

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 948**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2010** **E 10739539 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013** **EP 2459557**

54 Título: **(Aza)Indolizincarboxamidas cíclicas, su preparación y su uso como productos farmacéuticos**

30 Prioridad:

29.07.2009 EP 09290599

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

28.11.2013

73 Titular/es:

SANOFI (100.0%)

54 rue La Boétie

75008 Paris, FR

72 Inventor/es:

STEINHAGEN, HENNING;

SCHEIPER, BODO;

MATTER, HANS;

MCCORT, GARY;

BÈGIS, GUILLAUME;

GOBERVILLE, PASCALE y

THIERS, BÉRANGÈRE

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

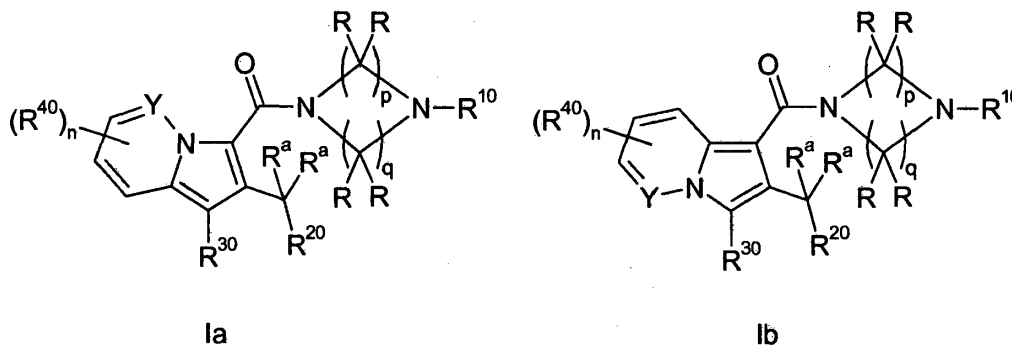
ES 2 431 948 T3

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

(Aza)Indolizincarboxamidas cíclicas, su preparación y su uso como productos farmacéuticos

La presente invención se refiere a indolizincarboxamidas y azaindolizincarboxamidas cíclicas de las fórmulas Ia y Ib,



en las que R, R^a, R¹⁰, R²⁰, R³⁰, R⁴⁰, Y, n, p y q tienen los significados indicados a continuación, que son valiosos compuestos farmacéuticos activos. Específicamente, inhiben la renina enzimática y modulan la actividad del sistema renina-angiotensina, y son útiles para el tratamiento de enfermedades tales como por ejemplo la hipertensión. La invención se refiere además a procedimientos para la preparación de los compuestos de las fórmulas Ia y Ib, a su uso y composiciones farmacéuticas que los comprenden.

El sistema renina-angiotensina (RAS; también denominado sistema renina-angiotensina aldosterona, RAAS) es un regulador clave de las funciones cardiovasculares así como también del equilibrio de electrolitos y para mantener el volumen de fluido corporal, y un determinante de la presión arterial (véase, por ejemplo, E. Lonn, Can. J. Cardiol. 20 (Supl. B) (2004), 83B; I. A. Reid, Am. J. Physiol.: Advances in Physiology Education 20 (1998), S236). Actúa mediante los efectos de la angiotensina II, una hormona octapeptídica, que se une a los receptores de angiotensina. La formación de angiotensina II implica dos etapas principales. En la primera etapa, la renina (EC 3.4.23.15; anteriormente EC 3.4.99.19 y EC 3.4.4.15), una aspartil proteinasa de 340 aminoácidos, escinde el angiotensinógeno para formar la angiotensina I decapeptídica biológicamente inactiva. En la segunda etapa, la angiotensina I se transforma en angiotensina II por la enzima convertidora de angiotensina (ECA) por la proteasa dependiente de cinc. La renina se produce en las células yuxtglomerulares del riñón, principalmente en forma de la prorenina biológicamente inactiva. Su liberación del riñón y la activación y posterior activación de la RAS en seres humanos normotensos se estimula por depleción de volumen o sodio, o por una reducción en la presión arterial.

La actividad de la RAS es la principal determinante de diversas patologías, ya que la angiotensina II, la principal molécula efectora de este sistema, aumenta la presión arterial tanto directamente por vasoconstricción arterial como indirectamente liberando la hormona aldosterona que retiene sodio de las glándulas suprarrenales, acompañada por un incremento en el volumen de fluido extracelular, y también tiene efectos que promueven el crecimiento sobre los tejidos vascular, cardíaco y renal que contribuyen al daño orgánico terminal.

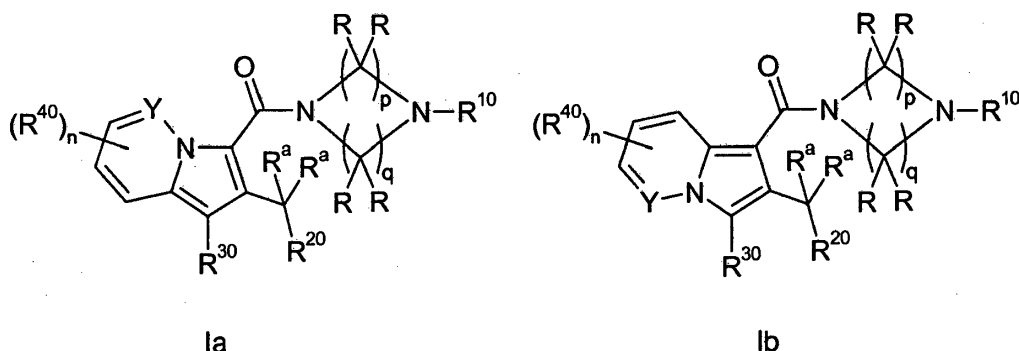
El bloqueo farmacológico de la RAS es una forma consolidada de tratar diversas enfermedades, por ejemplo, la hipertensión (véase, por ejemplo, Handbook of Hypertension, W. H. Birkenhäger et al. (ed.), Elsevier Science Publishers, Amsterdam (1986), vol. 8, 489). No obstante, la respuesta terapéutica lograda con los tipos actualmente utilizados de bloqueantes de RAS, los inhibidores de ECA y los bloqueantes del receptor de angiotensina, si bien eficaz, es limitada. Esto se puede deber al aumento de renina que es inducido por estos agentes y que provoca un aumento en la angiotensina I que puede transformarse en angiotensina II mediante otras vías en lugar de ECA. Una inhibición de la renina, que controle la etapa inicial y limitante del índice en la RAS, catalizando la escisión del enlace peptídico Leu10-Val11 del angiotensinógeno provocando la formación de péptidos de angiotensina, inhibiría la RAS completa y, por lo tanto, sería más eficaz. Además, mientras que la inhibición de ECA también afecta el nivel de otros péptidos que se escinden por la ECA, como la bradiquinina, por ejemplo, que se asocia con los efectos colaterales de los inhibidores de ECA tales como tos o angioedema, la renina es específica en el sentido que el angiotensinógeno es su único sustrato natural. La inhibición de la renina ofrece, por lo tanto, una forma específica y potente de reducir la presión arterial (véase M. Moser et al., J.

Clin. Hypertension, 9 (2007), 701) como también de proveer la protección de órganos tales como el corazón, riñón y cerebro y, además para tratar la hipertensión, por lo tanto, es útil para tratar trastornos del aparato cardiovascular, como fallo cardíaco, insuficiencia cardíaca, infarto cardíaco, hipertrofia cardíaca, hipertrofia vascular, disfunción ventricular izquierda, en particular disfunción ventricular izquierda que sigue a un infarto de miocardio, reestenosis y angina de pecho; enfermedades renales, como fibrosis renal, fallo renal e insuficiencia renal; complicaciones de diabetes, como nefropatía y retinopatía; glaucoma; y daños cerebrales, tales como hemorragia cerebral, por ejemplo (con respecto al efecto de los RAS en enfermedades renales y daño cardíaco, véase, por ejemplo, U. C. Brewster, Am. J. Med. 116 (2004), 263; J. Gaedeke et al., Expert Opin. Pharmacother. 7 (2006), 377; B. Pilz et al., Hypertension 46 (2005), 569).

Desde aproximadamente 1980, se ha desarrollado una gran cantidad de inhibidores peptídicos y peptidomiméticos de renina humana con diversos análogos de estado de transición estable del enlace peptídico escindible, y contribuyeron a la validación de la renina como diana terapéutica (véase, por ejemplo, B. B. Scott et al., Curr. Protein Pept. Sci. 7 (2006), 241; J. Maibaum et al., Expert Opin. Ther. Patents 13 (2003), 589). No obstante, estos compuestos en general padecen deficiencias tales como biodisponibilidad (véase H. D. Kleinert, Cardiovasc. Drugs Therapy 9 (1985), 645) o duración de la acción insuficientes, o alto costo de producción. Recientemente, se ha comercializado un inhibidor de renina oralmente activo, aliskiren (véase Drugs Fut. 26 (2001), 1139; J. Wood et al., J. Hypertens. 23 (2005), 417; M. Azizi et al., J. Hypertens. 24 (2006), 243). Pero el perfil de propiedades de aliskiren todavía no es el ideal, por ejemplo con respecto a la biodisponibilidad oral, y una desventaja particular de aliskiren es su estructura molecular compleja con cuatro centros quirales y su síntesis de etapas múltiples. Por lo tanto, existe aún una gran necesidad de nuevos inhibidores de renina de molécula pequeña no peptídicos, que exhiban propiedades favorables, por ejemplo con respecto a biodisponibilidad oral o baja complejidad molecular y simple acceso sintético. La presente invención satisface esta necesidad proporcionando las (aza)indolizinacarboxamidas cíclicas inhibidoras de renina de las fórmulas Ia y Ib.

