pueden formar sales de los compuestos de la fórmula I' o I que tengan grupos ácido, por ejemplo, mediante el tratamiento de los compuestos con compuestos de metales, tales como sales de metales alcalinos de los ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo la sal sódica del ácido 2-etil-hexanoico, con compuestos orgánicos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, tales como los hidróxidos, carbonatos o carbonatos ácidos correspondientes, tales como hidróxido, carbonato o hidrogenocarbonato de sodio o de potasio, con los compuestos de calcio correspondientes o con amoníaco o con una amina orgánica adecuada, utilizándose preferiblemente cantidades estequiométricas o solamente un pequeño exceso del agente formador de sal. Las sales de adición de ácido de los compuestos de la fórmula I' o I se obtienen de la manera habitual, por ejemplo mediante el tratamiento de los compuestos con un ácido o con un reactivo de intercambio de aniones adecuado. Las sales internas de los compuestos de la fórmula I' o I que contienen grupos formadores de sales ácidas y básicas, por ejemplo un grupo carboxilo libre y un grupo amino libre, se pueden formar, por ejemplo, mediante la neutralización de las sales, tales como las sales de adición de ácido, hasta el punto isoelectrónico, por ejemplo con bases débiles o mediante su tratamiento con intercambiadores de iones.

Una sal de un compuesto de la fórmula I' o I se puede convertir de la manera habitual en el compuesto libre; las sales de metal y de amonio se pueden convertir, por ejemplo, mediante su tratamiento con ácidos adecuados; y las sales de adición de ácido, por ejemplo, mediante su tratamiento con un agente básico adecuado. En ambos casos, se pueden utilizar intercambiadores de iones adecuados.

Las mezclas estereoisoméricas, por ejemplo las mezclas de diaestereómeros, se pueden separar en sus isómeros correspondientes de una manera conocida por sí misma, mediante métodos de separación apropiados. Por ejemplo, las mezclas diaestereoméricas se pueden separar en sus diaestereómeros individuales mediante cristalización

fraccionaria, cromatografía, distribución con disolvente y procedimientos similares. Esta separación puede producirse ya sea al nivel de uno de los compuestos de partida o bien en un compuesto de la fórmula I' o I mismo. Los enantiómeros se pueden separar a través de la formación de sales diaestereoméricas, por ejemplo mediante la formación de sales con un ácido quiral puro en enantiómeros o mediante cromatografía, por ejemplo mediante HPLC, utilizando sustratos cromatográficos con ligandos quirales.

Los productos intermedios y los productos finales se pueden procesar y/o purificar de acuerdo con los métodos convencionales, por ejemplo empleando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re-)cristalización y similares.

Materiales de Partida

En la siguiente descripción de los materiales de partida (incluyendo este término también los productos intermedios) y su síntesis, R1, R1*, R2, T, R3, R4, R5, PG y Q tienen los significados dados anteriormente o en los ejemplos para los materiales de partida o productos intermedios respectivos, si no se indica de otra manera directamente o por el contexto. Los grupos protectores, si no se mencionan de una manera específica, se pueden introducir y retirar en las etapas apropiadas, con el objeto de prevenir grupos funcionales, cuya reacción no se desee en la etapa o las etapas de reacción correspondientes, empleando grupos protectores; los métodos para su introducción y retirada se describen anteriormente o más adelante, por ejemplo en las referencias mencionadas bajo "Condiciones Generales del Proceso". El experto en la técnica podrá decidir fácilmente si y cuáles grupos protectores son útiles o se requieren.

Cuando para cualquiera de los materiales de partida están presentes los isómeros (por ejemplo, diaestereómeros, enantiómeros), éstos se pueden separar de acuerdo con los procedimientos convencionales en las etapas apropiadas.

Otros materiales de partida, por ejemplo los compuestos de las fórmulas III, V, VI, VIIa, VIIb, XVIII o su síntesis o métodos análogos para su síntesis, son conocidos en la técnica, están comercialmente disponibles y/o se pueden encontrar o derivar de una manera análoga a partir de los ejemplos.

Condiciones Generales del Proceso

Lo siguiente se aplica en general (donde sea posible) a todos los procesos mencionados anteriormente en el presente documento y más adelante en el presente documento, mientras que se prefieren las condiciones de reacción específicamente mencionadas anteriormente o más adelante.

En cualquiera de las reacciones mencionadas anteriormente en el presente documento y más adelante en el presente documento, se pueden utilizar grupos protectores donde sea apropiado o se desee, incluso cuando esto no se mencione de una manera específica, para proteger a los grupos funcionales que no se pretenda que tomen parte en una reacción dada y se pueden introducir y/o retirar en las etapas apropiadas o deseadas. Por consiguiente, se incluyen las reacciones que comprendan el uso de grupos protectores como sea posible, siempre que se describan reacciones sin mencionar específicamente la protección y/o desprotección en esta memoria descriptiva.

Dentro del alcance de esta descripción, solamente un grupo que se pueda retirar fácilmente que no sea un constituyente del producto final deseado particular de la fórmula I' o I se designa como un "grupo protector" o PG, a menos que el contexto lo indique de otra manera. La protección de los grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los mismos grupos protectores y las reacciones apropiadas para su introducción y retirada, se describen, por ejemplo, en los trabajos de referencia convencionales, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; Volumen 3 (Editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (*Métodos de Química Orgánica*), Houben Weyl, 4ª Edición, Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Aminoácidos, Péptidos, Proteínas*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach y Basilea 1982 y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (*Química de Carbohidratos: Monosacáridos y Derivados*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que se pueden retirar fácilmente (es decir, sin la presentación de reacciones secundarias indeseadas), por ejemplo mediante solvolisis, reducción, fotólisis o alternativamente bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, mediante disociación enzimática).

Los ejemplos del grupo protector o PG, en particular para nitrógeno, tal como el nitrógeno de la piperidina del compuesto de la fórmula I' o I, son los grupos alcoxi-carbonilo, sulfonilo y acilo. Los grupos protectores preferidos comprenden, por ejemplo: (i) alquilo C₁-C₂ que está mono, di o trisustituido con fenilo, tal como bencilo, (o) benzhidrido o tritilo, en donde el anillo de fenilo no está sustituido o está sustituido con uno o más, por ejemplo dos o tres residuos, por ejemplo aquellos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, alcanoil C₂-C₈-oxilo, halógeno, nitro, ciano y CF₃; fenil-alcoxi C₁-C₂-carbonilo; y alilo o cinamilo. Se prefiere especialmente alcoxilo inferior (por ejemplo, C₁-C₇)-carbonilo, tal como terc-butoxi-carbonilo o benciloxi-

carbonilo; benciloxi-carbonilo (Cbz), 9-fluorenil-metiloxi-carbonilo (Fmoc), benciloxi-metilo (BOM), pivaloiloxi-metilo (POM), tricloro-etoxi-carbonilo (Troc), 1-adamantiloxi-carbonilo (Adoc), pero también pueden ser bencilo, cumilo, benzhidrido, tritilo, alilo, aliloxi-carbonilo (aloc). El grupo protector también puede ser sililo, como trialkil-sililo, especialmente trimetil-sililo, terc-butil-dimetil-sililo, trietil-sililo, triisopropil-sililo, trimetil-silil-etoxi-metilo (SEM) y también puede ser sulfonilo sustituido o sulfenilo sustituido. Se prefiere más el alcoxi inferior (por ejemplo, C₁-C₇)-carbonilo, tal como terc-butoxi-carbonilo. El grupo protector también puede ser un grupo sulfonilo, preferiblemente un grupo aril-sulfonilo, tal como un grupo fenil-sulfonilo sustituido o no sustituido. En este caso, el fenilo, si está sustituido, puede estar mono, di o trisustituido, preferiblemente mono o disustituido con un sustituyente adecuado, tal como alquilo C₁-C₇, -O-alquilo C₁-C₇, -O-halo-alquilo C₁-C₇, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano; más preferiblemente nitro o metilo. Los ejemplos particularmente preferidos del grupo protector de sulfonilo son 2,4-dinitro-fenil-sulfonilo, 4-nitro-fenil-sulfonilo, 2-nitro-fenil-sulfonilo y 4-metil-fenil-sulfonilo.

Todas las etapas de proceso anteriormente mencionados se pueden llevar a cabo bajo las condiciones de reacción que son conocidas por sí mismas, preferiblemente las mencionadas de una manera específica, en ausencia, o, habitualmente, en la presencia de disolventes o diluyentes, preferiblemente disolventes o diluyentes que sean inertes hacia los reactivos utilizados y que los disuelvan, en ausencia o en la presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralización, por ejemplo intercambiadores de iones, tales como intercambiadores de cationes, por ejemplo en la forma de H⁺, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos, a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en un intervalo de temperatura de aproximadamente -100°C a aproximadamente 190°C, preferiblemente de aproximadamente -80°C a aproximadamente 150°C, por ejemplo de -80°C a -60°C, a temperatura ambiente, de -20°C a 40°C o a la temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, donde sea apropiado bajo presión y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o de nitrógeno.

Los disolventes a partir de los cuales se pueden seleccionar aquellos disolventes que sean adecuados para cualquier reacción particular incluyen los mencionados de una manera específica, o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo dietil éter o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahydro-furano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- o 2-propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, por ejemplo cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácido, tales como dimetil-formamida o dimetil-acetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclico, por ejemplo piridina o N-metil-pirrolidin-2-ona, anhídridos de ácido carboxílico, tales como anhídridos de ácido alcanico inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o iso-pentano o mezclas de los mismos, por ejemplo disoluciones acuosas, a menos que se indique de otra manera en la descripción de los procedimientos. Estas mezclas de disolventes también se pueden usar en el tratamiento final, por ejemplo mediante cromatografía o reparto.

La invención se refiere también a las formas de los procedimientos en donde se usa un compuesto que se pueda obtener como producto intermedio en cualquier fase del procedimiento como material de partida y se llevan a cabo las etapas restantes del procedimiento o en donde se forma un material de partida en las condiciones de reacción o se usa en la forma de un derivado, por ejemplo en una forma protegida o en la forma de una sal o se produce un compuesto que se pueda obtener mediante el procedimiento de acuerdo con la invención en las condiciones del procedimiento y se procesa adicionalmente *in situ*. En los procedimientos de la presente invención, preferiblemente se usan los materiales de partida que dan como resultado compuestos de la fórmula I' o I descritos como preferidos. Se da una preferencia especial a las condiciones de reacción que sean idénticas o análogas a las mencionadas en los ejemplos. La invención también se refiere a compuestos de partida y productos intermedios novedosos descritos en el presente documento, especialmente a aquellos que conduzcan a compuestos novedosos de la fórmula I' o I o a compuestos de la fórmula I' o I mencionados como preferidos en el presente documento.

50 Uso farmacéutico, preparaciones farmacéuticas y métodos

Tal como se describe en lo anterior, los compuestos de la fórmula I' o I son inhibidores de la actividad de la renina y, por lo tanto, pueden ser útiles para el tratamiento de hipertensión, aterosclerosis, síndrome coronario inestable, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca, cardiomiopatía posterior a infarto, síndrome coronario inestable, disfunción diastólica, enfermedad crónica del riñón, fibrosis hepática, complicaciones resultantes de diabetes, tales como nefropatía, vasculopatía y neuropatía, enfermedades de los vasos coronarios, reestenosis tras angioplastia, presión intra-ocular elevada, glaucoma, crecimiento vascular anómalo y/o hiperaldosteronismo y/o además deterioro cognitivo, enfermedad de Alzheimer, demencia, estados de ansiedad y trastornos cognitivos y similares. Se prefiere especialmente la hipertensión, al menos como un componente de la enfermedad que se vaya a tratar, significando que se puede tratar (profiláctica y/o terapéuticamente) la hipertensión sola o en combinación con una o más enfermedades adicionales (especialmente las mencionadas).

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto farmacológicamente activo de la fórmula I' o I, solo o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención son aquéllas adecuadas para administración enteral, tal como oral o rectal, transdérmica y parenteral a mamíferos, incluyendo el hombre, con el fin de inhibir la actividad de la renina y para el tratamiento de estados asociados con la actividad (especialmente inapropiada) de renina. Estos estados incluyen hipertensión, aterosclerosis, síndrome coronario inestable, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca, cardiomiopatía posterior a infarto, síndrome coronario inestable, disfunción diastólica, enfermedad crónica del riñón, fibrosis hepática, complicaciones resultantes de diabetes, tales como nefropatía, vasculopatía y neuropatía, enfermedades de los vasos coronarios, reestenosis tras angioplastia, presión intra-ocular elevada, glaucoma, crecimiento vascular anómalo y/o hiperaldosteronismo y/o además deterioro cognitivo, enfermedad de Alzheimer, demencia, estados de ansiedad y trastornos cognitivos y similares. Se prefiere especialmente una enfermedad que comprenda hipertensión, más especialmente la propia hipertensión, en donde el tratamiento con una composición farmacéutica o el uso de un compuesto de la fórmula I' o I para su síntesis, sea útil de manera profiláctica y/o (preferiblemente) de manera terapéutica.

Por consiguiente, los compuestos farmacológicamente activos de la fórmula I' o I, se pueden emplear en la fabricación de composiciones farmacéuticas que comprendan una cantidad eficaz de los mismos en conjunto o en mezcla con excipientes o vehículos adecuados para aplicación enteral o parenteral. Se prefieren los comprimidos y las cápsulas de gelatina que comprendan el principio activo junto con:

a) diluyentes, por ejemplo lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, por ejemplo sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también,

c) aglutinantes, por ejemplo silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio y/o polivinil-pirrolidona; si se desea,

d) disgregantes, por ejemplo almidones, ágar, ácido algínico o su sal sódica o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, aromatizantes y edulcorantes.

Las composiciones inyectables preferiblemente son disoluciones o suspensiones isotónicas acuosas y los supositorios se preparan de una manera conveniente a partir de emulsiones o suspensiones grasas.

Estas composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservadores, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de disolución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Estas composiciones se preparan de acuerdo con los métodos convencionales de mezclado, granulación o recubrimiento, respectivamente y contienen de aproximadamente el 0,1-75%, preferiblemente aproximadamente el 1-50% del principio activo.

Las formulaciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención con un vehículo. Los vehículos ventajosos incluyen disolventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped. De una manera característica, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un elemento de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y previamente determinada durante un período de tiempo prolongado y medios para fijar el dispositivo a la piel.

De conformidad con lo anterior, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas tal como se describen anteriormente para el tratamiento de estados mediados por la actividad de renina, preferiblemente hipertensión, aterosclerosis, síndrome coronario inestable, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca, cardiomiopatía posterior a infarto, síndrome coronario inestable, disfunción diastólica, enfermedad crónica del riñón, fibrosis hepática, complicaciones resultantes de diabetes, tales como nefropatía, vasculopatía y neuropatía, enfermedades de los vasos coronarios, reestenosis tras angioplastia, presión intra-ocular elevada, glaucoma, crecimiento vascular anómalo y/o hiperaldosteronismo y/o además deterioro cognitivo, enfermedad de Alzheimer, demencia, estados de ansiedad y trastornos cognitivos, así como los métodos para su uso.

Las composiciones farmacéuticas pueden contener una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I' o I, tal como se define en el presente documento, ya sea solo o en una combinación con otro agente terapéutico, por ejemplo cada uno en una dosis terapéutica eficaz como se notifica en la técnica. Estos agentes terapéuticos incluyen:

a) agentes antidiabéticos, tales como insulina, derivados de insulina y miméticos; secretagogos de insulina, tales como las sulfonil-ureas, por ejemplo glipizida, gliburida y amariño; ligandos del receptor de sulfonil-urea insulino-trópicos, tales como meglitinidas, por ejemplo nateglinida y repaglinida; ligandos del receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR); inhibidores de fosfatasa de proteína tirosina-1B (PTP-1B), tales como PTP-112; inhibidores de GSK3 (glucógeno sintasa quinasa 3), tales como SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441

y NN-57-05445; ligandos RXR, tales como GW-0791 y AGN-194204; inhibidores del co-transportador de glucosa dependiente de sodio, tales como T-1095; inhibidores de glicógeno fosforilasa A, tales como BAY R3401; biguanidas, tales como metformina; inhibidores de alfa-glucosidasa, tales como acarbose; GLP-1 (péptido similar a glucagón 1), análogos de GLP-1, tales como exendina 4 y miméticos de GLP-1; e inhibidores de DPPIV (dipeptidil-peptidasa IV), tales como LAF-237;

b) agentes hipolipidémicos, tales como inhibidores de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA)-reductasa, por ejemplo lovastatina, pitavastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y rivastatina; inhibidores de escualeno sintasa; ligandos FXR (receptor farnesoide X) y LXR (receptor de hígado X); colestiramina; fibratos; ácido nicotínico y aspirina;

c) agentes contra la obesidad, tales como orlistato; y

d) agentes contra la hipertensión, por ejemplo diuréticos de ciclo, tales como ácido etacrínico, furosemida y torsemida; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perinodopril, quinapril, ramipril ytrandolapril; inhibidores de la bomba de membrana Na-K-ATPasa, tales como digoxina; inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de ACE/NEP, tales como omapatrilato, sampatrilato y fasidotril; antagonistas de angiotensina II, tales como candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, telmisartán y valsartán, en particular valsartán; bloqueadores del receptor β -adrenérgico, tales como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propanolol, sotalol y timolol; agentes inotrópicos tales como digoxina, dobutamina y milrinona; bloqueadores del canal de calcio, tales como amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, nifedipina, nimodipina, nifedipina, nisoldipina y verapamil; antagonistas del receptor de aldosterona; e inhibidores de la aldosterona sintasa.

Otros compuestos anti-diabéticos específicos se describen por Patel Mona en *Expert Opin. Invest. Drugs*, 2003, 12(4), 623-633, en las figuras 1 a 7, las cuales se incorporan al presente documento como referencia. Un compuesto de la fórmula I' o I, se puede administrar ya sea de una manera simultánea, antes o después del otro principio activo, ya sea por separado por la misma vía de administración o por una diferente o juntos en la misma formulación farmacéutica.

La estructura de los agentes terapéuticos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales, se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de las bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo, IMS World Publications). El contenido correspondiente de las mismas se incorpora a la presente como referencia.

De conformidad con lo anterior, la presente invención proporciona productos o composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I' o I, solo o en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente terapéutico, preferiblemente seleccionado de anti-diabéticos, agentes hipolipidémicos, agentes contra la obesidad y agentes contra la hipertensión, más preferiblemente de anti-diabéticos, agentes contra la hipertensión y agentes hipolipidémicos, tal como se describen anteriormente.

La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas tal como se describen en lo anterior, para usarse como un medicamento.

La presente invención se refiere además al uso de composiciones farmacéuticas o combinaciones tal como se describen anteriormente, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de estados mediados por una actividad (especialmente inapropiada) de renina, preferiblemente hipertensión, aterosclerosis, síndrome coronario inestable, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca, cardiomiopatía posterior a infarto, síndrome coronario inestable, disfunción diastólica, enfermedad crónica del riñón, fibrosis hepática, complicaciones resultantes de diabetes, tales como nefropatía, vasculopatía y neuropatía, enfermedades de los vasos coronarios, reestenosis tras angioplastia, presión intra-ocular elevada, glaucoma, crecimiento vascular anómalo y/o hiperaldosteronismo y/o además deterioro cognitivo, enfermedad de Alzheimer, demencia, estados de ansiedad y trastornos cognitivos y similares.

Por consiguiente, la presente invención también se refiere a un compuesto de la fórmula I' o I, para usarse como un medicamento; al uso de un compuesto de la fórmula I' o I, para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de estados mediados por una actividad (especialmente inapropiada) de renina y a una composición farmacéutica para usarse en estados mediados por una actividad (especialmente inapropiada) de renina, la cual comprende un compuesto de la fórmula I' o I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un diluyente o material de vehículo farmacéuticamente aceptable.

También se da a conocer un método para la prevención y/o el tratamiento de estados mediados por una actividad (especialmente inapropiada) de renina, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I' o I a un animal de sangre caliente, especialmente un ser humano, que necesite dicho tratamiento.

Una dosificación unitaria para un mamífero de aproximadamente 50 a 70 kg, puede contener entre aproximadamente 1 mg y 1.000 mg, ventajosamente entre aproximadamente 5-600 mg del principio activo. La dosificación terapéuticamente eficaz del compuesto activo depende de la especie de animal de sangre caliente (especialmente un mamífero, más especialmente un ser humano), del peso corporal, de la edad y del estado individual, de la forma de administración y del compuesto involucrado.

De conformidad con lo anterior, la presente invención también proporciona un producto farmacéutico que comprende una combinación terapéutica, por ejemplo un kit, un kit de partes, por ejemplo para usarse en cualquier método definido en el presente documento, que comprende un compuesto de la fórmula I' o I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarse de una manera concomitante o en secuencia con al menos una composición farmacéutica que comprenda al menos otro agente terapéutico, preferiblemente seleccionado de agentes anti-diabéticos, agentes hipolipidémicos, agentes contra la obesidad o agentes contra la hipertensión. El kit puede comprender instrucciones para su administración.

De una manera similar, la presente invención proporciona un kit de partes que comprende: (i) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I' o I de acuerdo con la invención; y (ii) una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado de un anti-diabético, un agente hipolipidémico, un agente contra la obesidad, un agente contra la hipertensión o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la forma de dos unidades separadas de los componentes (i) a (ii).

De la misma manera, la presente invención proporciona un método tal como se define anteriormente, que comprende la co-administración, por ejemplo de una manera concomitante o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I' o I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos una segunda sustancia de fármaco, siendo esta segunda sustancia de fármaco preferiblemente un anti-diabético, un agente hipolipidémico, un agente contra la obesidad o un agente contra la hipertensión, por ejemplo como se indica anteriormente.

Preferiblemente, se administra un compuesto de la invención a un mamífero que lo necesite.

Preferiblemente, se usa un compuesto de la invención para el tratamiento de una enfermedad que responda a la modulación de la actividad (especialmente inapropiada) de renina, especialmente una o más de las enfermedades específicas mencionadas anteriormente.

Finalmente, la presente invención proporciona el compuesto de la fórmula I' o I para su uso en un método que comprende administrar un compuesto de la fórmula I' o I en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente anti-diabético, un agente hipolipidémico, un agente contra la obesidad o un agente contra la hipertensión.

Por último, la presente invención proporciona el compuesto de la fórmula I' o I para su uso en un método que comprende administrar un compuesto de la fórmula I' o I en la forma de una composición farmacéutica tal como se describe en el presente documento.

Las propiedades anteriormente citadas se pueden demostrar en pruebas *in vitro* e *in vivo*, empleando ventajosamente mamíferos, por ejemplo ratones, ratas, conejos, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Estos compuestos se pueden aplicar *in vitro* en la forma de disoluciones, por ejemplo preferiblemente disoluciones acuosas, e *in vivo*, ya sea por vía enteral, parenteral, ventajosamente por vía intravenosa, por ejemplo como una suspensión o en una disolución acuosa. El nivel de concentración *in vitro* puede oscilar entre concentraciones de desde aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-10} molar. Una cantidad terapéuticamente eficaz *in vivo* puede oscilar, dependiendo de la vía de administración, entre aproximadamente 0,001 y 500 mg/kg, preferiblemente entre aproximadamente 0., y 100 mg/ kg.

Como se describió anteriormente, los compuestos de la presente invención tienen propiedades inhibitoras de enzimas. En particular, inhiben la acción de la enzima renina natural. La renina pasa desde los riñones hacia la sangre, en donde efectúa la escisión del angiotensinógeno, liberando el decapeptido de angiotensina I, que luego se escinde en los pulmones, los riñones y otros órganos, para formar el octapéptido de angiotensina II. El octapéptido aumenta la tensión arterial tanto directamente mediante vasoconstricción arterial, como indirectamente mediante la liberación desde las glándulas suprarrenales de la hormona de retención de iones de sodio, aldosterona, acompañado esto por un aumento en el volumen de fluido extracelular, aumento que se puede atribuir a la acción de la angiotensina II. Los inhibidores de la actividad enzimática de la renina conducen a una reducción en la formación de angiotensina I y en consecuencia, se produce una cantidad más pequeña de angiotensina II. La concentración reducida de esta hormona peptídica activa es una causa directa del efecto hipotensivo de los inhibidores de renina.

La acción de los inhibidores de renina se puede demostrar, entre otras cosas, experimentalmente, mediante pruebas *in vitro*, midiéndose la reducción en la formación de la angiotensina I en diferentes sistemas (plasma humano, renina humana purificada junto con sustrato de renina sintético o natural).

Se pueden emplear, entre otras cosas, las siguientes pruebas *in vitro*:

Se incuba la renina humana recombinante (expresada en células de ovario de hámster chino y purificada empleando métodos convencionales) a una concentración de 7,5 nM, con el compuesto de prueba a diferentes concentraciones durante 1 h a TA, en tampón Tris-HCl 0,1 M, pH de 7,4, que contiene NaCl 0,05 M, EDTA 0,5 mM y CHAPS al 0,05%. Se añade el sustrato de péptido sintético Arg-Glu(EDANS)-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Thr-Lys(DABCYL)-Arg9 hasta una concentración final de 2 μ M y se registra el aumento en la fluorescencia a una longitud de onda de excitación de 350 nanómetros y a una longitud de onda de emisión de 500 nanómetros, en un espectro-fluorímetro de microplaca. Los valores de CI_{50} se calculan a partir del porcentaje de inhibición de la actividad de renina como una función de la concentración del compuesto de prueba (ensayo de transferencia de energía con resonancia de fluorescencia, FRET). Los compuestos de la fórmula I' o I, en este ensayo, preferiblemente pueden mostrar valores de CI_{50} en el intervalo de 1 nM a 20 μ M.

De manera alternativa, la renina humana recombinante (expresada en células de ovario de hámster chino y purificada empleando métodos convencionales) a una concentración de 0,5 nM, se incuba con el compuesto de prueba a diferentes concentraciones durante 2 h a 37°C, en tampón Tris-HCl 0,1 M, pH de 7,4, que contiene NaCl 0,05 M, EDTA 0,5 mM y CHAPS al 0,05%. Se añade el sustrato de péptido sintético Arg-Glu(EDANS)-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Thr-Lys(DABCYL)-Arg9 hasta una concentración final de 4 μ M y se registra el aumento en la fluorescencia a una longitud de onda de excitación de 340 nanómetros y a una longitud de onda de emisión de 485 nanómetros, en un espectro-fluorímetro de microplaca. Los valores de CI_{50} se calculan a partir del porcentaje de inhibición de la actividad de renina como una función de la concentración del compuesto de prueba (ensayo de transferencia de energía con resonancia de fluorescencia, FRET). Los compuestos de la fórmula I' o I, en este ensayo, preferiblemente pueden mostrar valores de CI_{50} en el intervalo de 1 nM a 20 μ M.

En otro ensayo, se incuba plasma humano con adiciones conocidas de renina humana recombinante (expresada en células de ovario de hámster chino y purificada empleando métodos convencionales) a una concentración de 0,8 nM, con el compuesto de prueba a diferentes concentraciones durante 2 h a 37°C, en Tris/HCl 0,1 M, pH de 7,4, que contiene NaCl 0,05 M, EDTA 0,5 mM y CHAPS al 0,025% (p/v). Se añade el sustrato de péptido sintético Ac-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Asn-Lys-[DY-505-X5] hasta una concentración final de 2,5 μ M. La reacción enzimática se detiene mediante la adición de un exceso de un inhibidor de bloqueo. El producto de la reacción se separa mediante electroforesis capilar y se cuantifica mediante medición espectrofotométrica a una longitud de onda de 505 nanómetros. Los valores de CI_{50} se calculan a partir del porcentaje de inhibición de la actividad de renina como una función de la concentración del compuesto de prueba. Los compuestos de la fórmula I' o I, en este ensayo, preferiblemente pueden mostrar valores de CI_{50} en el intervalo de 1 nM a 20 μ M.

En otro ensayo, se incuba la renina humana recombinante (expresada en células de ovario de hámster chino y purificada empleando métodos convencionales) a una concentración de 0,8 nM, con el compuesto de prueba a diferentes concentraciones durante 2 h a 37°C, en Tris/HCl 0,1 M, pH de 7,4, que contiene NaCl 0,05 M, EDTA 0,5 mM y CHAPS al 0,025% (p/v). Se añade el sustrato de péptido sintético Ac-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Asn-Lys-[DY-505-X5] hasta una concentración final de 2,5 μ M. La reacción enzimática se detiene mediante la adición de un exceso de un inhibidor de bloqueo. El producto de la reacción se separa mediante electroforesis capilar y se cuantifica mediante medición espectrofotométrica a una longitud de onda de 505 nanómetros. Los valores de CI_{50} se calculan a partir del porcentaje de inhibición de la actividad de renina como una función de la concentración del compuesto de prueba. Los compuestos de la fórmula I' o I, en este ensayo, preferiblemente muestran valores de CI_{50} en el intervalo de 1 nM a 20 μ M.

En los animales con deficiencia de sal, los inhibidores de renina provocan una reducción de la tensión arterial. La renina humana puede diferir de la renina de otras especies. Con el objeto de probar los inhibidores de la renina humana, se pueden usar primates, por ejemplo tífes (*Callithrix jacchus*), debido a que la renina humana y la renina de primate son sustancialmente homólogas en la región enzimáticamente activa. Entre otras cosas, se pueden usar las siguientes pruebas *in vivo*:

Los compuestos de la fórmula I' o I se pueden probar *in vivo* en primates, tal como se describe en la bibliografía (véase, por ejemplo, Schnell C. R. *et al.*, Measurement of blood pressure and heart rate by telemetry in conscious, unrestrained marmosets, Am. J. Physiol. 264 (Heart Circ. Physiol. 33). 1993:1509-1516; o Schnell C. R. *et al.*, Measurement of blood pressure, heart rate, body temperature, ECG and activity by telemetry in conscious, unrestrained marmosets. Proceedings of the fifth FELASA symposium: Welfare and Science. Eds. BRIGHTON. 1993.

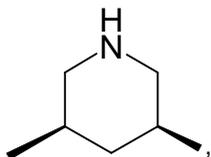
Ejemplos

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitar su alcance:

En los siguientes ejemplos, el anillo de piperidina central se exhibe en una configuración específica. Sin embargo, se

5 pretende incluir también el compuesto que es la imagen de espejo con respecto a los sustituyentes en este anillo de piperidina central. En otros términos, si no se menciona de otra manera un compuesto de la fórmula I' o I o un precursor del mismo de hecho está presente como una mezcla del compuesto mostrado y la imagen de espejo con respecto a los sustituyentes unidos en el anillo de piperidina central (donde no hay otros centros quirales presentes, los ejemplos son por lo tanto mezclas enantioméricas, especialmente racematos). Por ejemplo, cuando la piperidina tri-sustituida central está representada en la siguiente configuración:

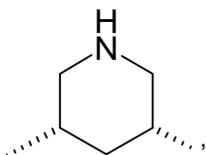
10



15

esto también pretende incluir a la imagen de espejo de la fórmula:

20

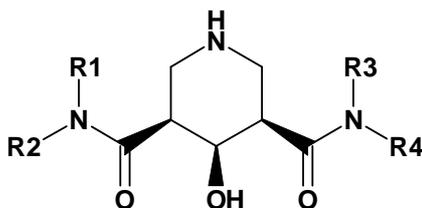


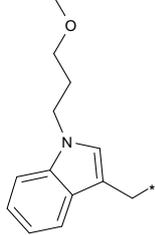
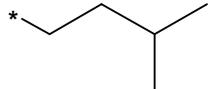
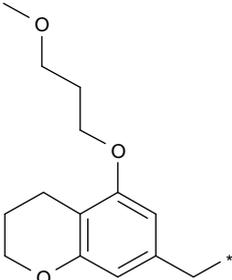
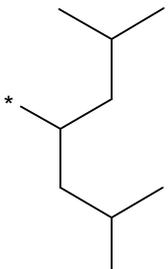
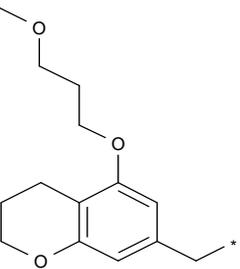
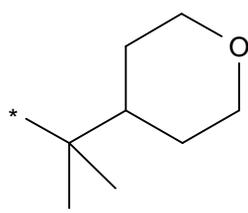
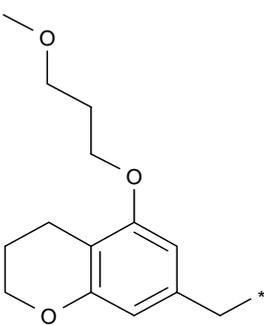
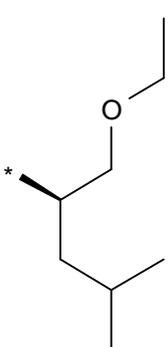
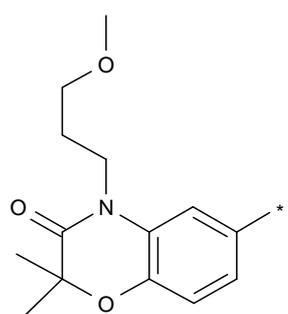
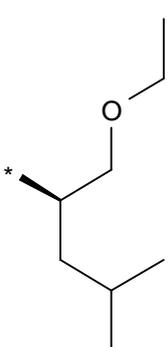
25

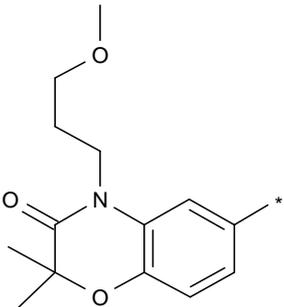
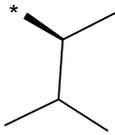
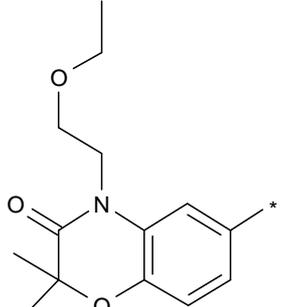
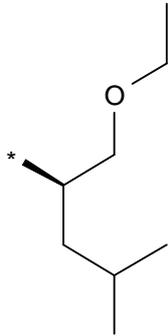
y similares. En otras palabras, si no hay otros grupos quirales presentes, un compuesto de la fórmula I' o I o un precursor del mismo, es un racemato. Si hay grupos quirales adicionales presentes, puede que estén presentes mezclas diaestereoméricas o enantioméricas.