Ya se han descrito diversos derivados de indolizina e azaindolizina. Por ejemplo, algunos derivados de indolizina, es decir compuestos que contienen el sistema de anillos bicíclico que está presente en los compuestos de las fórmulas Ia y Ib en caso de que Y sea un átomo de carbono, se describen en el documento WO 2004/054507, que se refiere a inhibidores de PDE4 útiles para el tratamiento de enfermedades tales como cáncer o trastornos inflamatorios, o en el documento WO 2006/136859, que se refiere a ligandos del receptor de CRTH2 útiles para el tratamiento de enfermedades respiratorias. Algunos derivados de 5-azaindolizina o pirrolo[1,2-b]piridazina, es decir compuestos que contienen el sistema de anillos bicíclico que está presente en los compuestos de las fórmulas Ia y Ib en caso de que Y sea un átomo de nitrógeno, se describen en el documento EP 1085021, que se refiere a inhibidores de sPLA₂ útiles para el tratamiento de enfermedades tales como choque séptico o síndrome de distrés respiratorio del adulto, o en el documento WO 2005/030144, que se refiere a inhibidores de proteína quinasas útiles para el tratamiento de trastornos proliferativos, tales como cáncer y trastornos inflamatorios. Las indolizinacarboxamidas y azaindolizinacarboxamidas de la presente invención, en las que el átomo de nitrógeno de amida es un miembro del anillo de un sistema de anillos 1,4- o 1,5-diazacicloalcano, uno de los átomos de carbono en el anillo de 5 miembros del sistema de anillos (aza)indolizina, que es adyacente a una posición de fusión, porta un grupo cíclico, y el átomo de carbono en el anillo de 5 miembros del sistema de anillos (aza)indolizina que no es adyacente a las posiciones de fusión, está unido mediante un átomo de carbono a un grupo (hetero)aromático, que todavía no se ha descrito.

Por lo tanto, son un objeto de la presente invención los compuestos de las fórmulas Ia y Ib, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, y sales fisiológicamente aceptables de los mismos, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos,



en la que

R^a se elige entre hidrógeno, flúor y alquilo (C_1-C_4), donde los dos grupos R^a son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes, o los dos grupos R^a juntos son un grupo alquilo (C_2-C_5) divalente;

- 5 R se elige entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^1 idénticos o diferentes, y cicloalquilo (C_3-C_7), donde todos los grupos R son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes, o dos grupos R enlazados al mismo átomo de carbono juntos son un grupo alquilo (C_2-C_5) divalente;

- 10 R^1 se elige entre cicloalquilo (C_3-C_7), fenilo, heteroarilo, Het^1 , hidroxilo, alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-S(O) $_m$ -, $R^2-N(R^3)-C(O)-$, $R^4-O-C(O)-$ y ciano;

R^2 se elige entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^5 idénticos o diferentes, y cicloalquilo (C_3-C_7), donde todos los grupos R^2 son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes;

- 15 R^3 , R^4 , R^6 , R^7 y R^8 se eligen entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_4), donde todos los grupos R^3 , R^4 , R^6 , R^7 y R^8 son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes;

R^5 se elige entre hidroxilo, alquil (C^1-C^4)-O-C(O), alquil (C_1-C_4)-S(O) $_m$ -, $R_6-N(R_7)-C(O)-$, $R_8-O-C(O)-$, ciano, cicloalquilo (C_3-C_7), fenilo, heteroarilo y Het^1 ;

R^{10} se elige entre hidrógeno, alquil (C_1-C_6)-O-C(O)- y cicloalquil (C_3-C_7)- C_vH_{2v} -O-C(O)-;

- 20 R^{20} se elige entre fenilo y heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-S(O) $_m$ - y ciano;

- 25 R^{30} se elige entre cicloalquilo (C_5-C_7), cicloalqueno (C_5-C_7), tetrahidropirano, fenilo y heteroarilo, donde cicloalquilo y cicloalqueno están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre flúor, alquilo (C_1-C_4) e hidroxilo, y fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O- y ciano;

- 30 R^{40} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_7)- C_vH_{2v} -, hidroxilo, alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-S(O) $_m$ -, $R^{41}-N(R^{42})$ -, Het^2 , $R^{41}-N(R^{42})-C(O)-$, $Het^2-C(O)-$, ciano, $R^{41}-N(R^{42})-S(O)_2$ - y $Het^2-S(O)_2$ -, donde todos los sustituyentes R^{40} son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes;

R^{41} se elige entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) y cicloalquil (C_3-C_7)- C_vH_{2v} -, donde todos los grupos R^{41} son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes;

R^{42} se elige entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_4), donde todos los grupos R^{42} son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes;

- 35 Y se elige entre N, CH y C(alquilo (C_1-C_4));

heteroarilo es un grupo aromático, monocíclico, de 5 ó 6 miembros, que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de

nitrógeno del anillo puede portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4), y en el que el grupo heteroarilo está unido por un átomo de carbono del anillo;

Het¹ es un grupo heterocíclico, saturado, monocíclico, de 4 a 7 miembros, que comprende 1 ó 2 heteroátomos idénticos o diferentes en el anillo seleccionados entre N, O y S, donde el grupo Het¹ está unido por un átomo de carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo, donde los átomos de nitrógeno del anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente elegido entre alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_6)-O-C(O)- y cicloalquil (C_3-C_7)- C_vH_{2v} -O-C(O)-, donde los átomos de azufre del anillo pueden portar uno o dos grupos oxo, y en el que Het¹ está opcionalmente sustituido en los átomos de carbono del anillo por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre flúor, alquilo (C_1-C_4) y oxo;

Het² es un grupo heterocíclico, saturado, monocíclico, de 4 a 7 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno en el anillo por el que el grupo Het² está unido y opcionalmente un heteroátomo del anillo más elegido entre N, O y S, donde el átomo de nitrógeno del anillo más porta un átomo de hidrógeno o un sustituyente elegido entre alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_6)-O-C(O)- y cicloalquil (C_3-C_7)- C_vH_{2v} -O-C(O)-, donde el átomo de azufre del anillo puede portar uno o dos grupos oxo, y donde Het² está opcionalmente sustituido en los átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre flúor, alquilo (C_1-C_4) y oxo;

m se elige entre 0, 1 y 2, donde todos los números m son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes;

n se elige entre 0, 1, 2 y 3;

p y q, que son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes, se eligen entre 2 y 3;

v se elige entre 0, 1 y 2, donde todos los números v son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes;

donde todos los grupos alquilo, independientemente entre sí, están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor;

donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente entre sí, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre flúor y alquilo (C_1-C_4), a menos que se especifique otra cosa;

donde todos los grupos fenilo y heteroarilo presentes en R₁ y R⁵, independientemente entre sí, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C^1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-S(O)₂- y ciano.

Si los elementos estructurales tales como grupos, sustituyentes o números pueden aparecer varias veces en los compuestos de las fórmulas Ia y Ib, son todos independientes entre sí y en cada caso pueden tener cualquiera de los significados indicados y pueden, en cada caso, ser idénticos o diferentes de cualquier otro elemento.

Los grupos alquilo, es decir, residuos hidrocarbonados saturados, pueden ser de cadena lineal (lineales) o ramificados. Esto también se aplica si estos grupos están sustituidos o son parte de otro grupo, por ejemplo, un grupo alquil-O- (grupo alquilo, grupo alcoxil) o un grupo alquil-S(O)_m-. Dependiendo de la definición respectiva, el número de átomos de carbono en un grupo alquilo puede ser 1, 2, 3, 4, 5 ó 6. Son ejemplos de alquilo, metilo, etilo, propilo que incluye n-propilo e isopropilo, butilo incluyendo n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo, pentilo incluyendo n-pentilo, 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo y terc-pentilo, y hexilo incluyendo n-hexilo, 3,3-dimetilbutilo e isohexilo. Son ejemplos de alquil-O metoxil, etoxil, n-propoxil, isopropoxil, n-butoxil, isobutoxil, terc-butoxil y n-pentoxil. Son ejemplos de alquil-S(O)_m- metilsulfonil- (CH_3-S-), metanosulfonil- ($CH_3-S(O)-$), metanosulfonil- ($CH_3-S(O)_2-$), etilsulfonil- (CH_3-CH_2-S-), etanosulfonil- ($CH_3-CH_2-S(O)-$), etanosulfonil- ($CH_3-CH_2-S(O)_2-$), 1-metiletilsulfonil- ($(CH_3)_2CH-S-$), 1-metiletanosulfonil- ($(CH_3)_2CH-S(O)-$) y 1-metiletanosulfonil- ($(CH_3)_2CH-S(O)_2-$). En una realización de la invención el número m se elige entre 0 y 2, en otra realización es 0, en otra realización es 2, donde todos los números m son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes.

Un grupo alquilo sustituido puede estar sustituido en cualquier posición, con la condición de que el compuesto resultante sea lo suficientemente estable y adecuado como compuesto activo farmacéutico. El pre-requisito de que un grupo específico y un compuesto de la fórmula Ia o Ib sean lo suficientemente

estables y adecuados como compuesto activo farmacéutico se aplica en general con respecto a todos los grupos en los compuestos de las fórmulas Ia y Ib. Si un grupo alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, puede no estar sustituido, es decir, no portar átomos de flúor, o sustituido, por ejemplo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 átomos de flúor, o con 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de flúor, o con 1, 2 ó 3 átomos de flúor, que pueden estar presentes en cualquier posición. Por ejemplo, en un grupo alquilo sustituido con flúor, uno o más grupos metilo pueden portar tres átomos de flúor cada uno y estar presentes como grupos trifluorometilo, y/o uno o más grupos metileno (CH_2) pueden portar dos átomos de flúor cada uno y estar presentes como grupos difluorometileno. Las explicaciones con respecto a la sustitución de un grupo por flúor también se aplican si el grupo porta adicionalmente otros sustituyentes y/o es parte de otro grupo, por ejemplo de un grupo alquil-O-. Son ejemplos de grupos alquilo sustituidos con flúor, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo y heptafluoroisopropilo. Algunos ejemplos de grupos alquil-O sustituidos con flúor son trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi y 3,3,3-trifluoropropoxi. Son ejemplos de grupos alquil-S(O)_m- sustituidos con fluoro son trifluorometilsulfanil- ($\text{CF}_3\text{-S-}$), trifluorometanosulfinil- ($\text{CF}_3\text{-S(O)-}$) y trifluorometanosulfonil- ($\text{CF}_3\text{-S(O)}_2\text{-}$).

Si es aplicable, las explicaciones anteriores con respecto a grupos alquilo se aplican en la misma medida a grupos alquilo divalentes (grupos alcanodiilo) incluyendo el grupo alquilo divalente C_vH_{2v} que también puede considerarse como la parte alquilo de un grupo alquilo sustituido. Por lo tanto, los grupos alquilo divalentes, incluyendo el grupo alquilo divalente C_vH_{2v} , también pueden ser de cadena lineal o ramificada, los enlaces a los grupos adyacentes pueden estar presentes en cualquier posición, pueden comenzar por el mismo átomo de carbono o por átomos de carbono distintos, y pueden estar sustituidos con flúor. Son ejemplos de grupos alquilo divalentes $\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH(CH}_3\text{)-}$, $\text{-C(CH}_3\text{)}_2\text{-}$, $\text{-CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-}$, $\text{-C(CH}_3\text{)}_2\text{-CH}_2\text{-}$ y $\text{-CH}_2\text{-C(CH}_3\text{)}_2\text{-}$. Son ejemplos de grupos alquilo divalentes sustituidos con fluoro que pueden contener 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de flúor, por ejemplo, -CHF- , $\text{-CF}_2\text{-}$, $\text{-CF}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-CF}_2\text{-}$, $\text{-CF}_2\text{-CF}_2\text{-}$, $\text{-CF(CH}_3\text{)-}$, $\text{-C(CF}_3\text{)}_2\text{-}$, $\text{-C(CH}_3\text{)}_2\text{-CF}_2\text{-}$ y $\text{-CF}_2\text{-C(CH}_3\text{)}_2\text{-}$. Si el número v en un grupo alquilo divalente C_vH_{2v} es 0 (cero), los dos grupos adyacentes que están unidos a este grupo están unidos directamente entre sí a través de un único enlace. Por ejemplo, si el grupo R^{40} es el grupo cicloalquil ($\text{C}_3\text{-C}_7$)- C_vH_{2v} , donde el grupo está unido al resto de la molécula mediante el resto C_vH_{2v} como se simboliza con la línea terminal (guión) próxima al resto C_vH_{2v} que representa el enlace libre, y el número v allí es 0, el grupo cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$) está unido directamente a través de un enlace sencillo al átomo de carbono que porta el grupo R^{40} . En una realización de la invención el número v se elige entre 0 y 1, en otra realización es 0, en otra realización es 1, donde todos los números v son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes.

El número de átomos de carbono del anillo en un grupo cicloalquilo puede ser 3, 4, 5, 6 ó 7. El número de átomos de carbono del anillo en un grupo cicloalquenilo puede ser 5, 6 ó 7. Son ejemplos de cicloalquilo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, son ejemplos de cicloalquenilo ciclopentilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo. El doble enlace en un grupo cicloalquenilo puede estar presente en cualquier posición con respecto al átomo de carbono en la posición 1 mediante el cual el grupo está unido al anillo (aza)indolizina, y cicloalquenilo puede por lo tanto ser por ejemplo, ciclopent-1-enilo, ciclopent-2-enilo, ciclopent-3-enilo, ciclohex-1-enilo, ciclohex-2-enilo, ciclohex-3-enilo, ciclohept-1-enilo, ciclohept-2-enilo, ciclohept-3-enilo, ciclohept-4-enilo. En una realización de la presente invención, un grupo cicloalquilo, tal como cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$), en la definición de cualquier grupo se elige entre uno cualquiera o más de dichos grupos cicloalquilo específicos, por ejemplo de ciclopropilo y ciclobutilo, o entre ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo, o entre ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo, o entre ciclopentilo y ciclohexilo, o entre ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, donde todos los grupos cicloalquilo son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes. De modo similar, en una realización, un grupo cicloalquenilo se elige entre uno cualquiera o más de dichos grupos cicloalquenilo específicos, por ejemplo entre ciclopentenilo y ciclohexenilo, o entre ciclohexenilo y cicloheptenilo, o entre ciclopent-1-enilo, ciclopent-2-enilo, ciclohex-1-enilo, ciclohex-2-enilo, ciclohept-1-enilo y ciclohept-2-enilo, o entre ciclopent-2-enilo, ciclopent-3-enilo, ciclohex-2-enilo, ciclohex-3-enilo, ciclohept-2-enilo, ciclohept-3-enilo y ciclohept-4-enilo, o entre ciclopent-2-enilo y ciclohex-2-enilo, o entre ciclopent-2-enilo, ciclohex-2-enilo y ciclohept-2-enilo. En una realización de la invención, el átomo de carbono mediante el cual el grupo cicloalquenilo que representa R^{30} está unido al anillo (aza)indolizina, no es parte del doble enlace, es decir, el grupo cicloalquenilo no es un grupo cicloalqu-1-enilo. Los grupos cicloalquilo y cicloalquenilo en general están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$). Es decir, no están sustituidos y no portan sustituyentes alquilo, o están sustituidos, por ejemplo con 1, 2,

3 ó 4 sustituyentes alquilo (C_1-C_4) idénticos o diferentes, por ejemplo por grupos metilo y/o grupos etilo y/o grupos isopropilo y/o grupos terc-butilo, en particular por grupos metilo, donde los sustituyentes pueden estar presentes en cualquier posición. Son ejemplos de grupos sustituidos con alquilo 1-metil-ciclopropilo, 2,2-dimetil-ciclopropilo, 1-metil-ciclopentilo, 2,3-dimetil-ciclopentilo, 1-metil-ciclohexilo, 4-metil-ciclohexilo, 4-isopropil-ciclohexilo, 4-terc-butil-ciclohexilo y 3,3,5,5-tetrametil-ciclohexilo. Son ejemplos de grupos cicloalquenilo sustituidos con alquilo 1-metil-ciclopent-2-enilo, 2-metil-ciclopent-2-enilo, 3-metil-ciclopent-2-enilo, 3,4-dimetil-ciclopent-3-enilo, 1-metil-ciclohex-2-enilo, 2-metil-ciclohex-2-enilo, 3-metil-ciclohex-2-enilo, 4-metil-ciclohex-2-enilo, 2-metil-ciclohex-3-enilo, 3-metil-ciclohex-3-enilo, 4-metil-ciclohex-3-enilo, 2,3-dimetil-ciclohex-2-enilo, 4,4-dimetil-ciclohex-2-enilo, 3,4-dimetil-ciclohex-3-enilo. Los grupos cicloalquilo y cicloalquenilo en general están también opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor. Es decir, no están sustituidos y no portan átomos de flúor, o están sustituidos, por ejemplo, por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 átomos de flúor o con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de flúor. Los grupos cicloalquilo y los grupos cicloalquenilo también pueden estar sustituidos simultáneamente por flúor y alquilo. Los átomos de flúor pueden estar presentes en cualquier posición y también pueden estar presentes en un sustituyente alquilo. Son ejemplos de grupos cicloalquilo sustituidos con fluoro 1-fluoro-ciclopropilo, 2,2-difluoro-ciclopropilo, 3,3-difluoro-ciclobutilo, 1-fluoro-ciclohexilo, 4,4-difluoro-ciclohexilo y 3,3,4,4,5,5-hexafluoro-ciclohexilo. Son ejemplos de grupos cicloalquenilo sustituidos con fluoro 1-fluoro-ciclopent-2-enilo, 1-fluoro-ciclohex-2-enilo, 4-fluoro-ciclohex-2-enilo, 4,4-difluoro-ciclohex-2-enilo. En una realización de la invención, los grupos cicloalquilo no están opcionalmente sustituidos con sustituyentes seleccionados entre flúor y alquilo (C_1-C_4). Si un grupo cicloalquilo o grupo cicloalquenilo puede estar sustituido con otros sustituyentes tales como hidroxilo, como en el caso de un grupo cicloalquilo o grupo cicloalquenilo que representa R^{30} , puede estar sustituido solamente con uno o más de dichos otros sustituyentes tales como hidroxilo y no con sustituyentes seleccionados entre flúor y alquilo (C_1-C_4), o por uno o más de dichos sustituyentes adicionales y simultáneamente por uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor y alquilo (C_1-C_4). En una realización, el número de dichos sustituyentes adicionales tales como hidroxilo que pueden estar presentes en un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo, es 1, 2 ó 3, en otra realización 1 ó 2, en otra realización 1. En una realización, el número total de todos los sustituyentes en un grupo cicloalquilo o grupo cicloalquenilo es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en otra realización 1, 2, 3, 4 ó 5, en otra realización 1, 2 ó 3. Dichos otros sustituyentes como hidroxilo pueden estar presentes en cualquier posición, con la condición de que el compuesto resultante sea lo suficientemente estable y adecuado como un subgrupo en un compuesto activo farmacéutico. En una realización, no está presente un sustituyente hidroxilo en la posición 1 de un grupo cicloalquenilo o grupo cicloalquilo que representa R^{30} . En una realización, en un grupo cicloalquenilo no está presente un sustituyente hidroxilo en un átomo de carbono que es parte del doble enlace. Son ejemplos de grupos cicloalquilo sustituidos con hidroxilo 3-hidroxilo-ciclobutilo, 2-hidroxilo-ciclopentilo, 3-hidroxilo-ciclopentilo, 3,4-dihidroxilo-ciclopentilo, 2-hidroxilo-ciclohexilo, 3-hidroxilo-ciclohexilo, 4-hidroxilo-ciclohexilo, 2,3-dihidroxilo-ciclohexilo, 2,4-dihidroxilo-ciclohexilo, 3,4-dihidroxilo-ciclohexilo, 3,5-dihidroxilo-ciclohexilo, 3,4,5-trihidroxilo-ciclohexilo, 2-hidroxilo-cicloheptilo, 3-hidroxilo-cicloheptilo, 4-hidroxilo-cicloheptilo. Son ejemplos de grupos cicloalquenilo sustituidos con hidroxilo 5-hidroxilo-ciclopent-2-enilo, 4-hidroxilo-ciclohex-2-enilo, 5-hidroxilo-ciclohex-2-enilo, 6-hidroxilo-ciclohex-2-enilo, 6-hidroxilo-ciclohex-3-enilo. Son ejemplos del grupo cicloalquilalquil-, que puede estar presente en el grupo cicloalquil (C_3-C_7)- C_vH_{2v-} , ciclopropilmetil-, ciclobutilmetil-, ciclopentilmetil-, ciclohexilmetil-, cicloheptilmetil-, ciclopropildifluorometil-, ciclobutildifluorometil-, ciclopentildifluorometil-, ciclohexildifluorometil-, cicloheptildifluorometil-, 1-ciclopropiletil-, 2-ciclopropiletil-, 1-ciclobutiletil-, 2-ciclobutiletil-, 1-ciclopentiletil-, 2-ciclopentiletil-, 1-ciclohexiletil-, 2-ciclohexiletil-, 1-cicloheptiletil-, 2-cicloheptiletil-.