30 Lo mismo es también cierto para los productos intermedios y materiales de partida, si no se indica de otra manera o no es sugerido de otra manera por el contexto.

35 Sin embargo, en cualquier caso, los compuestos esencialmente puros de la fórmula I' o I, en donde esté presente el compuesto esencialmente puro en la configuración exhibida, son una realización especialmente preferida de la invención. Se pueden obtener, por ejemplo, de acuerdo con los procedimientos convencionales para la separación de enantiómeros.



Ejemplo	R1	R2	R3	R4	
362			H		EM: $[M+1]^+ = 499$ HPLC: $t_{Ret} = 1,79$
363			H		EM: $[M+1]^+ = 588$ HPLC: $t_{Ret} = 3,48$
364			H		EM: $[M+1]^+ = 588$ HPLC: $t_{Ret} = 2,99$
365			H		EM: $[M+1]^+ = 590$ HPLC: $t_{Ret} = 3,35$
366			H		EM: $[M+1]^+ = 603$ HPLC: $t_{Ret} = 3,15$

Ejemplo	R1	R2	R3	R4	
367			H		EM: $[M+1]^+ = 545$ HPLC: $ct_{Ret} = 2,87$
368			H		EM: $[M+1]^+ = 603$ HPLC: $ct_{Ret} = 3,22$

o una sal (preferiblemente farmacéuticamente aceptable) de los mismos, respectivamente.

5 Abreviaturas

Ac Acetilo

BINAP 2,2'-bis(difenil-fosfino)-1,1'-binaftilo

10

Boc terc-butoxicarbonilo

(Boc)₂O Dicarbonato de di-terc-butilo

15

Celite Celite® es un auxiliar de filtración basado en tierra diatomácea (marca comercial registrada de The Celite Corporation).

Cbz, Z Benciloxi-carbonilo

20

DCM Dicloro-metano

dba Dibencilidenacetona

DEAD Azodicarboxilato de dietilo

25

Peryodinano Dess Martin 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benzodioxol-3-(1H)-ona

DIBAL Hidruro de di-isobutil-aluminio

30

DIPEA N-etil-di-isopropil-amina

DMA N,N-dimetil-acetamida

DMAP 4-(N,N-dimetil-amino)-piridina

35

DMF N,N-di-metil-formamida

	DPPA	Azida de difenil-fosforilo
	EDCI•HCl	Clorhidrato de 1-[3-(dimetil-amino)propil]-3-etil-carbodi-imida
5	Et	Etilo
	Fmoc	9-fluorenil-metoxi-carbonilo
	h	Hora(s)
10	HATU	Hexafluoro-fosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio
	HCTU	Hexafluoro-fosfato de O-(1H-6-cloro-benzo-triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio.
15	HOAT	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
	HM-N isoluto	Sorbente isoluto de International Sorbent Technology Ltd.
	LAH	Hidruro de litio y aluminio
20	LDA	Di-isopropil-amida de litio
	mL	Mililitro
25	Me	Metilo
	Ms	Metansulfonilo
	EM	Espectrometría de masas
30	NBS	N-bromo-succinimida
	NMP	N-metil-pirrolidinona
35	Ph	Fenilo
	i-Pr	Isopropilo
	PS	Resina de poliestireno
40	TA	Temperatura ambiente
	TBAF	Fluoruro de tetra-butil-amonio
45	TFA	Ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
	CCF	Cromatografía de capa fina
50	TMSOTf	Trifluoro-metan-sulfonato de trimetil-sililo
	Tosilo	Para-toluen-sulfonilo
55	t _R	Tiempo de retención

Las temperaturas se miden en grados centígrados. A menos que se indique de otra manera, las reacciones se producen a temperatura ambiente. A menos que se indique de otra manera, las reacciones de hidrogenación en la presencia de H₂ se producen a presión atmosférica. La irradiación de microondas se lleva a cabo utilizando una máquina "Biotage Initiator 60".

HPLC condición-A:

Columna: CombiScreen ODS-AM, 50 x 4,6 mm

Velocidad de flujo: 2,0 mL/minuto

Fase móvil: A) TFA/agua (0,1/100, v/v), B) TFA/acetonitrilo (0,1/100, v/v)

Gradiente: Gradiente lineal desde el 5% de B hasta el 100% de B en 5 minutos y luego el 100% de B en 2 minutos

Detección: UV a 215 nm

HPLC condición-B:

Columna: ACQUITY UPLC^{MR} BEH C₁₈ 1,7 µm, 50 x 2,1 mm

Velocidad de flujo: 0,5 mL/minuto

Fase móvil: A) TFA/agua (0,1/100, v/v), B) TFA/acetonitrilo (0,1/100, v/v)

Gradiente: 5 gradiente lineal desde el 5% de B hasta el 100% de B en 2 minutos, luego el 100% de B en 1 minuto

Detección: UV a 215 nm

HPLC condición-C:

Columna: ACQUITY UPLC^{MR} BEH C₁₈ 1,7 µm, 50 x 2,1 mm

Velocidad de flujo: 0,5 mL/minuto

Fase móvil: A) TFA/agua (0,1/100, v/v), B) TFA/acetonitrilo (0,1/100, v/v)

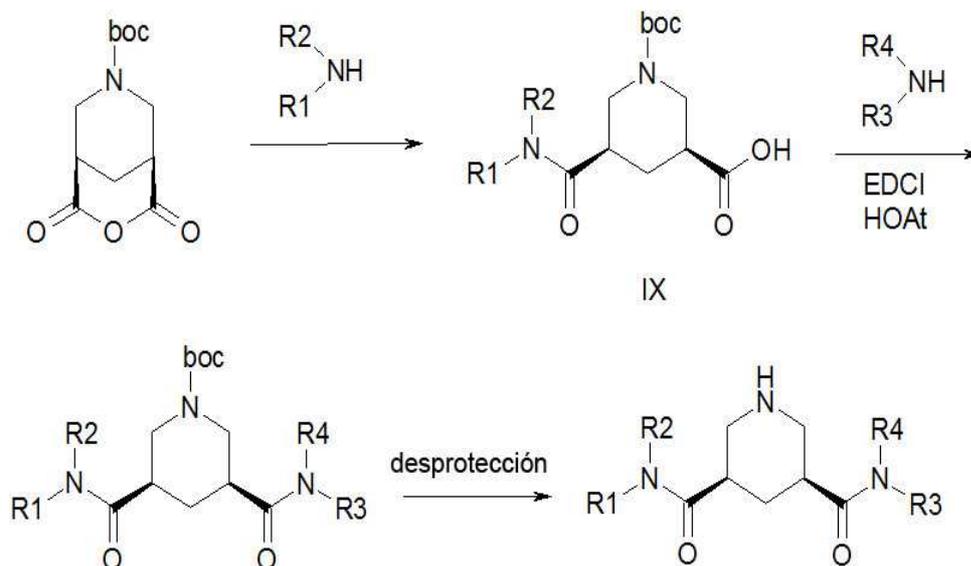
Gradiente: 5% de B en 0,5 minutos, luego gradiente lineal desde el 5% de B hasta el 100% de B en 5,0 minutos, luego el 100% de B en 1,5 minutos

Detección: UV a 215 nm

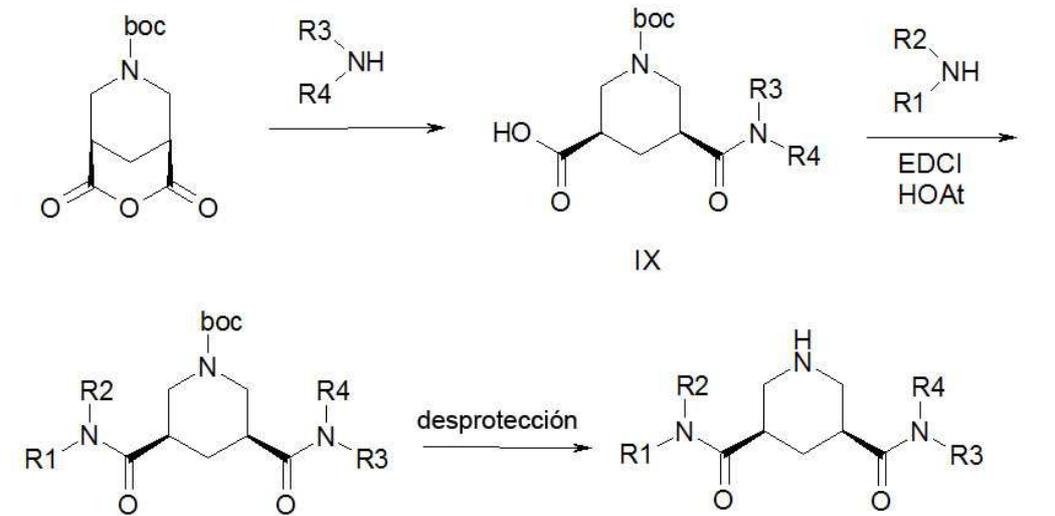
Condiciones de CCF: Los valores R_f para la CCF se miden en placas de CCF de 5 x 10 cm, gel de sílice F₂₅₄, Merck, Darmstadt, Alemania.

A continuación se describen con detalle los métodos para la preparación de los compuestos de la fórmula I. Se debe observar que la breve descripción sobre cada una de las flechas para cada conversión se ha agregado para propósitos de ilustración solamente y no debe considerarse como limitante con respecto a la secuencia o a cada etapa individual.

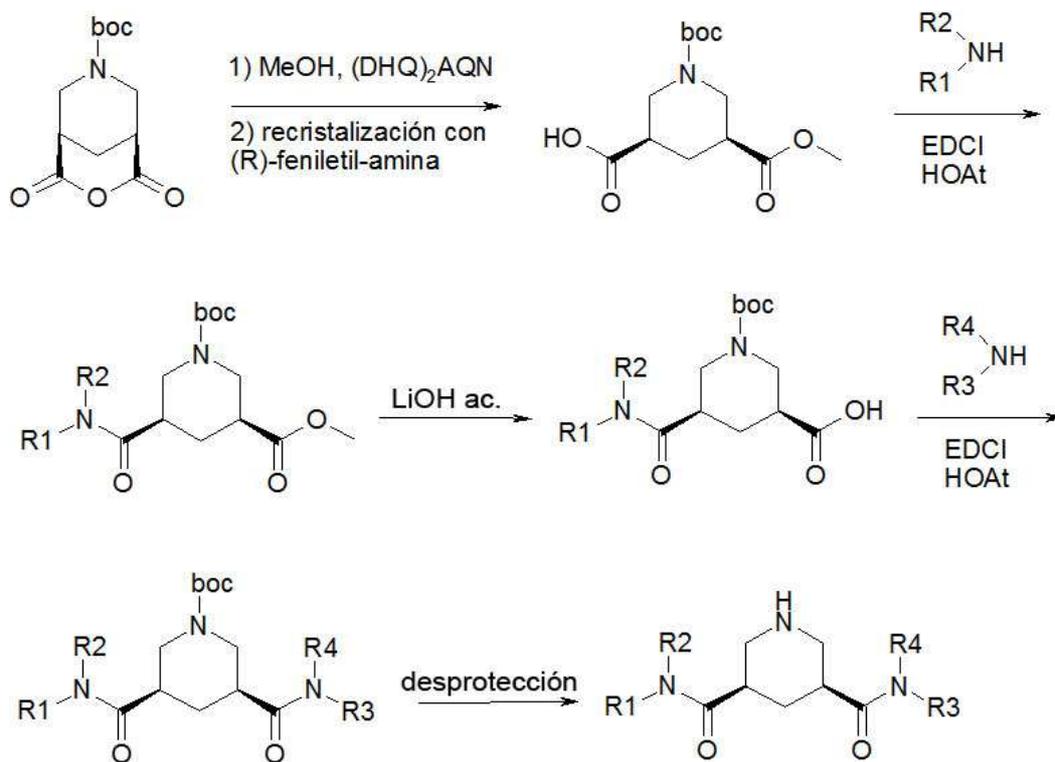
Esquema 1 (para el andamiaje-cis-racémico)



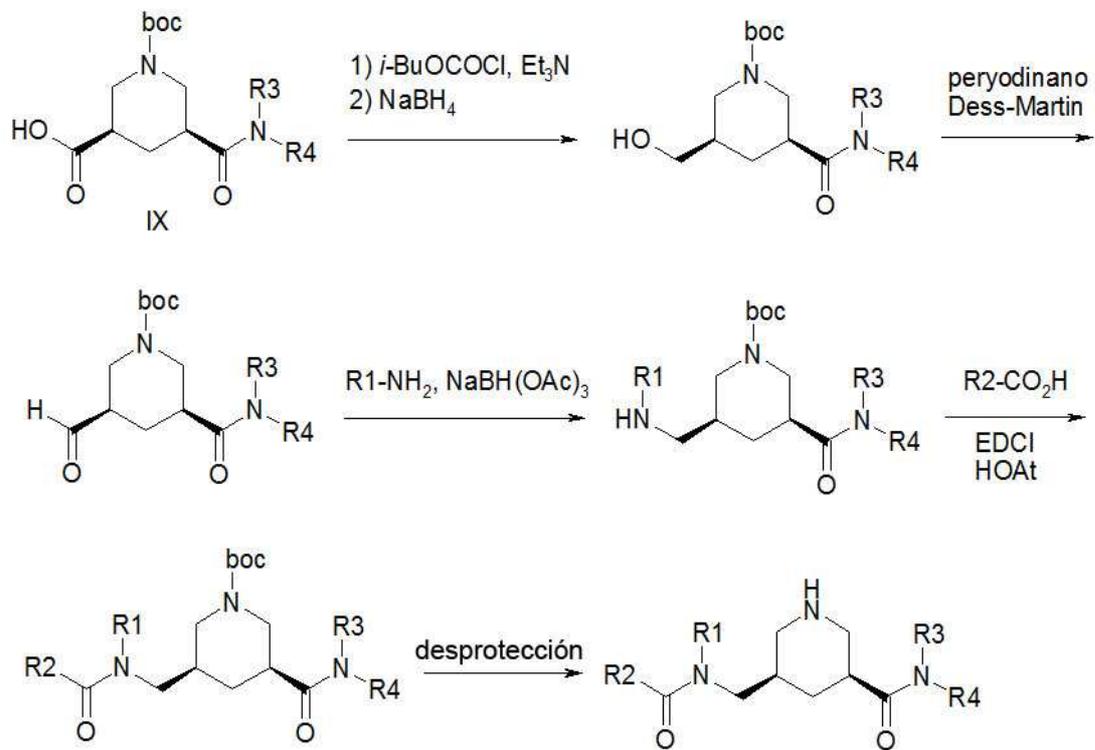
Esquema 2 (para el andamiaje-cis-racémico)



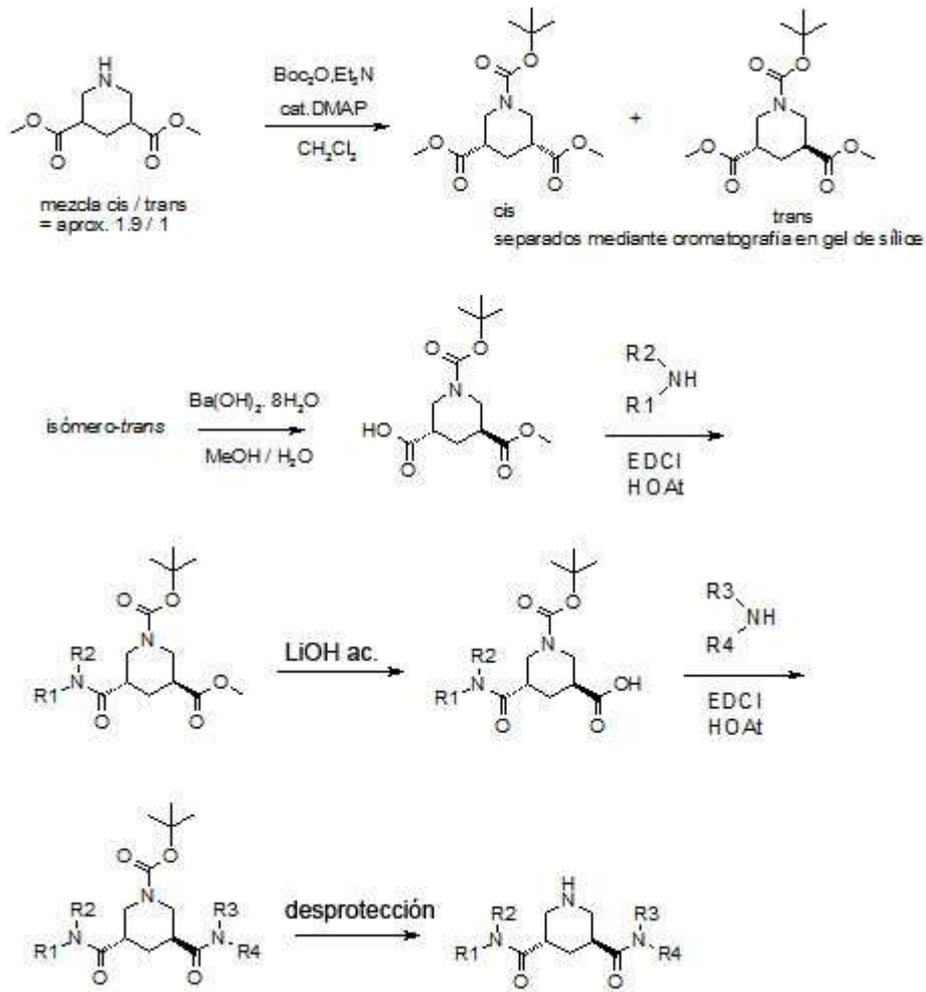
5 Esquema 3 (para el andamiaje-cis-quiral)