Un grupo tetrahidropirano que representa R^{30} , donde el grupo también puede denominarse como grupo oxanilo o grupo tetrahidro-2H-pirano, puede estar enlazado mediante cualquier átomo de carbono y puede ser tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo. En una realización de la invención, tetrahidropirano es tetrahidropiran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo, en otra realización tetrahidropirano es tetrahidropiran-4-ilo.

En los grupos fenilo sustituidos, los sustituyentes pueden estar presentes en cualquier posición. En los grupos fenilo monosustituidos, el sustituyente puede estar presente en la posición 2, la posición 3 o la posición 4. En grupos fenilo disustituidos, los sustituyentes pueden estar presentes en la posición 2 ó 3, posición 2 ó 4, posición 2 ó 5, posición 2 ó 6, posición 3 ó 4 o posición 3 ó 5. En grupos fenilo trisustituidos, los sustituyentes pueden estar presentes en la posición 2, 3 ó 4, posición 2, 3 ó 5, posición 2, 3 ó 6, posición 2, 4 ó 5, posición 2, 4 ó 6 o posición 3, 4 ó 5. Si un grupo fenilo porta cuatro sustituyentes, de los cuales uno, dos, tres o cuatro sustituyentes pueden ser átomos de flúor, por ejemplo, el átomo de carbono del anillo no sustituido puede estar presente en la posición 2, posición 3 o

la posición 4. Si un grupo fenilo polisustituido, o grupo heteroarilo porta sustituyentes diferentes, cada uno de los sustituyentes puede estar presente en cualquier posición adecuada, y la presente invención comprende todos los isómeros de posición. El número de sustituyentes en un grupo fenilo puede ser 1, 2, 3, 4 ó 5. En una realización, un grupo fenilo sustituido, y de forma análoga un grupo heteroarilo sustituido, porta 1, 2 ó 3, en otra realización 1 ó 2 sustituyentes idénticos o diferentes, en otra realización 1 sustituyente, donde todos los grupos fenilo y heteroarilo son independientes entre sí. En una realización de la invención, los sustituyentes en los grupos fenilo y heteroarilo sustituidos se eligen entre sí independientemente entre uno cualquiera o más de los sustituyentes indicados en la definición respectiva, por ejemplo por sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-O- y alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, o entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-O- y alquil (C₁-C₄)-S(O)₂-, o entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-O- y ciano, o entre halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alquil (C₁-C₄)-O-, o entre halógeno y alquilo (C₁-C₄), con la condición de que los sustituyentes estén comprendidos por la definición del grupo fenilo o heteroarilo respectivo, donde todos los grupos alquilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más átomos de flúor y, como un ejemplo de sustituyentes que contienen alquilo sustituido con flúor, comprendiendo los sustituyentes el grupo CF₃ (trifluorometilo) tal como CF₃ solo, CF₃-O- o CF₃-S- que pueden estar incluidos en cada lista de sustituyentes además de sustituyentes que comprenden alquilo sin sustituir.

En un grupo heteroarilo, que es un residuo de un sistema de anillos heterocíclicos aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros, los heteroátomos en el anillo que se indican en la definición del grupo pueden estar presentes en cualquier combinación y pueden estar presentes en cualquier posición adecuada, con la condición de que el grupo esté en línea con su definición y el compuesto resultante de la fórmula Ia o Ib sea estable y adecuado como un compuesto farmacéutico activo. Uno de los átomos de nitrógeno del anillo a los que se hace referencia específicamente en la definición del grupo heteroarilo, que puede portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente tal como alquilo, es el átomo de nitrógeno del anillo en un sistema de anillos de 5 miembros tal como pirrol, pirazol, imidazol o triazol al que está unido un grupo o átomo exocíclico. Son ejemplos de sistemas de anillos de los cuales puede derivar un grupo heteroarilo pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, triazoles tales como [1,2,3]triazol y [1,2,4]triazol, oxazol ([1,3]oxazol), isoxazol ([1,2]oxazol), tiazol ([1,3]tiazol), isotiazol ([1,2]tiazol), oxadiazoles tales como [1,2,4]oxadiazol, [1,3,4]oxadiazol y [1,2,5]oxadiazol, tiadiazoles tales como [1,3,4]tiadiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazinas tales como [1,2,3]triazina, [1,2,4]triazina y [1,3,5]triazina. En una realización de la invención, un grupo heteroarilo comprende uno o dos heteroátomos del anillo idénticos o diferentes, en otra realización de la invención, heteroarilo comprende un heteroátomo del anillo, que se define como se indica. En otra realización heteroarilo se elige entre tiofenilo, tiazolilo y piridinilo, en otra realización entre tiofenilo y piridinilo, en otra realización heteroarilo es tiofenilo, en otra realización heteroarilo es piridinilo. Los grupos heteroarilo pueden estar unidos mediante cualquier átomo de carbono del anillo. Por ejemplo, un grupo tiofenilo (grupo tienilo) puede ser tiofen-2-ilo (2-tienilo) o tiofen-3-ilo (3-tienilo), furanilo puede ser furan-2-ilo o furan-3-ilo, piridinilo (piridilo) puede ser piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo, pirazolilo puede ser 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo o 2H-pirazol-3-ilo, imidazolilo puede ser 1H-imidazol-2-ilo, 1H-imidazol-4-ilo o 3H-imidazolil-4-ilo, tiazolilo puede ser tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo o tiazol-5-ilo, [1,2,4]triazolilo puede ser 1H-[1,2,4]triazol-3-ilo, 2H-[1,2,4]triazol-3-ilo o 4H-[1,2,4]triazol-3-ilo.

En los grupos heteroarilo sustituidos, los sustituyentes pueden estar presentes en cualquier posición, por ejemplo en un grupo tiofen-2-ilo o un grupo furan-2-ilo en la posición 3 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5, en un grupo tiofen-3-ilo o grupo furan-3-ilo en la posición 2 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5, en un grupo piridin-2-ilo en la posición 3 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6, en un grupo piridin-3-ilo en la posición 2 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6, en un grupo piridin-4-ilo en la posición 2 y/o en la posición 3 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6. En una realización, un grupo heteroarilo sustituido está sustituido con uno, dos o tres, en otra realización con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes, en otra realización con un sustituyente. Si un átomo de nitrógeno del anillo que está presente puede portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente, el sustituyente en este átomo de nitrógeno puede ser un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo un grupo terc-butilo, por ejemplo, en el que los grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor. Generalmente, los átomos de nitrógeno del anillo adecuados en los compuestos de las fórmulas Ia y Ib, por ejemplo el átomo de nitrógeno en un grupo piridinilo o un átomo de nitrógeno en un grupo [1,2,5]oxadiazolilo, también pueden portar un sustituyente de óxido -O⁻ y por lo tanto el compuesto estará presente en forma de un N-óxido.

En una realización de la invención, los heteroátomos del anillo en Het¹ se eligen entre N y S, en otra realización entre O y S, en otra realización son átomos de O, en otra realización son átomos de N. En una realización, el número de heteroátomos del anillo en Het¹ es 1, En una realización, dos átomos de oxígeno del anillo en Het¹ no están presentes en posiciones adyacentes del anillo, en otra realización dos heteroátomos del anillo seleccionados entre O y S no están presentes en posiciones adyacentes del anillo, en otra realización dos heteroátomos del anillo no están presentes en posiciones adyacentes del anillo. Los átomos de nitrógeno del anillo en Het¹, excepto para un átomo de nitrógeno del anillo mediante el que Het¹ está unido, portan un átomo de hidrógeno o un sustituyente según se especifica. En una realización, los sustituyentes opcionales en átomos de nitrógeno del anillo en Het¹ se eligen entre alquilo (C₁-C₄) y alquil (C₁-C₆)-O-C(O)-, en otra realización entre alquil (C₁-C₆)-O-C(O)- y cicloalquil (C₃-C₇)-C_vH_{2v}-O-C(O)-, en otra realización entre alquilo (C₁-C₄), en otra realización entre alquil (C₁-C₆)-O-C(O)-. En una realización, los sustituyentes opcionales en los átomos de carbono del anillo en Het¹ se eligen entre flúor y alquilo (C₁-C₄), en otra realización entre alquilo (C₁-C₄) y oxo, en otra realización entre alquilo (C₁-C₄). En el caso de que Het¹ contenga cualquier grupo oxo como sustituyente, en una realización no están presentes más de dos de dichos sustituyentes oxo, y en otra realización no están presentes más de uno de dichos sustituyentes oxo. En una realización, el número de sustituyentes opcionales en Het¹ es 1, 2, 3, 4 ó 5, en otra realización 1, 2, 3 ó 4, en otra realización 1, 2 ó 3, en otra realización 1 ó 2, en otra realización 1 y en otra realización Het¹ está sin sustituir. Het¹ puede unirse a través de cualquier átomo de carbono adecuado del anillo o cualquier átomo de nitrógeno del anillo. En una realización, Het¹ se une a través de un átomo de carbono del anillo. En otra realización, Het¹ se une a través de un átomo de nitrógeno del anillo. Het¹ puede ser de 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros. En una realización, Het¹ tiene 4 ó 5 miembros, en otra realización de 5 a 7 miembros, en otra realización 5 ó 6 miembros, en otra realización 5 miembros y en otra realización 6 miembros. Son ejemplos de Het¹, a partir de los cuales pueden elegirse uno o más de Het¹ en una realización, oxetanilo incluyendo oxetan-2-ilo y oxetan-3-ilo, tetrahidrofuranilo incluyendo tetrahidrofuran-2-ilo y tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiranilo incluyendo tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo y tetrahidropiran-4-ilo, oxepanilo incluyendo oxepan-2-ilo, oxepan-3-ilo y oxepan-4-ilo, [1,3]dioxolanilo incluyendo [1,3]dioxolan-2-ilo y [1,3]dioxolan-4-ilo, [1,4]dioxanilo incluyendo [1,4]dioxan-2-ilo, tietanilo incluyendo tietan-2-ilo y tietan-3-ilo, tetrahidrotiofenilo incluyendo tetrahidrotiofen-2-ilo y tetrahidrotiofen-3-ilo, tetrahidrotiopiranilo incluyendo tetrahidrotiopiran-2-ilo, tetrahidrotiopiran-3-ilo y tetrahidrotiopiran-4-ilo, [1,4]ditanilo incluyendo [1,4]ditan-2-ilo, azetidino incluyendo azetidín-1-ilo, azetidín-2-ilo y azetidín-3-ilo, pirrolidinilo incluyendo pirrolidín-1-ilo, pirrolidín-2-ilo y pirrolidín-3-ilo, piperidinilo incluyendo piperidín-1-ilo, piperidín-2-ilo, piperidín-3-ilo y piperidín-4-ilo, azepanilo incluyendo azepan-1-ilo, azepan-2-ilo, azepan-3-ilo y azepan-4-ilo, imidazolidinilo incluyendo imidazolidín-1-ilo, imidazolidín-2-ilo e imidazolidín-4-ilo, oxazolidinilo incluyendo oxazolidín-2-ilo, oxazolidín-3-ilo, oxazolidín-4-ilo y oxazolidín-5-ilo, tiazolidinilo incluyendo tiazolidín-2-ilo, tiazolidín-3-ilo, tiazolidín-4-ilo y tiazolidín-5-ilo, piperazinilo incluyendo piperazin-1-ilo y piperazin-2-ilo, morfolinilo incluyendo morfolín-2-ilo, morfolín-3-ilo y morfolín-4-ilo, tiomorfolinilo incluyendo tiomorfolín-2-ilo, tiomorfolín-3-ilo y tiomorfolín-4-ilo, que están todos opcionalmente sustituidos como se ha especificado con respecto a Het¹.

En una realización de la invención, el heteroátomo del anillo más que está presente opcionalmente en Het² además del átomo de nitrógeno en el anillo por el que Het² está unido, se elige entre N y O, en otra realización entre O y S, en otra realización es un átomo de O, en otra realización es un átomo de N. En una realización, no está presente un heteroátomo del anillo más en Het² además del átomo de nitrógeno en el anillo por el que Het² está unido. En una realización, los dos heteroátomos en el anillo no están presentes en posiciones del anillo adyacentes de Het². Un átomo de nitrógeno del anillo más, que está presente en Het² además del átomo de nitrógeno en el anillo por el que Het² está unido, porta un átomo de hidrógeno o un sustituyente según se especifica. En una realización, el sustituyente opcional en un átomo de nitrógeno del anillo más de este tipo en Het² se elige entre alquilo (C₁-C₄) y alquil (C₁-C₆)-O-C(O)-, en otra realización entre alquil (C₁-C₆)-O-C(O)- y cicloalquil (C₃-C₇)-C_vH_{2v}-O-C(O)-, en otra realización entre alquilo (C₁-C₄), en otra realización entre alquil (C₁-C₆)-O-C(O)-. En una realización, los sustituyentes opcionales en los átomos de carbono del anillo en Het² se eligen entre flúor y alquilo (C₁-C₄), en otra realización entre alquilo (C₁-C₄) y oxo, en otra realización entre alquilo (C₁-C₄). En el caso de que Het² contenga cualquier grupo oxo en forma de sustituyentes, en una realización no están presentes más de dos de dichos sustituyentes oxo, y en otra realización no están presentes más de uno de dichos sustituyentes oxo. En una realización, el número de sustituyentes opcionales en Het² es 1, 2, 3, 4 ó 5, en otra realización 1, 2, 3 ó 4, en otra realización 1, 2 ó 3, en otra realización 1 ó 2, en otra realización 1 y en otra realización Het² está sin sustituir. Het² puede ser de 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros o 7

miembros. En una realización, Het² tiene 4 ó 5 miembros, en otra realización de 5 a 7 miembros, en otra realización 5 ó 6 miembros, en otra realización 5 miembros y en otra realización 6 miembros. Son ejemplos de Het², a partir de los cuales uno o más de los que Het² se elige en una realización, azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, azepan-1-ilo, imidazolidin-1-ilo, oxazolidin-3-ilo, tiazolidin-3-ilo, piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, los cuales están todos opcionalmente sustituidos como se especifica con respecto a Het².

Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo. En una realización de la invención, halógeno es flúor, cloro o bromo, en otra realización flúor o cloro, donde todas las apariciones de halógeno en los compuestos de las fórmulas la y lb son independientes entre sí.

La presente invención comprende todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de las fórmulas la y lb, por ejemplo, todos los posibles enantiómeros y diastereoisómeros, incluyendo isómeros cis/trans. La invención comprende igualmente mezclas de dos o más formas estereoisoméricas, por ejemplo, mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, incluyendo isómeros cis/trans, en todas las relaciones. Los centros asimétricos contenidos en los compuestos de las fórmulas la y lb, por ejemplo en grupos alquilo no sustituidos o sustituidos o en el anillo diazacicloalcano representado en las fórmulas la y lb, pueden todos, independientemente entre sí, tener configuración S o configuración R. La invención se refiere a enantiómeros, tanto como antípodas levorrotatorios como dextrorrotatorios, en forma enantioméricamente pura y sustancialmente enantioméricamente pura, en forma de racematos y en forma de mezclas de los dos enantiómeros en todas las proporciones. La invención se refiere análogamente a diastereoisómeros en forma de diastereoisómeros puros y sustancialmente puros y en forma de mezclas de dos o más diastereoisómeros en todas las proporciones. La invención también comprende todos los isómeros cis/trans de los compuestos de las fórmulas la y lb en forma pura y sustancialmente pura y en forma de mezclas del isómero cis y el isómero trans en todas las proporciones. La isomería cis/trans puede ocurrir por ejemplo en anillos cicloalcano sustituidos y en el anillo diazacicloalcano representado en las fórmulas la y lb. La preparación de los estereoisómeros individuales puede realizarse, si se desea, mediante la resolución de una mezcla de acuerdo con métodos habituales, por ejemplo mediante cromatografía o cristalización, mediante el uso de compuestos de partida estereoquímicamente uniformes en la síntesis, o mediante reacciones estereoselectivas. Opcionalmente, puede realizarse una derivatización antes de una separación de los estereoisómeros. La separación de una mezcla de estereoisómeros puede realizarse en la etapa del compuesto de la fórmula la o lb o en la etapa de un intermedio en el transcurso de la síntesis. La invención también comprende todas las formas tautoméricas de los compuestos de las fórmulas la y lb.