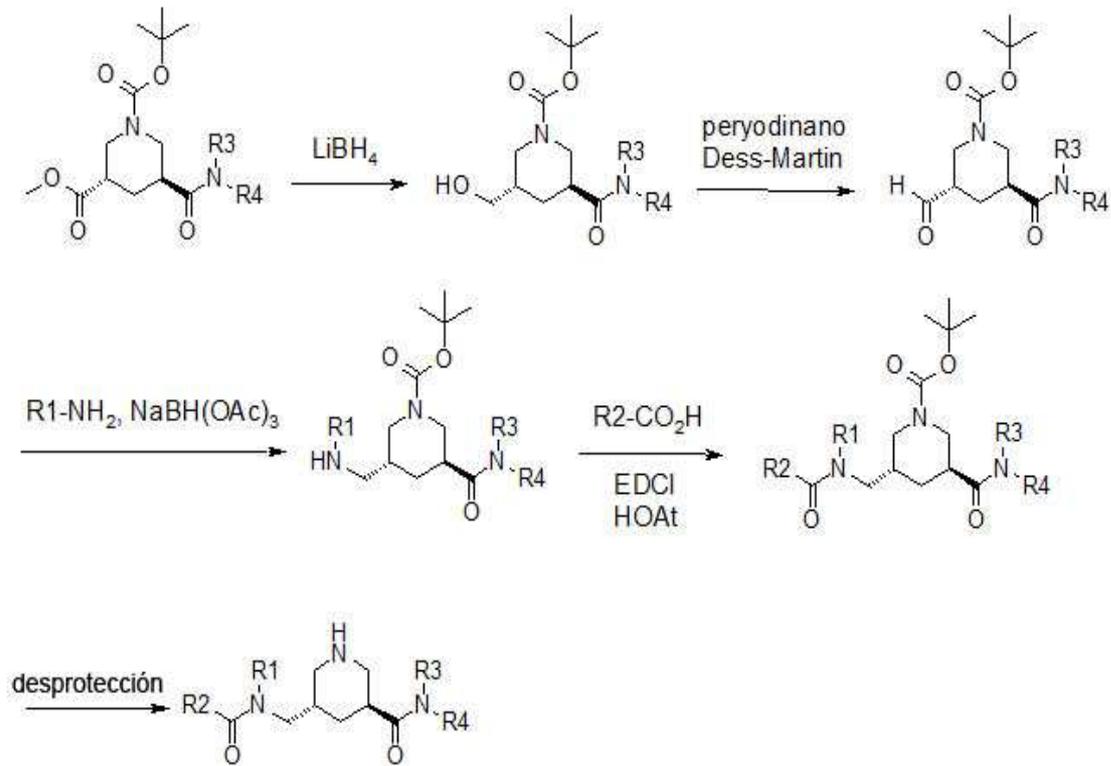
Esquema 4 (para análogos de cis-3-metileno)



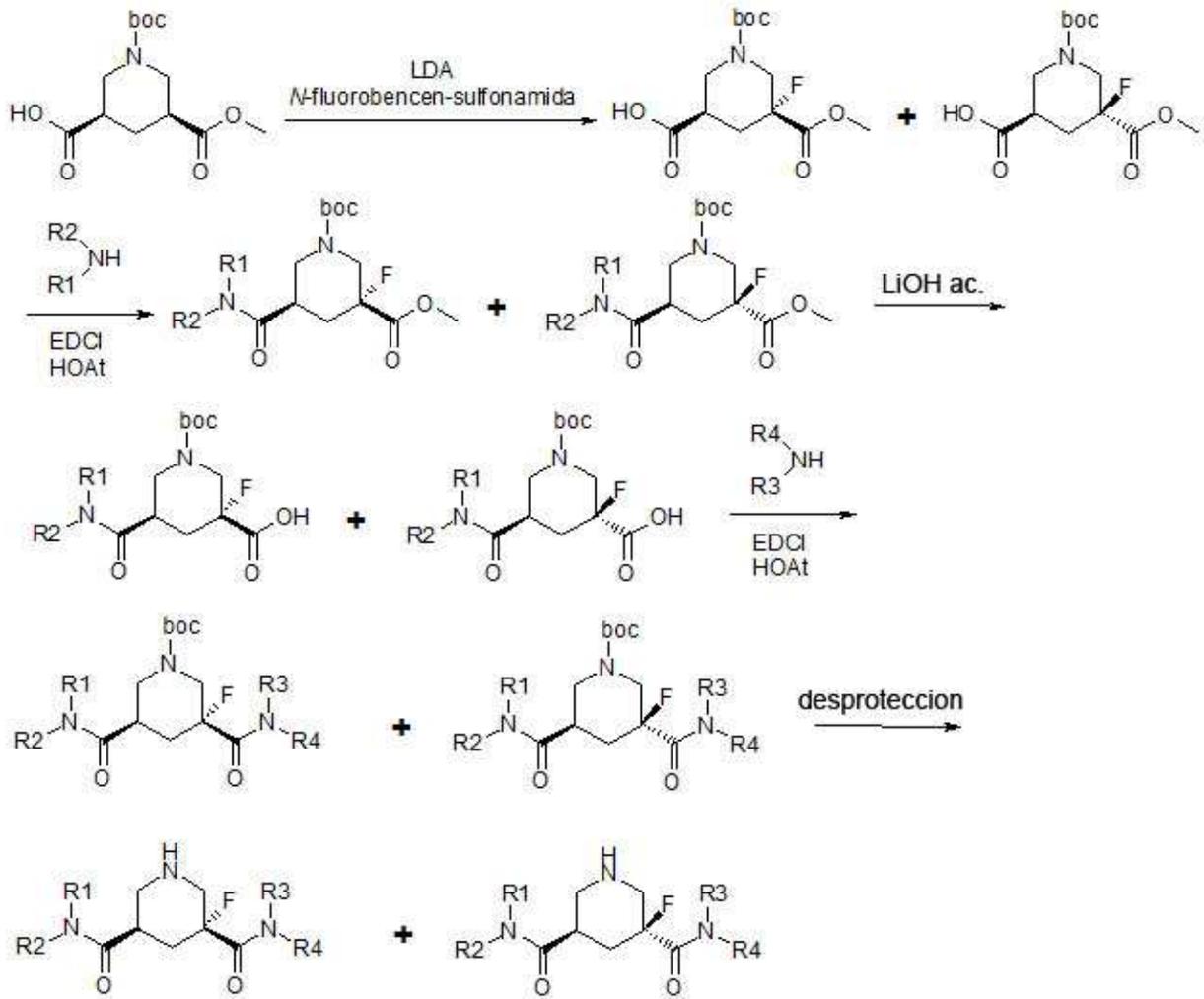
Esquema 5 (para el andamiaje-trans-racémico)



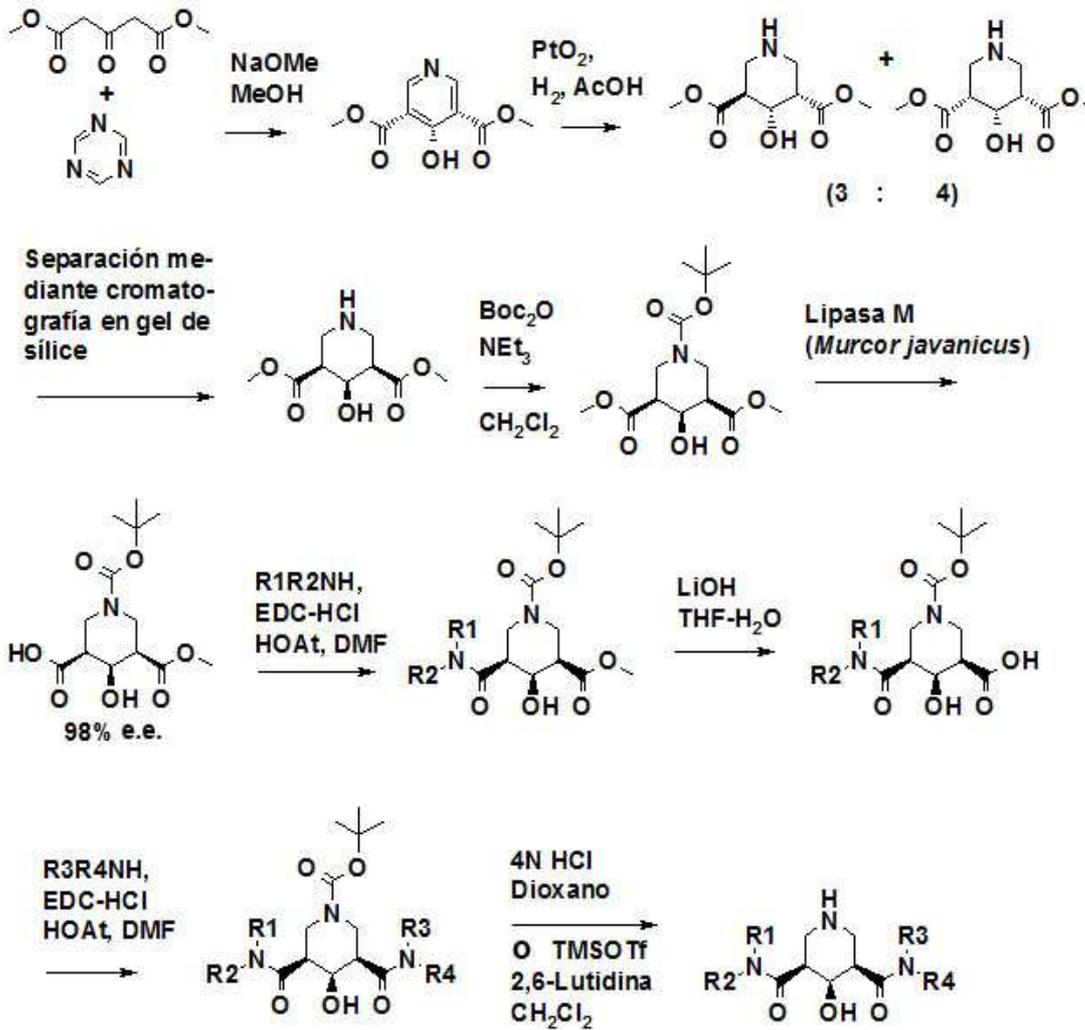
Esquema 6 (para los análogos de trans-3-metileno)



Esquema 7 (para los análogos de 5-fluoro)



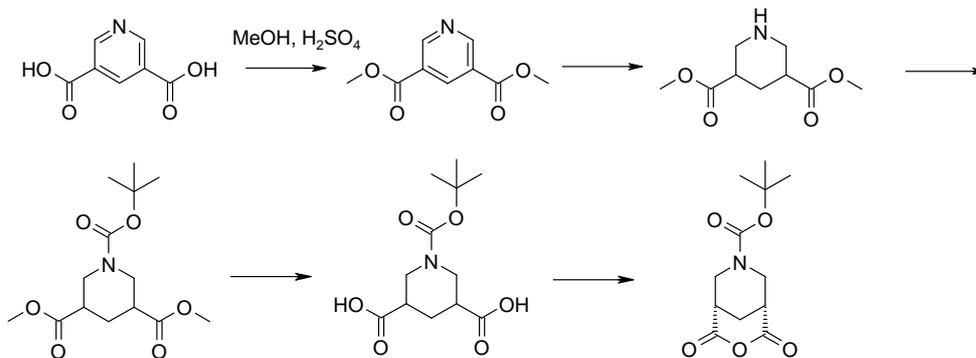
Esquema 8 (para los análogos de 4-hidroxilo)



5 El material de partida se prepara de la siguiente manera:

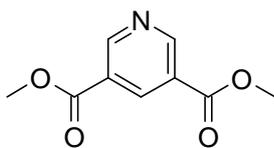
La preparación del anhidrido cíclico se muestra como el producto intermedio en los Esquemas 1, 2 y 3 y el material de partida de dimetil-éster del ácido piperidin-3,5-dicarboxílico para el andamiaje-trans en el Esquema 4.

10 Esquema 9



A. Dimetil-éster del ácido piridin-3,5-dicarboxílico

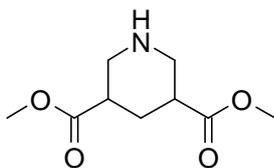
15



5 El ácido 3,5-piridin-dicarboxílico (1,5 g, 63 mmol) y H_2SO_4 concentrado (0,9 mL) en MeOH (15 mL), se calientan en un horno de microondas a 120°C durante 2 h. El disolvente se evapora para dar un residuo, que se divide entre acetato de etilo y NaHCO_3 acuoso saturado. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora, para dar un sólido amarillo claro.

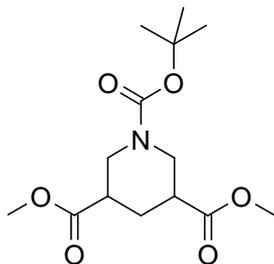
EM (CL-EM): 196 $[\text{M}+\text{H}]^+$ CCF, Rf (acetato de etilo/hexano, 1:1) = 0,56.

10 B. Dimetil-éster del ácido piperidin-3,5-dicarboxílico



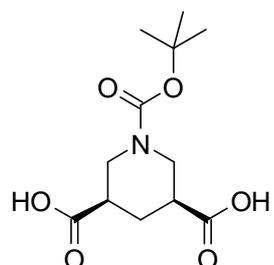
15 El dimetil-éster del ácido piridin-3,5-dicarboxílico (5,3 g, 27 mmol) y Rh/PtO₂ (0,5 g) en MeOH (200 mL), se agitan bajo hidrógeno durante la noche. La mezcla resultante se filtra y los disolventes se evaporan para dejar un aceite marrón. EM (CL-EM): 202 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

C: 3,5-dimetil-éster de 1-terc-butil-éster del ácido piperidin-1,3,5-tricarboxílico



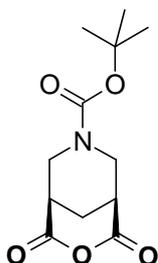
20 Una disolución de dimetil-éster del ácido piperidin-3,5-dicarboxílico (5,4 g, 26,8 mmol) en CH_2Cl_2 (55 mL) se trata con Boc₂O (6,4 g, 29,5 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se extingue con HCl acuoso 0,1N y la fase orgánica se lava con HCl acuoso 0,1N. Las fases acuosas combinadas se extraen 2 veces con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9/1) antes de que las fases orgánicas combinadas se sequen sobre Na_2SO_4 , se filtren y se evaporen. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. EM (CL-EM): 302 $[\text{M}+\text{H}]^+$. CCF, Rf ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) = 0,5.

30 D: 1-terc-butil-éster del ácido piperidin-1,3,5-tricarboxílico



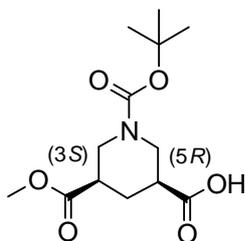
35 A una disolución de 3,5-dimetil-éster de 1-terc-butil-éster del ácido piperidin-1,3,5-tricarboxílico (6,8 g, 22,5 mmol) en MeOH/agua (4:1, 120 mL), se le agrega K_2CO_3 (9,4 g, 68 mmol). La reacción se agita a reflujo durante la noche. El MeOH se evapora y el residuo se extrae con dicloro-metano y HCl acuoso 1N. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora, para dar un sólido amarillo claro. EM (CL-EM): 274 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

E: Terc-butil-éster del ácido 2,4-dioxo-3-oxa-7-aza-biciclo[3.3.1]-nonan-7-carboxílico



5 Una suspensión de 1-terc-butil-éster del ácido piperidin-1,3,5-tricarboxílico (1 g, 3,6 mmol) en anhídrido acético (20 mL), se calienta a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se evapora tres veces con tolueno antes de secarse bajo un alto vacío a TA durante la noche, para dar un sólido amarillo. EM (CL-EM): 278 [M+Na]⁺.