En caso de que los compuestos de las fórmulas la y lb contengan uno o más grupos ácidos y/o básicos, es decir grupos formadores de sales, la invención también incluye sus sales fisiológica o toxicológicamente aceptables correspondientes, es decir, sales no tóxicas, en particular sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales pueden contener componentes de sal inorgánicos u orgánicos. Las sales pueden formarse, por ejemplo, a partir de compuestos de las fórmulas la y lb que contengan un grupo ácido, por ejemplo un grupo de ácido carboxílico (HO-CO-) y bases no tóxicas inorgánicas u orgánicas. Son bases adecuadas, por ejemplo, compuestos de metales alcalinos o compuestos de metales alcalinotérreos adecuados, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o hidrógeno-carbonato sódico o amoniaco, o compuestos amino orgánicos e hidróxidos de amonio cuaternario. Las reacciones de los compuestos de las fórmulas la y lb con bases para la preparación de las sales en general se realizan de acuerdo con procedimientos habituales en un disolvente o diluyente. Debido a la estabilidad fisiológica y química, las sales ventajosas de grupos ácidos son, en muchos casos, sales de sodio, potasio, magnesio o calcio o sales de amonio, que también pueden portar uno o más grupos orgánicos en el átomo de nitrógeno. Los compuestos de las fórmulas la y lb que contienen un grupo básico, es decir protonable, por ejemplo un grupo amino, el resto diazacicloalcano representado en las fórmulas la y lb en caso de que R¹⁰ sea hidrógeno, u otro heterociclo básico tal como el anillo de 6 miembros en el resto (aza)indolizina en caso de que Y sea un átomo de nitrógeno, pueden estar presentes en forma de sus sales de adición de ácidos con ácidos fisiológicamente aceptables, por ejemplo en forma de sal con cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, que en general pueden prepararse a partir de los compuestos de las fórmulas la y lb por reacción con un ácido en un disolvente o diluyente de acuerdo con procedimientos habituales. Normalmente, en particular en el caso de sales de adición de ácidos de un compuesto que contiene dos o más grupos básicos, en una sal obtenida, la proporción de los componentes de sal puede desviarse hacia arriba o hacia abajo de la proporción estequiométrica, tal como la proporción molar 1:1 ó 1:2, en el caso de la sal de adición de

ácidos de un compuesto de las fórmulas Ia y Ib que contienen uno o dos grupos básicos con un ácido monovalente, y variar dependiendo de las condiciones aplicadas. La presente invención comprende además sales que contienen los componentes en una proporción no estequiométrica, y una indicación de que una sal de adición de ácidos de un compuesto de la fórmula Ia o Ib contiene un ácido en una cantidad molar doble, por ejemplo, también permite una cantidad inferior o superior de ácido en la sal obtenida, por ejemplo, aproximadamente 1,8 o aproximadamente 2,1 mol de ácido por mol de compuesto de la fórmula Ia o Ib. Si un compuesto de las fórmulas I contiene simultáneamente un grupo ácido y un grupo básico en la molécula, la invención también incluye sales internas (betainas, zwitteriones) además de las formas salinas mencionadas. La presente invención también comprende todas las sales de los compuestos de las fórmulas Ia y Ib que, debido a la baja tolerabilidad fisiológica no son adecuadas directamente para su uso como agentes farmacéuticos, pero que son adecuadas como productos intermedios para reacciones químicas o para preparar sales fisiológicamente aceptables, por ejemplo por medio de intercambio aniónico o intercambio catiónico. Un objeto de la presente invención también consiste en los solvatos de los compuestos de las fórmulas Ia y Ib y sus sales, tales como hidratos y aductos con alcoholes tales como alcanos (C₁-C₄), en particular solvatos fisiológicamente aceptables, así como metabolitos activos de los compuestos de las fórmulas Ia y Ib y profármacos de los compuestos de las fórmulas Ia y Ib, es decir, compuestos que *in vitro* pueden no necesariamente exhibir actividad farmacológica pero que *in vivo* se transforman en compuestos farmacológicamente activos de las fórmulas Ia y Ib, por ejemplo compuestos que se convierten por hidrólisis metabólica en los compuestos de las fórmulas Ia o Ib. Son ejemplos de dichos profármacos compuestos en los que un átomo de nitrógeno que se puede acilar, por ejemplo el átomo de nitrógeno que porta el grupo R¹⁰ en el resto diazacicloalcano representado en las fórmulas Ia y Ib en el caso de que R¹⁰ sea hidrógeno, porta un grupo alquil-O-CO- o un grupo acilo tal como un grupo alquil-CO-, por ejemplo, y por lo tanto se ha convertido en un grupo carbamato o un grupo amida, o compuestos en los que un grupo de ácido carboxílico se ha esterificado.

Si los dos grupos R^a juntos son un grupo alquilo (C₂-C₅) divalente, en una realización de la invención el dicho grupo alquilo divalente está unido al átomo de carbono que porta los grupos R^a mediante dos átomos de carbono distintos y forma, junto con el átomo de carbono que porta los grupos R^a, un anillo cicloalcano al que el anillo (aza)indolizina representado en las fórmulas Ia y Ib y el grupo R²⁰ está unido en la misma posición del anillo. Dicho anillo cicloalcano, tal como un anillo cicloalcano en los compuestos de las fórmulas Ia y Ib en general, puede portar uno o más grupos alquilo (C₁-C₄), por ejemplo uno, dos, tres o cuatro grupos metilo, y/o uno o más, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro átomos de flúor. Dicho anillo cicloalcano puede ser un anillo ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano o ciclohexano, los cuales pueden estar todos sin sustituir o sustituidos con alquilo y/o flúor, como se indica. En una realización de la invención, dicho anillo cicloalcano es un anillo ciclopropano que puede no estar sustituido o estar sustituido con alquilo y/o flúor como se indica, es decir, en esta realización el grupo alquilo (C₂-C₅) divalente es un grupo etano-1,2-diilo (grupo 1,2-etileno) que no está sustituido o está sustituido con alquilo y/o flúor, como se indica. En una realización, el grupo alquilo (C₂-C₅) divalente es un grupo alquilo (C₂-C₄), en otra realización un grupo alquilo (C₂-C₃) y en otra realización un grupo alquilo C₂. En una realización de la invención, los grupos R^a se eligen entre hidrógeno y flúor, en otra realización entre hidrógeno y alquilo (C₁-C₄), donde los dos grupos R^a son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes, o en todas estas realizaciones, los dos grupos R^a juntos son un grupo alquilo (C₂-C₅) divalente. En una realización de la invención, los grupos R^a son idénticos o diferentes elegidos entre hidrógeno y flúor, en otra realización, son grupos idénticos y diferentes elegidos entre hidrógeno y alquilo (C₁-C₄). En otra realización de la invención, los grupos R^a son idénticos y se eligen entre hidrógeno, flúor y alquilo (C₁-C₄), o los dos grupos R^a juntos son un grupo alquilo (C₂-C₅) divalente. En otra realización de la invención, los grupos R^a son ambos hidrógeno o los dos grupos R^a juntos son un grupo alquilo (C₂-C₅) divalente. En otra realización de la invención, los grupos R^a son ambos hidrógeno, es decir el grupo C(R^a)₂ es el grupo CH₂. En una realización, un grupo alquilo (C₁-C₄) que representa R^a es un grupo alquilo (C₁-C₂), en otra realización es un grupo metilo.

En una realización de la invención, uno, dos, tres o cuatro de los grupos R, en otra realización uno, dos o tres de los grupos R, en otra realización uno o dos de los grupos R, en otra realización uno de los grupos R, que están presentes en el resto diazacicloalcano ilustrado en las fórmulas Ia y Ib, son como se han definido anteriormente o a continuación y se eligen entre todas las denotaciones comprendidas por la definición respectiva de R incluyendo hidrógeno, y todos los grupos R distintos son hidrógeno, donde todos los grupos R que no son hidrógeno, son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes. En una realización de la invención, todos los grupos R son hidrógeno y el resto diazacicloalcano representado en las fórmulas Ia y Ib es un anillo piperazina, anillo homopiperazina o

anillo 1,5-diazocano que porta el grupo R^{10} pero no está sustituido con ningún sustituyente en los átomos de carbono del anillo. En otra realización, todos los grupos R son hidrógeno y el resto diazacicloalcano representado en las fórmulas Ia y Ib es un anillo de piperazina que porta el grupo R^{10} pero no está sustituido con ningún sustituyente en los átomos de carbono del anillo. Los grupos R que son diferentes de hidrógeno pueden estar presentes en cualquier posición del resto diazacicloalcano. Por ejemplo, en caso de que esté presente un grupo R que sea diferente de hidrógeno, en una realización este grupo R está presente en un átomo de carbono del anillo que es adyacente al átomo de nitrógeno del anillo que porta el grupo R^{10} , en otra realización este grupo R está presente en un átomo de carbono del anillo que es adyacente al átomo de nitrógeno del anillo que no porta el grupo R^{10} , y en otra realización, que se aplica en el caso de que al menos uno de los números p y q sea 3, este grupo R está presente en un átomo de carbono que no es adyacente a ningún nitrógeno del anillo. En el caso de que estén presentes dos grupos R que son diferentes de hidrógeno, en una realización estos dos grupos R están presentes en uno y el mismo átomo de carbono del anillo que es adyacente al átomo de nitrógeno del anillo que porta el grupo R^{10} , en otra realización uno de estos dos grupos R está presente en cada uno de los dos átomos de carbono del anillo que están adyacentes al átomo de nitrógeno del anillo que porta el grupo R^{10} , en otra realización estos dos grupos R están presentes en uno y el mismo carbono del anillo que es adyacente al átomo de nitrógeno del anillo que no porta el grupo R^{10} , en otra realización uno de estos dos grupos R está presente en cada uno de los dos átomos de carbono del anillo que están adyacentes al átomo de nitrógeno del anillo que no porta el grupo R^{10} , en otra realización uno de estos dos grupos R está presente en un átomo de carbono del anillo que está adyacente al átomo de nitrógeno del anillo que porta el grupo R^{10} y el otro grupo R está presente en un átomo de carbono del anillo adyacente al átomo de nitrógeno del anillo que no porta el grupo R^{10} , en el que esta última realización, los dos átomos de carbono del anillo que portan dichos grupos R pueden estar presentes en el mismo lado del resto diazacicloalcano, en la cadena $(C(R)_2)_p$ o en la cadena $(C(R)_2)_q$, o en diferentes lados del resto diazacicloalcano, estando uno presente en la cadena $(C(R)_2)_p$ y el otro en la cadena $(C(R)_2)_q$.