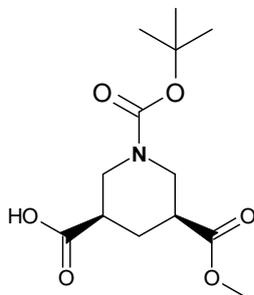
10 (3S, 5R)-material de partida-F



15 A la disolución del material de partida-E (401,5 miligramos, 1,57 mmol, XXIII) y el (DHQD)₂AQN comercialmente disponible (423,6 miligramos, 0,47 mmol, pureza del 95%)^a disueltos en Et₂O (60 mL) y THF (20 mL) bajo N₂, se le agrega MeOH (0,64 mL, 15,67 mmol) a -40°C. Después de agitar a esa temperatura durante 24 h, se agrega ácido cítrico acuoso saturado. La mezcla de reacción se extrae con EA. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se somete a cromatografía en gel de sílice, para dar el (3S,5R)-material de partida-F en un exceso enantiomérico del 98%. Material blanco amorfo. ES-EM: M+H-tBu =232; HPLC: *c*t_{Ret} =2,73 minutos. HPLC quiral (columna: CHIRALPAK AD-H (0,46 cm X 25 cm), eluyente: hexano / i-PrOH = 95 / 5, velocidad de flujo: 0,5 mL / minuto, detección: UV 210 nm, temperatura: TA) *t*_R = 33,25 minutos para el (3R,5S)-material de partida-F, 35,56 minutos para el (3S, 5R)-material de partida-F.

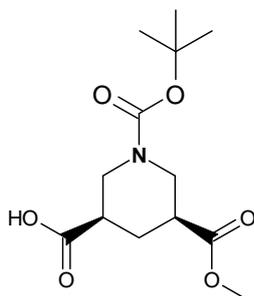
25 ^a Chen, Y.; Tian, S-K.; Deng, Li. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122,9542-9543.

(3R,5S)-material de partida-F



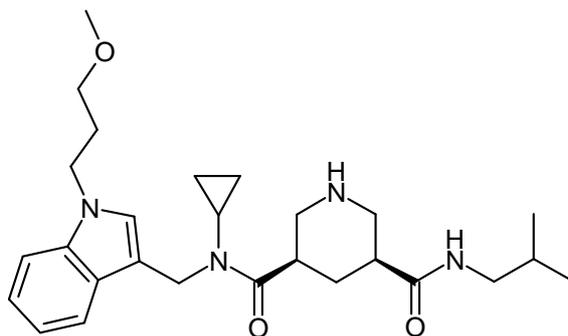
30 A una disolución del (3R, 5S)-material de partida-F (exceso enantiomérico del 72%) (4,2 g, 14,6 mmol) en EtOH caliente (20 mL), se le agrega (R)-1-feniletíl-amina (1,79 g, 14,76 mmol) a 70°C. La disolución se enfría a TA y se deja reposar durante 1 h, lo cual da como resultado la precipitación de una sal. La sal se recolecta mediante filtración. Después de repetir el mismo procedimiento de recristalización tres veces, la sal resultante se disolvió en agua, se acidificó con HCl acuoso 1M y se extrajo cinco veces con éter. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan con MgSO₄. La concentración bajo presión reducida da el (3R,5S)-material de partida-F: cristal incoloro; ES-EM: M+H = 288: *b*t_{Ret} = 2,67 minutos. HPLC quiral: AD-H, 5% de i-PrOH/Hexano, velocidad de flujo de 0,5 mL/minuto, 210 nm, *t*_{Ret} = 33 (mayor), 36 (menor).

(3R, 5S)-material de partida-F (exceso enantiomérico del 72%)



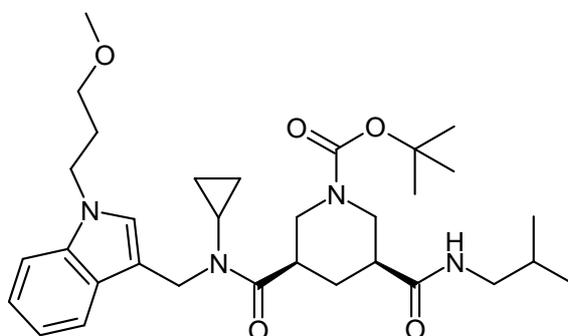
5 A una disolución del material de partida-E (200 miligramos, 0,78 mmol) en THF (10 mL) y éter (30 mL), se le agregan (DHQ)2AQN (67 miligramos, 0,08 mmol) y MeOH (0,32 mL) a 0°C bajo N₂. La mezcla resultante se agita durante 5 h a 0°C. Después de agregar HCl acuoso 1M, la mezcla se extrae con EtOAc, las fases orgánicas se lavan con salmuera y se secan con MgSO₄. La concentración bajo presión reducida y la cromatografía ultrarrápida en gel de sílice dan el (3R,5S)-material de partida-F: ES-EM: M+H = 288: $c_{t_{Ret}} = 2,67$ minutos. HPLC quiral: exceso enantiomérico del 72%, AD-H, 5% de i-PrOH/Hexano, velocidad de flujo de 0,5 mL/ minuto, 210 nm, $t_{Ret} = 33$ (mayor), 36 (menor).

Ejemplo de referencia 1



20 A una disolución del producto intermedio 1.1 (1 equivalente) en DCM se le agregan 2,6-lutidina (3 equivalentes) y TMSOTf (3 equivalentes) a TA y se agita durante 30 minutos. Después de agregar una gota de MeOH y AcOH, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y se purifica con RP-HPLC para dar el Ejemplo 1: ES-EM: M+H = 469: $c_{t_{Ret}} = 2,75$ minutos.

Producto intermedio 1.1



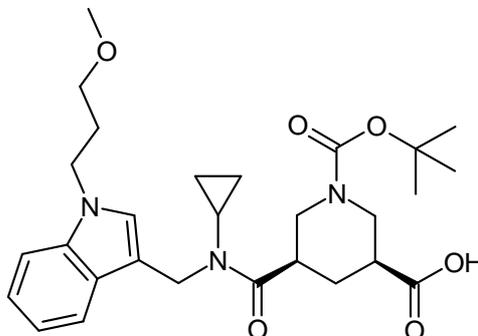
25 A una disolución del producto intermedio 1.2 (50 miligramos, 0,10 mmol) en DMF (1 mL) se le agregan EDCI•HCl (29 miligramos, 0,15 mmol), HOAt (4 miligramos, 0,03 mmol) e isobutil-amina (7,8 miligramos, 0,11 mmol) a TA. Después de agitar durante 7 h a TA, la mezcla de reacción se extingue con H₂O (10 mL) y se extrae con EtOAc/Et₂O dos veces (aproximadamente 1:1, 40 mL). La capa orgánica se lava sucesivamente con KHSO₄ acuoso al 5% (dos veces), NaHCO₃ acuoso al 5%, H₂O y salmuera, luego se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida,

30

para proporcionar el producto intermedio 1.1 como un material blanco amorfo; ES-EM: M = 569; HPLC: t_{Ret} = 3,95 minutos.

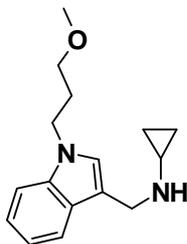
Producto intermedio 1.2

5



10 A una disolución de material de partida-E (511 miligramos, 2 mmol) en THF, se le agregan Et₃N y el producto intermedio 1.3 (516 miligramos, 2 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 1 h a 60 °C, la mezcla de reacción se extingue con NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y agua (30 mL) y se lava con Et₂O (dos veces). A la capa acuosa se le agrega entonces KHSO₄ acuoso al 5% (10 mL) y se extrae con EtOAc (dos veces). La capa orgánica combinada se lava con H₂O y salmuera, luego se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida, para proporcionar el producto intermedio 1.2 como un material blanco amorfo; ES-EM: M= 514; HPLC: t_{Ret} = 3,65 minutos.

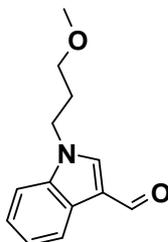
15 Producto intermedio 1.3



20 Una mezcla del producto intermedio 1.4 (780 miligramos, 3,6 mmol), ciclo-propil-amina (410 miligramos, 7,2 mmol), AcOH (0,5 mL) y NaBH(OAc)₃ (1,1 g, 5,4 mmol) en DCM (3 mL) y MeOH (1 mL) se agita bajo N₂ a 0 °C. Después de agitar a TA durante 1 h, la mezcla de reacción se extingue con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrae con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavan con H₂O, salmuera y se secan (Na₂SO₄). La concentración bajo presión reducida y la cromatografía ultrarrápida en gel de sílice dan el producto intermedio 1.3 como un aceite amarillo; ES-EM: [M+H]⁺ = 202; HPLC: t_{Ret} = 2,67 minutos.

25

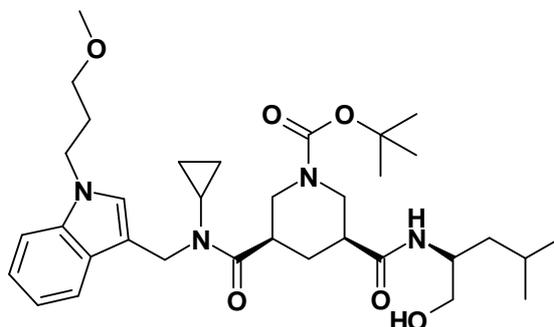
Producto intermedio 1.4



30 A una mezcla de indol-3-carboxaldehído (1,0 g, 6,9 mmol), 3-metoxi-propil-éster del ácido toluen-4-sulfónico (2,1 g, 9,0 mmol) y KI (1,1 g, 7,0 mmol) en DMF (15 mL), se le agrega NaH (320 miligramos, 7,5 mmol) bajo N₂ a 0 °C. Después de agitar a 50 °C durante 4 h, la mezcla de reacción se complementa con H₂O y se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con H₂O, salmuera y se secan (Na₂SO₄). La concentración bajo presión reducida y la cromatografía ultrarrápida en gel de sílice dan el producto intermedio 1.4 como un aceite incoloro; ES-EM: [M+H]⁺ = 218, HPLC: t_{Ret} = 3,18 minutos.

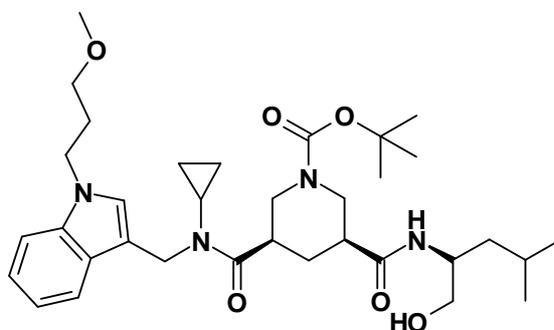
35

Ejemplo de referencia 13



- 5 El Ejemplo 13 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 13.1 de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: M+H = 513; $t_{Ret} = 2,83$ minutos.

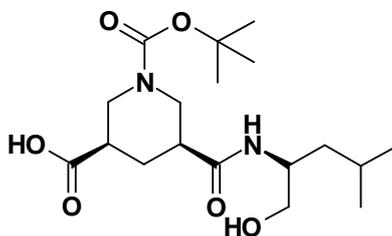
Producto intermedio 13.1



10

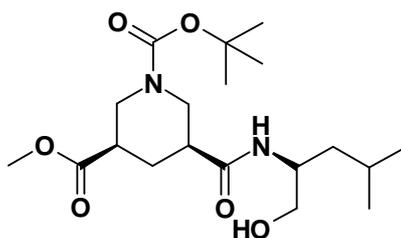
- 15 A una disolución del producto intermedio 13.2 (240 miligramos, 0,64 mmol) en DMF (1,5 mL) se le agregan EDCI•HCl (184 miligramos, 0,96 mmol), HOAt (26 miligramos, 0,2 mmol) y el producto intermedio 1.3 (248 miligramos, 0,96 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2,5 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extingue con H₂O (10 mL) y se extrae con EtOAc/Et₂O dos veces (aproximadamente 1:1, 40 mL). La capa orgánica se lava sucesivamente con KHSO₄ acuoso al 5% (dos veces), NaHCO₃ acuoso al 5%, H₂O y salmuera, luego se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el producto intermedio 13.1 como un material blanco amorfo; ES-EM: [M+H]⁺ = 613; HPLC: $t_{Ret} = 3,76$ minutos.

20 Producto intermedio 13.2



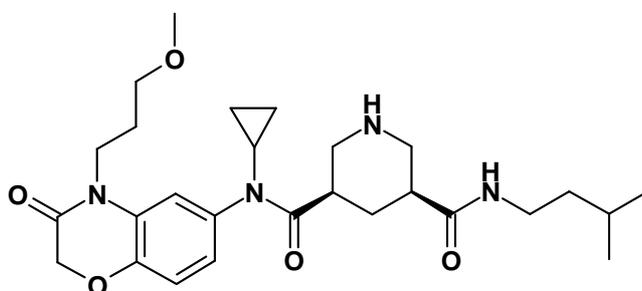
- 25 A una disolución del producto intermedio 13.3 (250 miligramos, 0,65 mmol) en THF (5 mL) se le agregan H₂O (2,5 mL) y LiOH•H₂O (55 miligramos, 1,3 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 3 h a 0°C, la mezcla de reacción se extingue con KHSO₄ acuoso al 5% (5 mL) y se extrae con EtOAc (20 mL). La capa orgánica se lava sucesivamente con H₂O y salmuera, luego se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida, para proporcionar el producto intermedio 13.2 como un material blanco amorfo; ES-EM: [M]⁺ = 372; HPLC: $t_{Ret} = 2,50$ minutos.

30 Producto intermedio 13.3



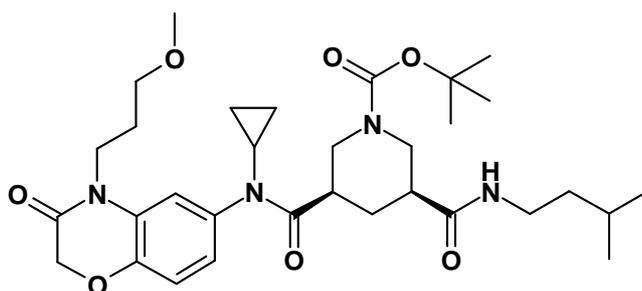
A una disolución del (3S,5R)-material de partida-F (200 miligramos, 0,70 mmol) en DMF (1 mL) se le agregan EDCI•HCl (200 miligramos, 1,04 mmol), HOAt (29 miligramos, 0,21 mmol) y S-(+)-leucinol (122 miligramos, 1,04 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extingue con H₂O (10 mL) y se extrae con EtOAc/Et₂O dos veces (aproximadamente 1:1, 20 mL). La capa orgánica se lava sucesivamente con KHSO₄ acuoso al 5% (dos veces), NaHCO₃ acuoso al 5%, H₂O y salmuera, luego se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida, para proporcionar el producto intermedio 13.3 como un material blanco amorfo; ES-EM: [M]⁺ = 387; HPLC: *c*t_{Ret} = 2,93 minutos.

Ejemplo de referencia 19



El Ejemplo 19 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 19.1 de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 1. De una manera alternativa, la desprotección del producto intermedio 19.1 se lleva a cabo mediante su tratamiento con HCl 4N seguido de concentración: ES-EM: M+H = 500: *c*t_{Ret} = 2,60 minutos.

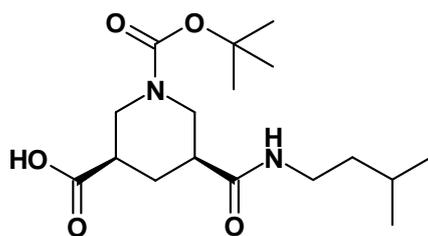
Producto intermedio 19.1



A una disolución del producto intermedio 19.2 (90 miligramos, 0,26 mmol) en THF (2 mL) se le agregan Et₃N (29 miligramos, 0,29 mmol) y cloroformato de isobutilo (43 miligramos, 0,31 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 1 h a 0°C, el precipitado blanco se filtra a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentra bajo presión reducida.

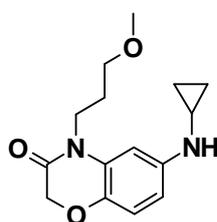
A una disolución del residuo en THF (2 mL) se le agregan el producto intermedio 19.3 (108 miligramos, 0,39 mmol) y MgBr₂ OEt₂ (100 miligramos, 0,39 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 días a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extingue con H₂O (10 mL) y se extrae con EtOAc/Et₂O dos veces (aproximadamente 1:1, 40 mL). La capa orgánica se lava sucesivamente con KHSO₄ acuoso al 5% (dos veces), NaHCO₃ acuoso al 5%, H₂O y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida. La purificación mediante RP-HPLC proporciona el producto intermedio 19.1 como un material blanco amorfo; ES-EM: [M+H]⁺ = 601; HPLC: *A*t_{Ret} = 3,60 minutos.

Producto intermedio 19.2



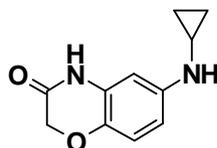
5 El producto intermedio 19.2 se sintetiza mediante la abertura de anillo del material de partida-E (70 miligramos, 0,27 mmol) con isoamil-amina (36 miligramos, 0,41 mmol) de una manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.2. Material blanco amorfo; ES-EM: $[M]^+ = 342$; HPLC: $t_{Ret} = 3,02$ minutos.

Producto intermedio 19.3



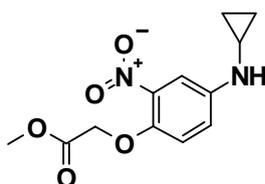
10 A una suspensión del producto intermedio 19.4 (5 g, 24,5 mmol), 3-metoxi-propil-éster del ácido toluen-4-sulfónico (7,18 g, 29,4 mmol) y KI (816 miligramos, 4,9 mmol) en DMF (125 mL), se le agregan NaH (60% en aceite, 1,18 g, 29,4 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agita a 60°C durante 3 h. Después de agregar agua, la mezcla de reacción se extrae con EtOAc, la capa orgánica se lava con agua, salmuera y se secan ($MgSO_4$). La concentración bajo presión reducida y la cromatografía ultrarrápida en gel de sílice da el producto intermedio 19.3: Cristal amarillo; ES-EM: $M+H = 277$; $t_{Ret} = 2,60$ minutos.

Producto intermedio 19.4



20 A una suspensión de Fe (5,24 g, 93,9 mmol) en HCl acuoso 6M (15,65 mL), se le agrega el producto intermedio 19.5 (5 g, 18,8 mmol) en EtOH (100 mL) a TA. La mezcla de reacción se agita a 60°C durante 3 h. Después de agregar NaOH acuoso 1M (94 mL), la mezcla de reacción se filtra sobre un lecho de Celite. La torta del Celite se lava con EtOH. La concentración bajo presión reducida da el producto intermedio 19.4: polvo blanco; ES-EM: $M+H = 205$; $t_{Ret} = 1,95$ minutos.

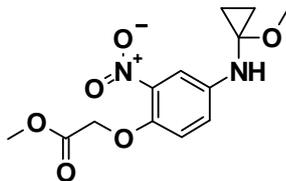
Producto intermedio 19.5



30 A una suspensión de $NaBH_4$ (7,47 g, 197 mmol) en THF (290 mL) se le agregan $BF_3 \cdot Et_2O$ (28 g, 197 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agita durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le agrega una disolución del producto intermedio 19.6 (39 g, 131,6 mmol) en THF (290 mL). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 2 h. La mezcla se vierte en agua con hielo y se extrae con EtOAc, se lava con salmuera y se seca ($MgSO_4$). La concentración bajo presión reducida y la cromatografía ultrarrápida en gel de sílice dan el producto intermedio 19.5: Cristal amarillo; ES-EM: $M+H = 267$; $t_{Ret} = 3,52$ minutos.

35

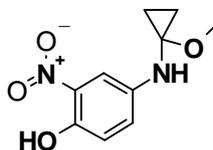
Producto intermedio 19.6



- 5 A una disolución del producto intermedio 19.7 (11 g, 49,1 mmol) y bromo-acetato de metilo (11,3 g, 73,7 mmol) en acetonitrilo (132 mL) se le agrega carbonato de potasio (11,5 g, 83,5 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agita durante la noche. Después de agregar agua, la mezcla de reacción se extrae con EtOAc, se lava con salmuera y se seca (MgSO₄). La concentración bajo presión reducida y la cromatografía ultrarrápida en gel de sílice dan el producto intermedio 19.6: aceite color naranja; ES-EM: M+H = 297: t_{Ret} = 3,37 minutos.

10

Producto intermedio 19.7



- 15 A una disolución de 4-amino-2-nitro-fenol (20 g, 116 mmol) en MeOH (160 mL) se le agregan AcOH (40 mL) y [(1-etoxi-ciclo-propil)-oxi]-trimetil-silano (22,1 g, 127 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agita bajo reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se lava con K₂CO₃ acuoso al 2%, salmuera y se seca (MgSO₄). La concentración bajo presión reducida da el producto intermedio 19.7: cristal rojo; ES-EM: M+H = 225: t_{Ret} = 3,38 minutos.

20

Síntesis alternativa del producto intermedio 19.3

El producto intermedio 19.3 se sintetiza mediante el siguiente procedimiento alternativo:

- 25 A 0 °C, una disolución de 2-amino-4-nitro-fenol (6,24 g, 40,5 mmol) en DMF (62 mL), se trata con K₂CO₃ (8,44 g, 61,1 mmol) y cloruro de cloro-acetilo (X. Huang, C. Chan, Synthesis 1984, 31, 851.) (3,5 mL, 44,0 mmol), se agita a la misma temperatura durante 40 minutos, se calienta a 60 °C y se agita durante 23 h, se enfría a 0 °C y se trata con KI (1,32 g, 7,95 mmol) y una disolución de 1-metoxi-3-(p-toluen-sulfoniloxi)-propano (12,1 g, 49,5 mmol) en DMF (24 mL). Después de agregar 60% de NaH (2,00 g, 50,0 mmol) durante 10 minutos, la mezcla se agita a 0 °C durante 1 h, se calienta a 60 °C, se agita durante 24 h y se trata con H₂O (650 mL). Después de la extracción de la mezcla con EtOAc (3 x 80 mL) y Et₂O (3 x 80 mL), la capa orgánica combinada se lava con H₂O (2 x 50 mL), se seca (Na₂SO₄) y se evapora. Una cromatografía ultrarrápida con SiO₂ (300 g, hexano/EtOAc 5:4) da la 4-(3-metoxi-propil)-6-nitro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona como un sólido amarillo.

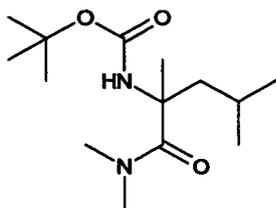
30

- 35 A temperatura ambiente, una disolución etanólica (1100 mL) de 4-(3-metoxi-propil)-6-nitro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (91,0 g, 0,34 moles) se trata con HCl 6N (170 mL, 1,02 moles de HCl) y Fe en polvo (57,0 g, 1,02 moles), se calienta a 70 °C, se agita durante 15 h, se enfría a 0 °C, se trata con NaOH 6N (250 mL) y se filtra sobre un lecho de Celite. El filtrado se diluye con CH₂Cl₂ (1000 mL) y la capa acuosa se separa. La capa orgánica se lava con salmuera (2 x 300 mL), se seca (Na₂SO₄) y se evapora, para dar la 6-amino-4-(3-metoxi-propil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona como un sólido marrón claro.

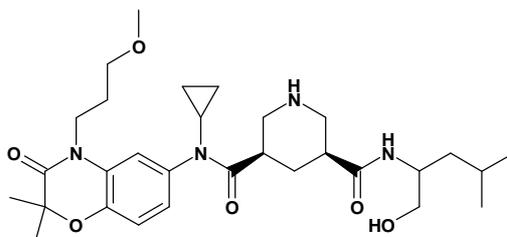
40

- A temperatura ambiente, una disolución metanólica (20 mL) de 6-amino-4-(3-metoxi-propil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (2,49 g, 10,5 mmol), se trata con AcOH (5,0 mL) y [(1-etoxi-ciclo-propil)-oxi]-trimetil-silano (2,1 mL, 10,5 mmol), se agita a 70 °C bajo reflujo durante 1,5 h a la misma temperatura; a esta mezcla se le agrega gota a gota una disolución metanólica (3,7 mL) de NaBH₃CN (0,73 g, 11,6 mmol) durante 5 minutos y la mezcla resultante se agita a 70 °C bajo reflujo durante 2 h y se evapora. Después de la co-evaporación con PhMe por varias veces hasta que desapareció el olor del AcOH, el residuo se disuelve en EtOAc (200 mL) y la disolución se lava con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (40 mL) y salmuera (40 mL), se seca (Na₂SO₄) y se evapora. Una cromatografía ultrarrápida con SiO₂ (100 g, CH₂Cl₂/EtOAc 1:1) da el producto intermedio 19.3 como un sólido blanco.

50



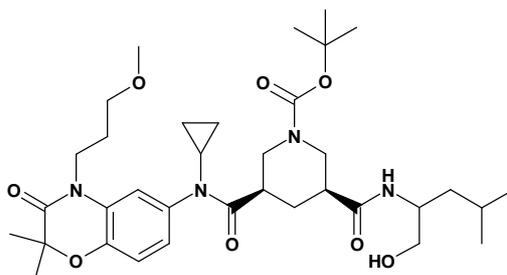
Ejemplo de referencia 87



5

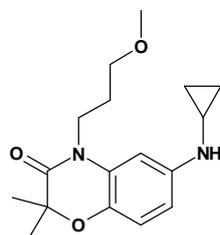
El Ejemplo 87 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 87.1 de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: M+H = 559: $ct_{Ret} = 2,57, 2,73$ minutos.

10 Producto intermedio 87.1



15 El producto intermedio 87.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 33.2 (41 mg, 0,11 mmol) y el producto intermedio 87.2 (28 mg, 0,09 mmol) de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 19.1: ES-EM: M+H = 559: $ct_{Ret} = 2,57, 2,73$ minutos.

Producto intermedio 87.2

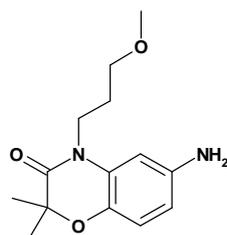


20

25 A temperatura ambiente, una disolución metanólica (3,2 mL) del producto intermedio 87.3 (400 mg, 1,5 mmol) se trata con AcOH (0,8 mL) y [(1-etoxi-ciclo-propil)-oxi]-trimetil-silano (0,58 mL, 2,66 mmol), se agita a 70°C bajo reflujo durante 1,5 h a la misma temperatura; a esta mezcla se le agrega gota a gota una disolución metanólica (3 mL) de NaBH₃CN (0,17 g, 2,7 mmol) durante 5 minutos y la mezcla resultante se agita a 70°C bajo reflujo durante 2 h y se evapora. Después de la co-evaporación con PhMe varias veces hasta que desaparece el olor del AcOH, el residuo se disuelve en EtOAc y la disolución se lava con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera y se seca (MgSO₄); la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y se purifica con cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto intermedio 87.2: ES-EM: M+H = 305: $bt_{Ret} = 1,66$ minutos.

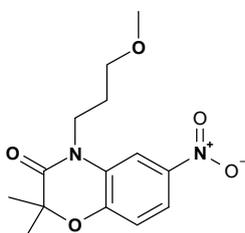
30

Producto intermedio 87.3



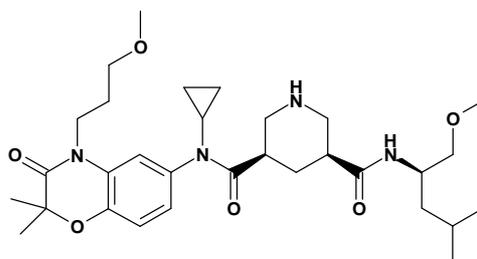
5 A una disolución del producto intermedio 87.4 (500 mg, 1,7 mmol) en EtOH (2 mL) se le agregan NH_4Cl (182 mg, 3,4 mmol), agua (2 mL) y Zn (555 mg, 8,5 mmol). La mezcla se agita a 80°C durante 1 h. Después de la filtración sobre un lecho de Celite, la disolución se diluye con EtOAc, se lava con NaHCO_3 acuoso saturado, salmuera y se seca (MgSO_4). La concentración bajo presión reducida da el producto intermedio 87.3: ES-EM: M+H = 265; $t_{\text{Ret}} = 1,32$ minutos.

10 Producto intermedio 87.4



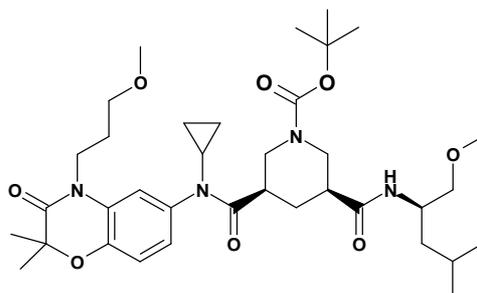
15 El producto intermedio 87.4 se sintetiza mediante la alquilación de la 2,2-dimetil-6-nitro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (835 mg, 3,76 mmol, Bioorganic & Medicinal Chemistry 2002, 10, 2663-2669) de una manera análoga a la preparación del producto intermedio 19.3. Cristal amarillo; ES-EM: M+H = 295; HPLC: $t_{\text{Ret}} = 1,89$ minutos.

20 **Ejemplo de referencia 148**



25 El Ejemplo 148 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 148.1 de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 587; $t_{\text{Ret}} = 3,05$ minutos.

Producto intermedio 148.1

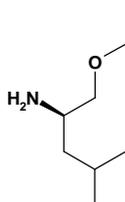


30 El producto intermedio 148.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,178

mmol) con el clorhidrato del producto intermedio 148.2 (44 mg, 0,24 mmol) de una manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: Material blanco amorfo, ES-EM: M+H = 687: $c t_{Ret} = 4,22$ minutos.

Producto intermedio 148.2

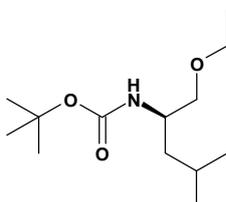
5



El producto intermedio 148.2 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 148.3 de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 146: $b t_{Ret} = 1,32$ min.

10

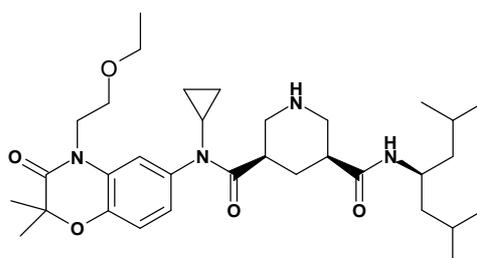
Producto intermedio 148.3



15 A una disolución de Boc-D-Leucinol (277,9 mg, 1,278 mmol) en THF (5 mL) bajo N_2 a $0^\circ C$, se le agrega NaH (80,3 mg al 60% en peso en aceite mineral, 2,00 mmol). Después de agitar a la misma temperatura durante unos minutos, se agrega EtI (0,122 mL, 1,53 mmol). La disolución resultante se agita a TA durante 2 h. La reacción se extingue con H_2O y la mezcla se extrae con EtOAc y se seca sobre Na_2SO_4 . La concentración bajo presión reducida da el producto bruto. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto intermedio 148.3 (55,3 mg): ES-EM: M+H-Boc = 146: $b t_{Ret} = 2,11$ minutos.

20

Ejemplo de referencia 150

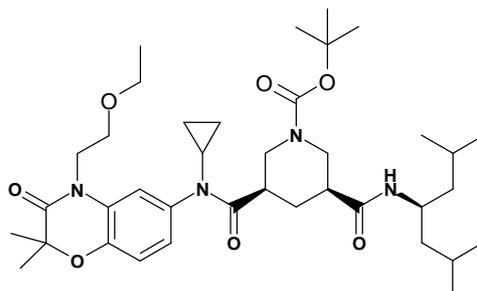


25

El Ejemplo 150 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 150.1 de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 585: $b t_{Ret} = 1,91$ minutos.

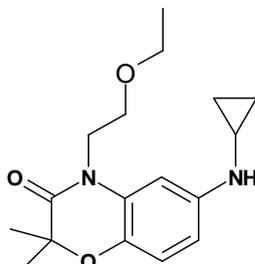
Producto intermedio 150.1

30



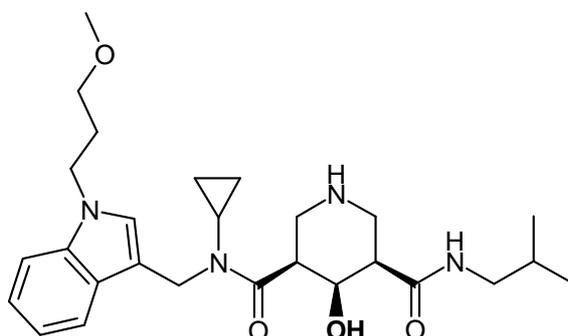
El producto intermedio 150.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 104.2 (200 mg, 0,502 mmol) y el producto intermedio 150.2 (168 mg, 0,552 mmol) de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 19,1: ES-EM: M+H = 685: $t_{Ret} = 4,68$ minutos.

5 Producto intermedio 150.2



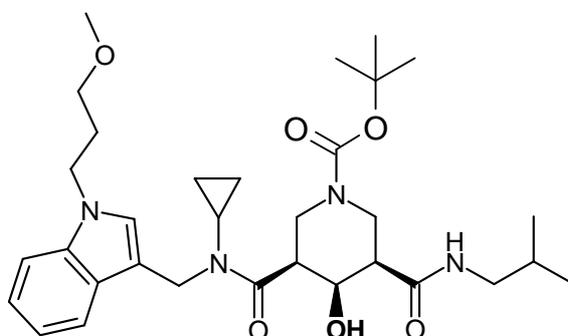
10 A una suspensión de hidruro de sodio (56,8 mg, 2,37 mmol) en DMF (10,0 mL) se le agrega 6-ciclopropil-amino-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (500 mg, 2,15 mmol) en DMF (5,0 mL) a 0°C. Después de agitar durante 15 minutos a la misma temperatura, se agregan 2-bromo-etil-etil-éter (362 mg, 2,37 mmol) y yoduro de potasio (5,0 mg, 0,03 mmol). La mezcla se agita durante 2 h a 50°C y se agrega H₂O. La mezcla resultante se extrae con EtOAc y la capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto intermedio 150.2: ES-EM: M+H = 305: $t_{Ret} = 1,74$ minutos.

15 **Ejemplo 362**



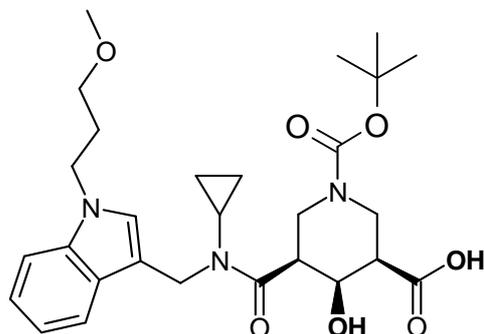
20 El Ejemplo 362 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 362.1 de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 1. ES-EM: M+H = 499: $t_{Ret} = 1,79$ minutos.