En una realización de la invención los grupos R se eligen entre hidrógeno, alquilo (C_1 - C_6) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^1 idénticos o diferentes y cicloalquilo (C_3 - C_7), donde todos los grupos R son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes. En otra realización, los grupos R se eligen entre hidrógeno y alquilo (C_1 - C_6) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^1 idénticos o diferentes, donde todos los grupos R son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes, o dos grupos R unidos al mismo átomo de carbono juntos son un grupo alquilo (C_2 - C_5) divalente. En otra realización, los grupos R se eligen entre hidrógeno y alquilo (C_1 - C_6) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^1 idénticos o diferentes donde todos los grupos R son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes. En una realización de la invención, un grupo alquilo (C_1 - C_6) opcionalmente sustituido que representa R es un grupo alquilo (C_1 - C_4) opcionalmente sustituido, en otra realización un grupo alquilo (C_1 - C_2) opcionalmente sustituido, en otra realización un grupo metilo opcionalmente sustituido. Si dos grupos R juntos son un grupo alquilo (C_2 - C_5) divalente, en una realización de la invención dicho grupo alquilo divalente estará unido al átomo de carbono que porta los grupos mediante dos átomos de carbono distintos y forma, junto con el átomo de carbono que porta los grupos R, un anillo cicloalcano espiro-condensado. Dicho anillo cicloalcano, tal como un anillo cicloalcano en los compuestos de las fórmulas Ia y Ib en general, puede portar uno o más grupos alquilo (C_1 - C_4), por ejemplo uno, dos, tres o cuatro grupos metilo, y/o uno o más, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro átomos de flúor. Dicho anillo cicloalcano puede ser un anillo ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano o ciclohexano, los cuales pueden estar todos sin sustituir o sustituidos con alquilo y/o flúor, como se indica. En una realización de la invención, dicho anillo cicloalcano es un anillo ciclopropano que puede no estar sustituido o estar sustituido con alquilo y/o flúor como se indica, es decir, en esta realización el grupo alquilo (C_2 - C_5) divalente es un grupo etano-1,2-diilo (grupo 1,2-etileno) que no está sustituido o está sustituido con alquilo y/o flúor, como se indica. En una realización, el grupo alquilo (C_2 - C_5) divalente es un grupo alquilo (C_2 - C_4), en otra realización un grupo alquilo (C_2 - C_3) y en otra realización un grupo alquilo C_2 .

En una realización de la invención, un grupo alquilo que representa R está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes R^1 idénticos o diferentes, en otra realización con uno, dos o tres sustituyentes R^1 idénticos o diferentes, en otra realización con uno o dos sustituyentes R^1 idénticos o diferentes, en otra realización con un sustituyente R^1 , y en otra realización un grupo alquilo que representa R está sin sustituir, donde todos los grupos alquilo que representan R son independientes entre sí con respecto a su patrón de sustitución. En una realización, R^1 se elige entre cicloalquilo (C_3 - C_7), fenilo, heteroarilo, hidroxi, R^2 -N(R^3)-C(O)-, R^4 -O-C(O)- y ciano, en otra realización entre fenilo, heteroarilo, hidroxi, R^2 -N(R^3)-C(O)-, R^4 -O-C(O)- y ciano, en otra realización entre fenilo, hidroxi, R^2 -N(R^3)-

C(O)- y R⁴-O-C(O)-, en otra realización entre fenilo, hidroxilo y R²-N(R³)-C(O)-, en otra realización entre hidroxilo, R²-N(R³)-C(O)- y R⁴-O-C(O)-, en otra realización entre hidroxilo y R²-N(R³)-C(O)-, en otra realización entre R²-N(R³)-C(O)- y R⁴-O-C(O)- y en otra realización R¹ es R²-N(R³)-C(O)-.

En una realización de la invención los grupos R² se eligen entre hidrógeno y alquilo (C₁-C₆) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R⁵ idénticos o diferentes, en otra realización los grupos R² se eligen entre alquilo (C₁-C₆) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R⁵ idénticos o diferentes, y cicloalquilo (C₃-C₇), y en otra realización los grupos R² son alquilo (C₁-C₆) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R⁵ idénticos o diferentes, donde todos los grupos R² son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes. En una realización, un grupo alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido que representa R² es un grupo alquilo (C₂-C₆) opcionalmente sustituido, en otra realización un grupo alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido, en otra realización un grupo alquilo (C₂-C₄) opcionalmente sustituido. En una realización, un grupo alquilo que representa R² está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes R⁵ idénticos o diferentes, en otra realización con uno, dos o tres sustituyentes R⁵ idénticos o diferentes, en otra realización con uno o dos sustituyentes R⁵ idénticos o diferentes, en otra realización con un sustituyente R⁵, y en otra realización un grupo alquilo que representa R² está sin sustituir, donde todos los grupos alquilo que representan R² son independientes entre sí con respecto a su patrón de sustitución.

En una realización de la invención, R³ se elige entre hidrógeno y alquilo (C₁-C₂), en otra realización entre hidrógeno y metilo, en otra realización R³ es alquilo (C₁-C₄), en otra realización R³ es hidrógeno.

En una realización de la invención, R⁴ se elige entre hidrógeno y alquilo (C₁-C₃), en otra realización R⁴ es alquilo (C₁-C₄), en otra realización R⁴ es alquilo (C₁-C₃), en otra realización R⁴ es hidrógeno.

En una realización de la invención, R⁵ se elige entre hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, R⁶-N(R⁷)-C(O)-, R⁸-O-C(O)-, cicloalquilo (C₃-C₇), heteroarilo y Het¹, en otra realización entre hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, R⁶-N(R⁷)-C(O)-, cicloalquilo (C₃-C₇), heteroarilo y Het¹, en otra realización entre hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, R⁶-N(R⁷)-C(O)-, cicloalquilo (C₃-C₇) y Het¹, en otra realización entre hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-O-, R⁶-N(R⁷)-C(O)-, cicloalquilo (C₃-C₇) y Het¹, en otra realización entre hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-O-, cicloalquilo (C₃-C₇) y Het¹, en otra realización entre hidroxilo y alquil (C₁-C₄)-O-, en otra realización entre alquil (C₁-C₄)-O-, cicloalquilo (C₃-C₇) y Het¹, en otra realización entre hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, R⁶-N(R⁷)-C(O)-, R⁸-O-C(O)-, heteroarilo y Het¹, en otra realización entre hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, R⁶-N(R⁷)-C(O)-, heteroarilo y Het¹, en otra realización entre hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, R⁶-N(R⁷)-C(O)- y Het¹, en otra realización entre hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-O-, R⁶-N(R⁷)-C(O)- y Het¹, en otra realización entre hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-O- y Het¹, en otra realización entre hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-O- y alquil (C₁-C₄)-S(O)_m- y en otra realización entre (C₁-C₄)-alquil-O- y Het¹, en otra realización R⁵ es alquil (C₁-C₄)-O-, en otra realización R⁵ es Het¹, en otra realización R⁵ es hidroxilo, en otra realización R⁵ es R⁶-N(R⁷)-C(O)-. En una realización, un grupo heteroarilo que representa R⁵ es un grupo piridinilo. En una realización, un grupo Het¹ que representa R⁵ comprende uno o dos heteroátomos en el anillo uno de los cuales es un átomo de oxígeno y el otro de los cuales, que está opcionalmente presente, se elige entre oxígeno y nitrógeno, en otra realización comprende un heteroátomo del anillo que es un átomo de oxígeno y opcionalmente un heteroátomo del anillo más que es un átomo de nitrógeno, en otra realización comprende un heteroátomo del anillo que es un átomo de oxígeno, y en otra realización un grupo Het¹ que representa R⁵ es un grupo tetrahidropirranilo.

En una realización de la invención, R⁶ se elige entre hidrógeno y alquilo (C₁-C₂), en otra realización entre hidrógeno y metilo, en otra realización R⁶ es alquilo (C₁-C₄), en otra realización R⁶ es hidrógeno.

En una realización de la invención, R⁷ se elige entre hidrógeno y alquilo (C₁-C₂), en otra realización entre hidrógeno y metilo, en otra realización R⁷ es alquilo (C₁-C₄), en otra realización R⁷ es hidrógeno.

En una realización de la invención, R⁸ se elige entre hidrógeno y alquilo (C₁-C₃), en otra realización R⁸ es alquilo (C₁-C₄), en otra realización R⁸ es alquilo (C₁-C₃), en otra realización R⁸ es hidrógeno.

En una realización de la invención, R¹⁰ se elige entre hidrógeno y alquil (C₁-C₆)-O-CO-, en otra realización entre hidrógeno y alquil (C₁-C₄)-O-CO-, en otra realización R¹⁰ es hidrógeno.