25 Producto intermedio 362.1



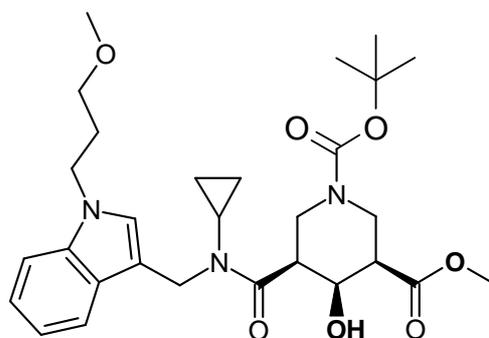
30 El producto intermedio 362.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 362.2 (108 mg, 0,204 mmol) con isoamil-amina (19,6 mg, 0,225 mmol) de una manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.1. ES-EM: M+H = 599: $t_{Ret} = 2,16$ minutos.

Producto intermedio 362.2



- 5 El producto intermedio 362.2 se sintetiza mediante la hidrólisis del producto intermedio 362.3 (136 mg, 0,25 mmol) de una manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.2. ES-EM: M+H = 530: t_{Ret} = 1,93 minutos.

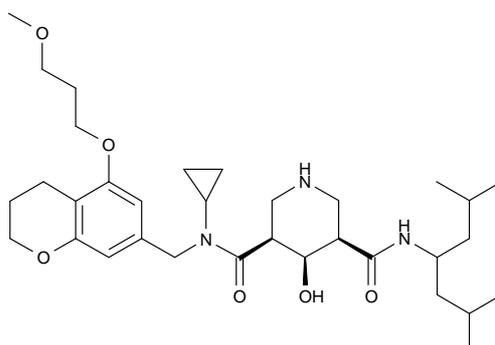
Producto intermedio 362.3



- 10 El producto intermedio 362.3 se sintetiza mediante la condensación del 3-metil-éster de 1-terc-butil-éster del ácido (3R,4R,5S)-4-hidroxi-piperidin-1,3,5-tricarboxílico (X. Liang, A. Lohse, M. Bols J. Org. Chem. 2000, 65, 7432) (100 mg, 0,33 mmol) con el producto intermedio 1.3 (94 mg, 0,363 mmol) de una manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.3. ES-EM: M+H = 544: t_{Ret} = 2,07 minutos.

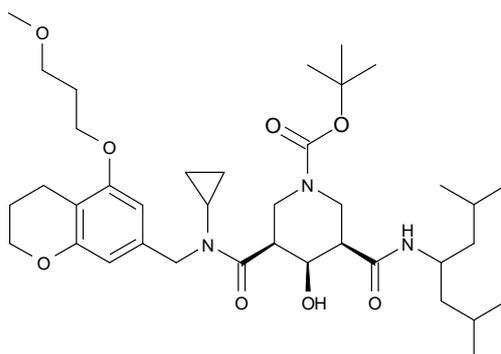
15

Ejemplo 363



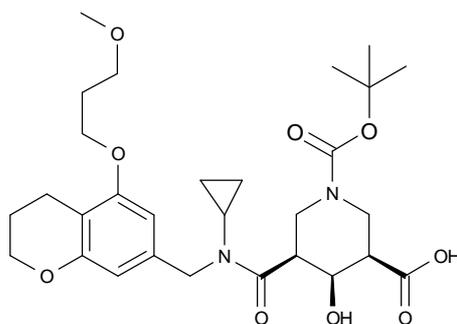
- 20 El Ejemplo 363 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 363.1 de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 588: t_{Ret} = 3,48 minutos.

Producto intermedio 363.1



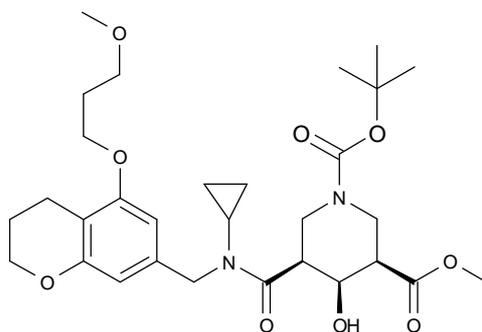
5 A una disolución del producto intermedio 363.2 (170 mg, 0,3 mmol) y 1-isobutil-3-metil-butil-amina (65 mg, 0,36 mmol) en DMF (2 mL), se le agregan EDCI.HCl (86 mg, 0,45 mmol) y HOAt (61 mg, 0,45 mmol) a 0°C y entonces la mezcla se agita a temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla de reacción se extingue con H₂O y se extrae con EtOAc. La fase orgánica combinada se lava sucesivamente con H₂O, luego se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto intermedio 363.1. ES-EM: [M+H]⁺ = 688; HPLC: *c*t_{Ret} = 5,18 minutos.

10 Producto intermedio 363.2



15 El producto intermedio 363.2 se sintetiza mediante la hidrólisis del producto intermedio 363.3 de una manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.2: ES-EM: [M+H]⁺ = 3,65; HPLC: *c*t_{Ret} = 563 minutos.

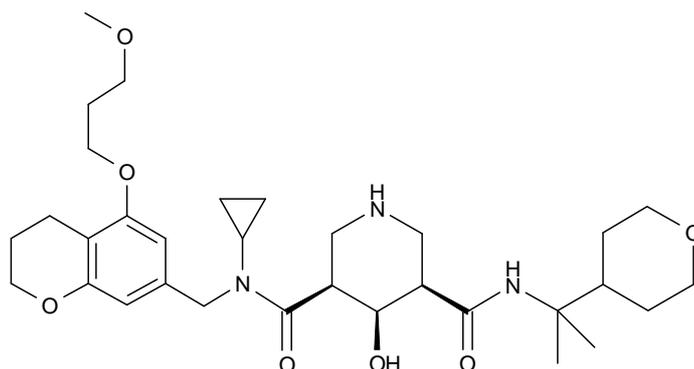
Producto intermedio 363.3



20 El producto intermedio 363.3 se sintetiza mediante la condensación del 3-metil-éster de 1-terc-butil-éster del ácido (3R,4R,5S)-4-hidroxi-piperidin-1,3,5-tricarboxílico (X. Liang, A. Lohse, M. Bols J. Org. Chem. 2000, 65, 7432) (91 mg, 0,3 mmol) y ciclopropil-[5-(3-metoxi-propoxi)-croman-7-ilmetil]-amina (96 mg, 0,33 mmol), de una manera análoga a la preparación del producto intermedio 363.1. Material blanco amorfo; ES-EM: [M+H]⁺ = 577; HPLC: *c*t_{Ret} = 4,12 minutos.

25

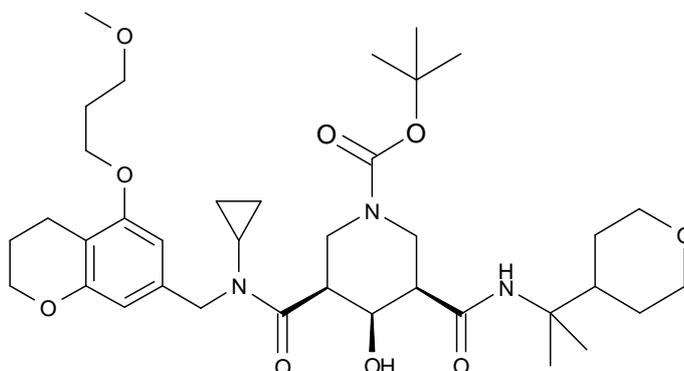
Ejemplo 364



El Ejemplo 364 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 364.1 de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 19 ES-EM: M+H = 588: t_{Ret} = 2,99 minutos.

5

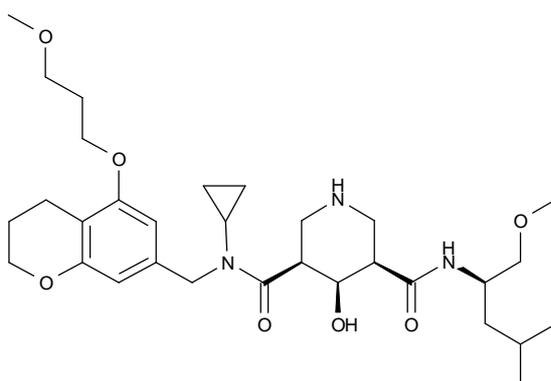
Producto intermedio 364.1



10 El producto intermedio 364.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 363.2 (38 mg, 0,21 mmol) y 1-metil-1-(tetrahidro-piran-4-il)-etil-amina (38 mg, 0,21 mmol), de una manera análoga a la preparación del producto intermedio 363.3: ES-EM: $[M+H]^+$ = 688; HPLC: t_{Ret} = 4,24 minutos.

15 **Ejemplo 365**

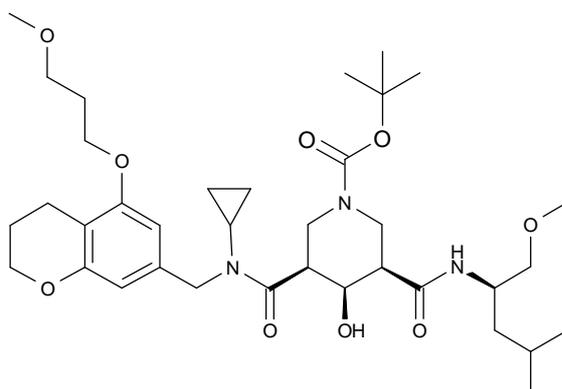
15



El Ejemplo 365 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 365.1 de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 590: t_{Ret} = 3,35 minutos.

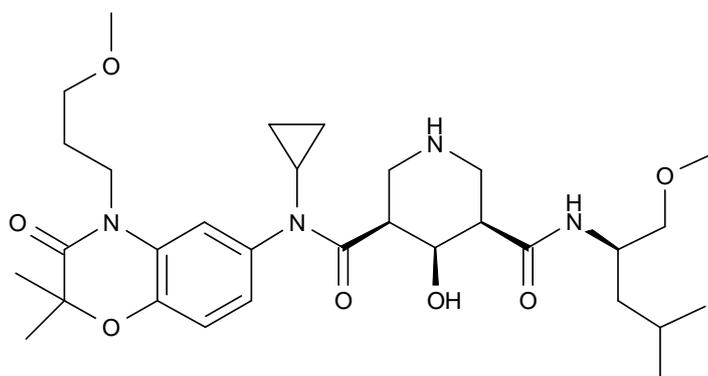
20

Producto intermedio 365.1



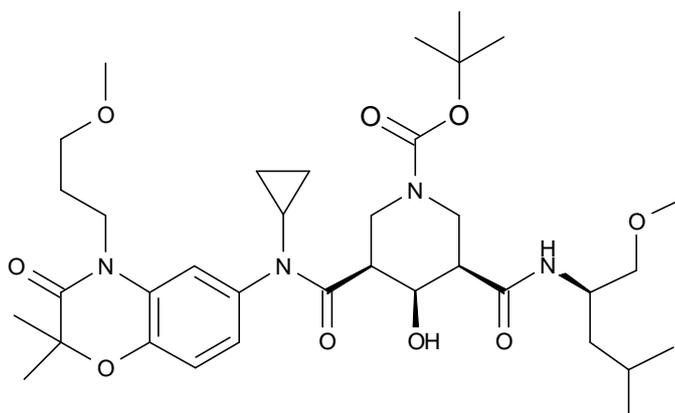
5 El producto intermedio 365.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 363.2 (120 mg, 0,2 mmol) y el clorhidrato del producto intermedio 148.2 (37 mg, 0,2 mmol) de una manera análoga a la preparación del producto intermedio 363.3 en la presencia de Et₃N (31 μ l, 0,22 mmol): ES-EM: M+H = 690: $c_{t_{Ret}}$ = 4,67 minutos.

Ejemplo 366



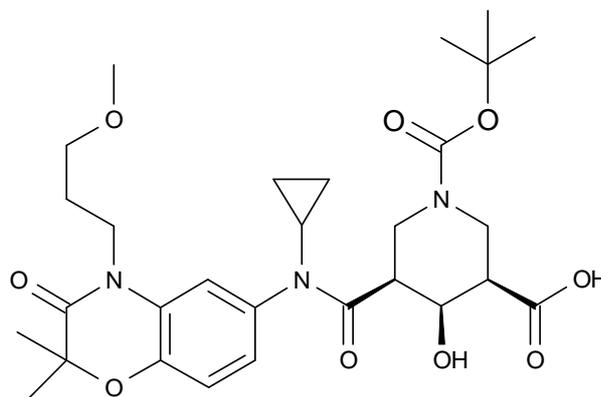
10 El Ejemplo 366 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 366.1 de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 603: $c_{t_{Ret}}$ = 3,15 minutos.

15 Producto intermedio 366.1



20 El producto intermedio 366.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 366.2 (120 mg, 0,2 mmol) y el clorhidrato del producto intermedio 148.2 (25 mg, 0,13 mmol) de una manera análoga a la preparación del producto intermedio 363.3 en la presencia de Et₃N (20 μ l, 0,13 mmol): ES-EM: M+H = 703: $c_{t_{Ret}}$ = 4,45 minutos.

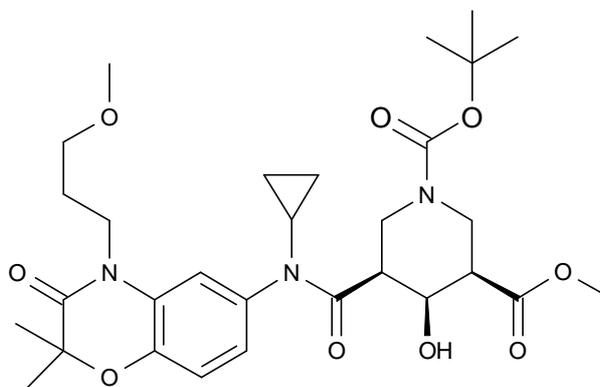
Producto intermedio 366.2



El producto intermedio 366.2 se sintetiza mediante la hidrólisis del producto intermedio 366.3 de una manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.2: ES-EM: M+H = 576: $c_{Ret} = 3,53$ minutos.

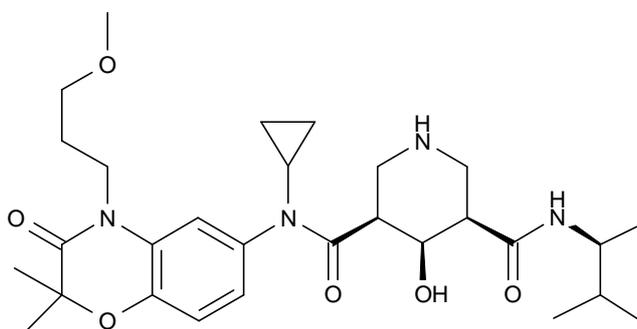
5

Producto intermedio 366.3



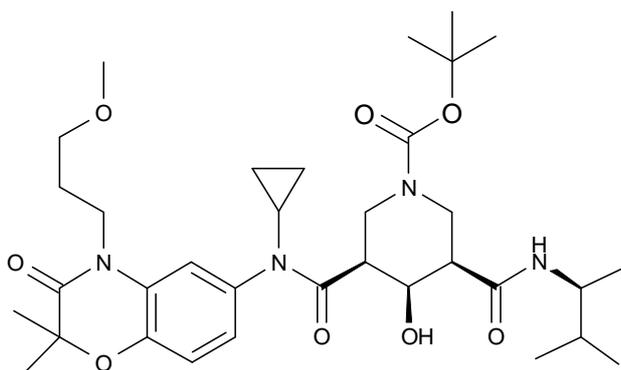
10 El producto intermedio 366.3 se sintetiza mediante la condensación del 3-metil-éster de 1-terc-butil-éster del ácido (3R,4R,5S)-4-hidroxi-piperidin-1,3,5-tricarboxílico (X. Liang, A. Lohse, M. Bols J. Org. Chem. 2000, 65, 7432) y el producto intermedio 87.2 de una manera análoga a la preparación del producto intermedio 19.1: ES-EM: M+H = 590: $c_{Ret} = 3,86$ minutos.

15 **Ejemplo 367**



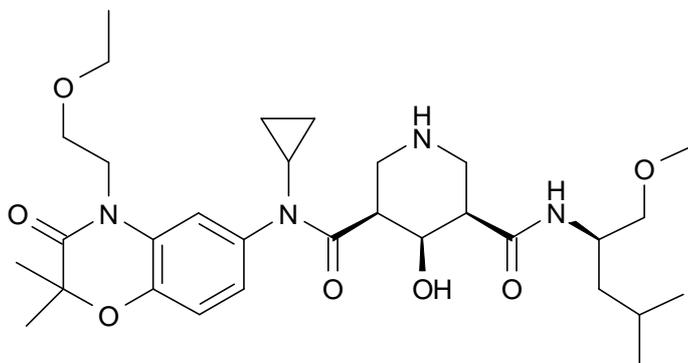
20 El Ejemplo 367 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 367.1 de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 545: $c_{Ret} = 2,87$ minutos.

Producto intermedio 367.1



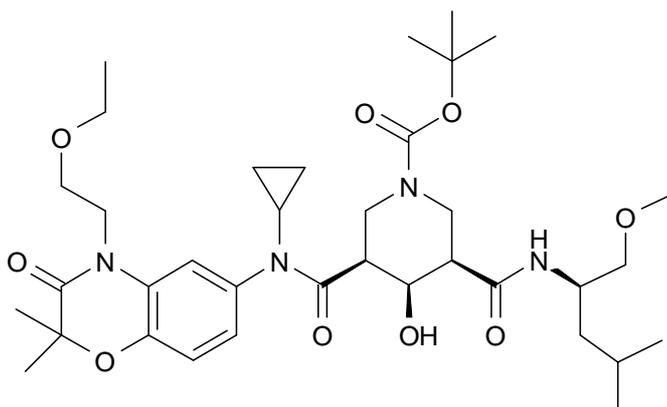
5 El producto intermedio 367.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 366.2 (60 mg, 0,1 mmol) y (S)-(+)-2-amino-3-metil-butano (14 μ l, 0,12 mmol) de una manera análoga a la preparación del producto intermedio 363.3 en la presencia de Et_3N (20 μ l, 0,13 mmol): ES-EM: M+H = 645: $c_{t_{Ret}}$ = 4,16 minutos.

Ejemplo 368



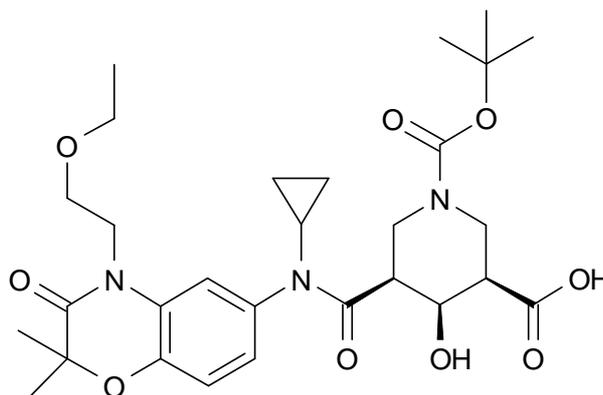
10 El Ejemplo 368 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 368.1 de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 603: $c_{t_{Ret}}$ = 3,22 minutos.

15 Producto intermedio 368.1



20 El producto intermedio 368.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 368.2 (100 mg, 0,18 mmol) y el clorhidrato del producto intermedio 148.2 (35 mg, 0,19 mmol) de una manera análoga a la preparación del producto intermedio 363.3 en la presencia de Et_3N (30 μ l, 0,22 mmol): ES-EM: M+H = 703: $c_{t_{Ret}}$ = 4,56 minutos.

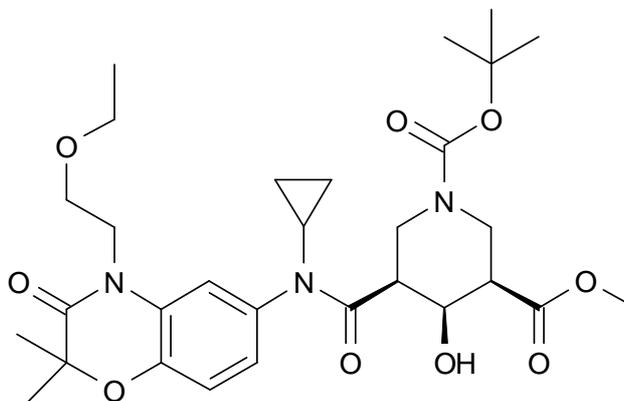
Producto intermedio 368.2



El producto intermedio 368.2 se sintetiza mediante la hidrólisis del producto intermedio 368.3 de una manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.2: ES-EM: M+H = 576: c_{tRet} = 3,66 minutos.

5

Producto intermedio 368.3



10 El producto intermedio 368.3 se sintetiza mediante la condensación del 3-metil-éster de 1-terc-butil-éster del ácido (3R,4R,5S)-4-hidroxi-piperidin-1,3,5-tricarboxílico (X. Liang, A. Lohse, M. Bols J. Org. Chem. 2000, 65, 7432) y el producto intermedio 150.2 de una manera análoga a la preparación del producto intermedio 19.1: ES-EM: M+H = 590: c_{tRet} = 4,03 minutos.

15 Ejemplo 373: Cápsulas blandas

5000 cápsulas de gelatina blanda, cada una comprendiendo, como principio activo, 0,05 g de cualquiera de los compuestos de la fórmula I mencionados en cualquiera de los ejemplos anteriores, se preparan de la siguiente manera:

20

Composición

Principio activo 250 g

25

Lauroglicol 2 litros

30

Proceso de Preparación: El principio activo pulverizado se suspende en Lauroglykol® (laurato de propilenglicol, Gattefossé S.A., Saint Priest, Francia) y se muele en un pulverizador húmedo, para producir un tamaño de partículas de aproximadamente 1 a 3 μm . Luego se introducen porciones de 0,419 g de la mezcla en cápsulas de gelatina blanda, utilizando una máquina llenadora de cápsulas.

Ejemplo 375: Comprimidos que comprenden los compuestos de la fórmula I

35

Se preparan comprimidos que comprenden, como principio activo, 100 mg de cualquiera de los compuestos de la fórmula I, de cualquiera de los ejemplos anteriores, con la siguiente composición, siguiendo los procedimientos convencionales:

ES 2 430 139 T3

Composición

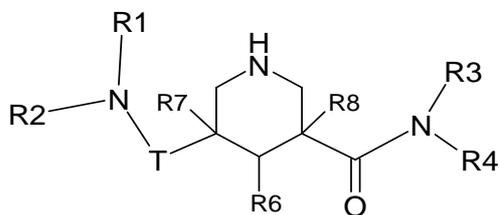
	Principio activo	100 mg
5	Lactosa cristalina	240 mg
	Avicel	80 mg
10	PVPPXL	20 mg
	Aerosil	2 mg
	Estearato de magnesio	5 mg
15	-----	
		447 mg

20 Fabricación: El principio activo se mezcla con los materiales de vehículo y se comprimen mediante una máquina formadora de comprimidos (Korsch EKO, diámetro del troquel de 10 mm).

Avicel® es celulosa microcristalina (FMC, Filadelfia, EE.UU). PVPPXL es polivinil-polipirrolidona reticulada (BASF, Alemania). Aerosil® es dióxido de silicio (Degussa, Alemania).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula I':



5

10

15

(I')

en la que:

20

R1 es hidrógeno, alquilo no sustituido o sustituido, alquenilo no sustituido o sustituido, alquinilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heterociclilo no sustituido o sustituido o cicloalquilo no sustituido o sustituido;

25

R2 es alquilo no sustituido o sustituido, alquenilo no sustituido o sustituido, alquinilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heterociclilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido o acilo;

30

R3 es hidrógeno, arilo no sustituido o sustituido o alquilo no sustituido o sustituido;

R4 es alquilo no sustituido o sustituido, alquenilo no sustituido o sustituido, alquinilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heterociclilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido o acilo;

35

o R3 y R4 pueden formar juntos un anillo de hidrocarburo saturado de 3 a 7 miembros, que contiene nitrógeno, que puede estar no sustituido o sustituido;

R6 es OH;

40

R7 y R8 son, independientemente uno del otro, hidrógeno o halógeno; y

T es metileno o carbonilo;

en donde heterociclilo es un resto heterocíclico mono o bicíclico;

45

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en donde

50

R1 es hidrógeno, alquilo no sustituido o sustituido o cicloalquilo no sustituido o sustituido;

R2 es alquilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido o heterociclilo mono o bicíclico no sustituido o sustituido;

55

R3 es hidrógeno o alquilo no sustituido o sustituido;

R4 es alquilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido o acilo;

o R3 y R4 pueden formar juntos un anillo de hidrocarburo saturado de 3 a 7 miembros, que contiene nitrógeno, que puede estar no sustituido o sustituido; y

60

T es carbonilo (C(=O));

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65

3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que:

los restos T-NR1 R2 y NR3R4 están unidos en configuración cis con respecto a la piperidina central o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

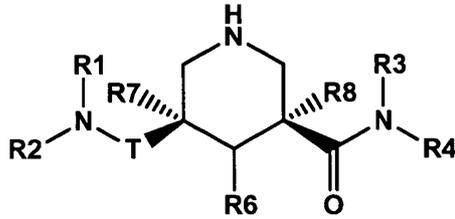
70

4. Compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde los restos T-NR1 R2 y NR3R4 están unidos

en configuración trans con respecto al anillo de piperidina central o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

5. Compuesto según la reivindicación 3 que tiene la configuración mostrada en la siguiente fórmula I'A:

5



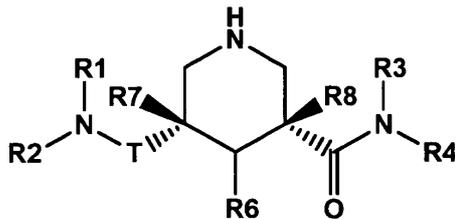
(I'A)

10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R1, R2, T, R3, R4, R6, R7 y R8 son tal como se definen en la reivindicación 1 o la reivindicación 2.

6. Compuesto según la reivindicación 3 que tiene la configuración mostrada en la siguiente fórmula I'B:

15



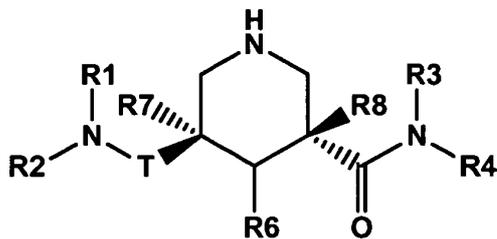
(I'B)

20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R1, R2, T, R3, R4, R6, R7 y R8 son tal como se definen en la reivindicación 1 o la reivindicación 2.

7. Compuesto según la reivindicación 4 que tiene la configuración mostrada en la siguiente fórmula I'C:

25

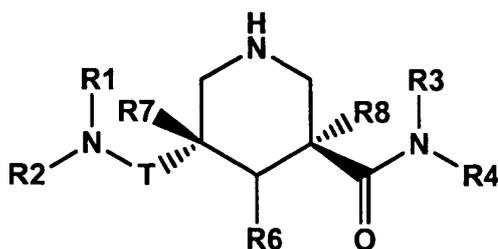


(I'C)

30

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R1, R2, T, R3, R4, R6, R7 y R8 son tal como se definen en la reivindicación 1 o la reivindicación 2.

8. Compuesto según la reivindicación 4 que tiene la configuración mostrada en la siguiente fórmula I'D:



(I'D)

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R1, R2, T, R3, R4, R6, R7 y R8 son tal como se definen en la reivindicación 1 o la reivindicación 2.

9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que:

10 R1 es hidrógeno, alquilo C₁-C₇, cicloalquilo C₃-C₈ o fenil-alquilo C₁-C₇;

15 R2 es pirimidilo, piridilo, fenil-alquilo C₁-C₇, naftil-alquilo C₁-C₇, piridil-alquilo C₁-C₇, indolil-alquilo C₁-C₇, 1H-pirrol[2,3-b]piridil-alquilo C₁-C₇, quinolinil-alquilo C₁-C₇, 1H-piridin-2-onil-alquilo C₁-C₇, tiofenil-alquilo C₁-C₇, cromanyl-alquilo C₁-C₇, 2,3-dihidro-benzofuranil-alquilo C₁-C₇, fenilo, 4H-benzo[1,4]oxazin-3-onilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazilo, 3,4-dihidro-1H-quinolin-2-onilo o es acilo, tal como fenilcarbonilo o indolilcarbonilo, donde cada fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, indolilo, pirrolo[2,3-b]piridilo, quinolinilo, 1H-piridin-2-onilo, tiofenilo, cromanylilo, 2,3-dihidro-benzo-furanilo, 3,4-dihidro-1H-quinolin-2-onilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazilo o 4H-benzo-[1,4]oxazin-3-onilo mencionados para R2 siempre que un sustituyente o una parte de un sustituyente esté no sustituido o sustituido con uno o más restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, hidroxil-alquilo C₁-C₇, fenilo, fenilo que está mono, di o trisustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇ y/o alquilo C₁-C₇; halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, ciano, alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilamino-C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcanoilamino C₁-C₇, N-monoalcoxi C₁-C₇-alquilaminocarbonilo C₁-C₇, alcanoil C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcanoil C₁-C₇, amino-alquilo C₁-C₇ y alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇;

25 R3 es hidrógeno, alquilo C₁-C₇;

R4 se selecciona del grupo que consiste en:

30 -alquilo C₄-C₁₀ ramificado, que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más grupos que consisten en:

35 heterociclilo no sustituido o sustituido, que no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento; arilo no sustituido o sustituido; halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, halo-alcoxilo C₁-C₇, hidroxil-alcoxilo C₁-C₇ y N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-aminocarbonilo; N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino, amino-carbonilo o ciano;

40 -alquilo C₁-C₇ de cadena lineal, que puede estar unido al carbono terminal o no terminal y que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más, tal como uno o dos del grupo que consiste en:

45 heterociclilo no sustituido o sustituido, que no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento; arilo no sustituido o sustituido; cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido o sustituido, que no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento; halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, halo-alcoxilo C₁-C₇, hidroxil-alcoxilo C₁-C₇, N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino y N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino-carbonilo;

- cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido o sustituido, que no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento,

- arilo no sustituido o sustituido, que no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento,

50 - heterociclilo no sustituido o sustituido, que no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento, o

- acilo;

55 o R3 y R4 forman juntos un anillo de pirrolidina o piperidina, que no está sustituido o está sustituido con hasta cuatro restos seleccionados de alquilo C₁-C₇, hidroxilo, halógeno, hidroxil-alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇ y ciano; y

T es carbonilo o metileno;

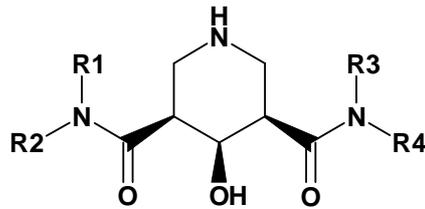
en donde heterocicilo es un resto heterocíclico mono o bicíclico

5

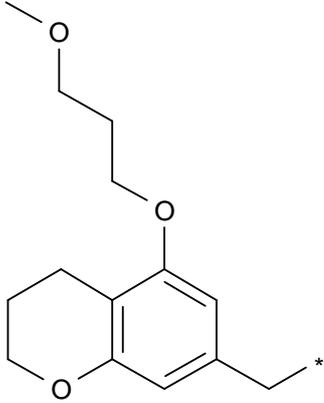
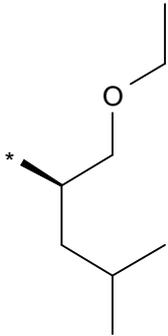
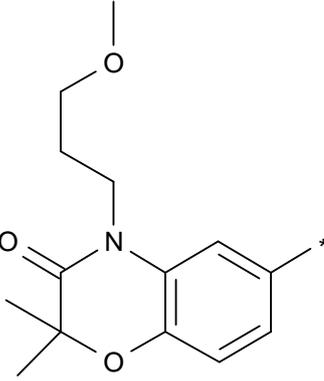
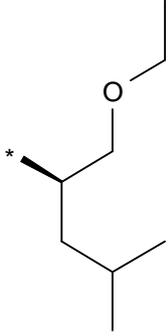
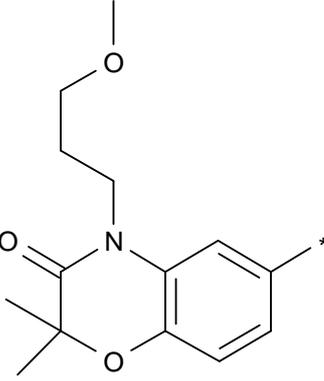
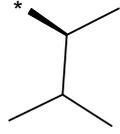
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

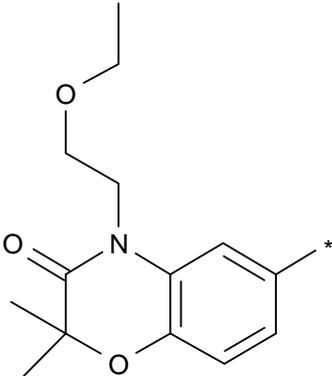
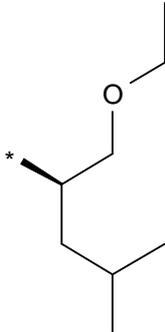
10. Compuesto de la fórmula I' según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, seleccionado de los compuestos de la fórmula:

10



Ejemplo	R1	R2	R3	R4
362			H	
363			H	
364			H	

Ejemplo	R1	R2	R3	R4
365			H	
366			H	
367			H	

Ejemplo	R1	R2	R3	R4
368			H	

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, respectivamente.

- 5 11. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en el tratamiento diagnóstico o terapéutico de un animal de sangre caliente.
12. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en el tratamiento de una enfermedad que dependa de la actividad de la renina.
- 10 13. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en el tratamiento de hipertensión.
- 15 14. Formulación farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y al menos un material de vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 15. Combinación farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y uno o más agentes terapéuticamente activos.