En una realización de la invención, R²⁰ se elige entre fenilo y heteroarilo donde heteroarilo se elige entre tiofenilo, tiazolilo y piridinilo, en otra realización entre fenilo y heteroarilo donde heteroarilo se elige entre tiofenilo y piridinilo, en otra realización entre fenilo y heteroarilo donde heteroarilo es tiofenilo, en otra

realización entre fenilo y heteroarilo donde heteroarilo es piridinilo, que están todos opcionalmente sustituidos como se indica. En otra realización de la invención, R^{20} es fenilo que está opcionalmente sustituido como se indica. En una realización, el número de sustituyentes opcionales en el grupo R^{20} es uno, dos, tres o cuatro, en otra realización uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno. Los sustituyentes en un grupo sustituido R^{20} pueden estar presentes en los átomos de carbono en cualquier posición como se indicó anteriormente con respecto a los grupos fenilo y heteroarilo sustituidos en general. Por lo tanto, por ejemplo, en el caso de un grupo fenilo monosustituido que representa R^{20} , el sustituyente puede estar presente en la posición 2, la posición 3 o la posición 4 y, en el caso de un grupo fenilo disustituido, los sustituyentes pueden estar presentes en las posiciones 2 y 3, o en las posiciones 2 y 4, o en las posiciones 2 y 5, o en las posiciones 2 y 6, o en las posiciones 3 y 4, o en las posiciones 3 y 5. Asimismo, un grupo fenilo trisustituido que representa R^{20} puede portar los sustituyentes en cualquier posición y puede ser un grupo tal como 3-cloro-2,6-dimetil-fenilo, 3-fluoro-2,6-dimetil-fenilo, 6-cloro-3-fluoro-2-metil-fenilo o 2-cloro-3-fluoro-6-metil-fenilo, por ejemplo, en caso de un grupo fenilo trisustituido con flúor y/o cloro y metilo. En una realización, los sustituyentes que pueden estar presentes en el grupo R^{20} , se eligen entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O- y alquil (C_1-C_4)-S(O)_m-, en otra realización entre halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquil (C_1-C_4)-O-, en otra realización entre halógeno y alquilo (C_1-C_4), por ejemplo entre cloro, flúor y metilo, donde en una realización de la invención los grupos alquilo en los sustituyentes en el grupo R^{20} pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más átomos de flúor y, como un ejemplo de sustituyentes que contienen alquilo sustituido con flúor, comprendiendo los sustituyentes el grupo trifluorometilo tal como CF₃ solo, CF₃-O- o CF₃-S- pueden incluirse en cada lista de sustituyentes además de los sustituyentes que comprenden alquilo sin sustituir, y en otra realización de la invención los grupos alquilo en sustituyentes en el grupo R^{20} no están sustituidos con flúor y en esta última realización dicho alquilo por lo tanto significa alquilo sin sustituir. Los grupos específicos, además de los grupos específicos anteriormente mencionados, que pueden representar el grupo R^{20} y entre los cuales uno o más de los cuales se elige R^{20} en una realización de la invención, incluyen fenilo, es decir fenilo no sustituido, por ejemplo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-metil-fenilo (o-tolilo), 3-metil-fenilo (m-tolilo), 4-metil-fenilo (p-tolilo), 2-etil-fenilo, 3-etil-fenilo, 4-etil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo, 2,6-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 3,5-dicloro-fenilo, 2-cloro-3-fluoro-fenilo, 2-cloro-4-fluoro-fenilo, 2-cloro-5-fluoro-fenilo, 2-cloro-6-fluoro-fenilo, 3-cloro-2-fluoro-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 3-cloro-5-fluoro-fenilo, 4-cloro-2-fluoro-fenilo, 4-cloro-3-fluoro-fenilo, 5-cloro-2-fluoro-fenilo, 2,3-dimetil-fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 2,5-dimetil-fenilo, 2,6-dimetil-fenilo, 3,4-dimetil-fenilo, 3,5-dimetil-fenilo, 2-fluoro-3-metil-fenilo, 2-fluoro-4-metil-fenilo, 2-fluoro-5-metil-fenilo, 2-fluoro-6-metil-fenilo, 3-fluoro-2-metil-fenilo, 3-fluoro-4-metil-fenilo, 3-fluoro-5-metil-fenilo, 4-fluoro-2-metil-fenilo, 4-fluoro-3-metil-fenilo, 5-fluoro-2-metil-fenilo, 2-cloro-3-metil-fenilo, 2-cloro-4-metil-fenilo, 2-cloro-5-metil-fenilo, 2-cloro-6-metil-fenilo, 3-cloro-2-metil-fenilo, 3-cloro-4-metil-fenilo, 3-cloro-5-metil-fenilo, 4-cloro-2-metil-fenilo, 4-cloro-3-metil-fenilo, 5-cloro-2-metil-fenilo, 2-metoxi-3-metil-fenilo, 2-metoxi-4-metil-fenilo, 2-metoxi-5-metil-fenilo, 2-metoxi-6-metil-fenilo, 3-metoxi-2-metil-fenilo, 3-metoxi-4-metil-fenilo, 3-metoxi-5-metil-fenilo, 4-metoxi-2-metil-fenilo, 4-metoxi-3-metil-fenilo, 5-metoxi-2-metil-fenilo.

En una realización de la invención, R^{30} se elige entre cicloalquilo (C_5-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), tetrahidropiranilo y fenilo, en otra realización entre cicloalquilo (C_5-C_7), tetrahidropiranilo y fenilo, en otra realización entre cicloalquilo (C_5-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7) y fenilo, en otra realización entre cicloalquilo (C_5-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7) y tetrahidropiranilo, en otra realización entre cicloalquilo (C_5-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_7), fenilo y heteroarilo, en otra realización entre cicloalquilo (C_5-C_7), tetrahidropiranilo, fenilo y heteroarilo, en otra realización entre cicloalquilo (C_5-C_7), fenilo y heteroarilo, en otra realización entre cicloalquilo (C_5-C_7) y cicloalquenilo (C_5-C_7), en otra realización entre cicloalquilo (C_5-C_7) y fenilo, en otra realización entre fenilo y heteroarilo, en otra realización R^{30} es fenilo, donde los grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, fenilo y heteroarilo están todos opcionalmente sustituidos como se indica. En una realización, un grupo cicloalquilo que representa R^{30} es cicloalquilo (C_5-C_6), en otra realización ciclohexilo. En una realización, un grupo cicloalquenilo que representa R^{30} es cicloalquenilo (C_5-C_6), en otra realización ciclohexenilo. En una realización, un grupo heteroarilo que representa R^{30} se elige entre tiofenilo y piridinilo, en otra realización es tiofenilo, en otra realización es piridinilo, que están todos opcionalmente sustituidos como se indica. En una realización, el número de sustituyentes opcionales en el grupo R^{30} es uno, dos, tres o cuatro, en otra realización uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno, y en otra realización el grupo R^{30} está sin sustituir. Los sustituyentes en un grupo sustituido R^{30} pueden estar presentes en los átomos de carbono en cualquier posición como se indicó

anteriormente con respecto a los grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, fenilo y heteroarilo sustituidos en general. Por ejemplo, en el caso de un grupo fenilo monosustituido que representa R^{30} , el sustituyente puede estar presente en la posición 2, la posición 3 o la posición 4 y, en el caso de un grupo fenilo disustituido, los sustituyentes pueden estar presentes en las posiciones 2 y 3, o en las posiciones 2 y 4, o en las posiciones 2 y 5, o en las posiciones 2 y 6, o en las posiciones 3 y 4, o en las posiciones 3 y 5. En una realización, los sustituyentes que pueden estar presentes en un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo que representa R^{30} se eligen entre flúor, metilo e hidroxilo, en otra realización entre flúor y metilo. En una realización de la invención, los sustituyentes en un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo que representan R^{30} son hidroxilo. En otra realización, un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo que representa R^{30} está sin sustituir. En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo fenilo o heteroarilo que representa R^{30} , se eligen entre halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquil (C_1-C_4)-O-, en otra realización entre halógeno, alquilo (C_1-C_4) y ciano, en otra realización entre halógeno y alquilo (C_1-C_4), donde en una realización de la invención los grupos alquilo en sustituyentes en grupos fenilo y heteroarilo que representan R^{30} pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más átomos de flúor y, como un ejemplo de sustituyentes que contienen alquilo sustituido con flúor, los sustituyentes que comprenden el grupo trifluorometilo tales como CF_3 solo o CF_3 -O- pueden incluirse en cada lista de sustituyentes además de sustituyentes que comprenden alquilo sin sustituir, y en otra realización de la invención los grupos alquilo en sustituyentes en el grupo R^{30} no están sustituidos con flúor y en esta última realización dicho alquilo por lo tanto significa alquilo sin sustituir. En una realización de la invención, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo fenilo o heteroarilo que representan R^{30} , se eligen seleccionados entre halógeno, en otra realización entre flúor, cloro y bromo, en otra realización entre flúor y cloro. Los grupos específicos que pueden aparecer como el grupo R^{30} y entre cualquiera de uno o más de los cuales R^{30} se elige en una realización de la invención, incluyen por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopent-2-enilo, ciclohex-2-enilo, ciclohept-2-enilo, 4-fluoro-ciclohexilo, 4-metil-ciclohexilo, 2-hidroxilo-ciclopentilo, 3-hidroxilo-ciclopentilo, 2-hidroxilo-ciclohexilo, 3-hidroxilo-ciclohexilo, 4-hidroxilo-ciclohexilo, 2-hidroxilo-cicloheptilo, 3-hidroxilo-cicloheptilo, 4-hidroxilo-cicloheptilo, 4,4-difluoro-ciclohexilo, 3,3-dimetil-ciclohexilo, 4,4-dimetil-ciclohexilo, tetrahidropirán-3-ilo, tetrahidropirán-4-ilo, fenilo, es decir fenilo sin sustituir, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-metoxi-piridin-3-ilo, 4-metoxi-piridin-3-ilo, 5-metoxi-piridin-3-ilo, 6-metoxi-piridin-3-ilo, 2-metoxi-piridin-4-ilo, 3-metoxi-piridin-4-ilo.

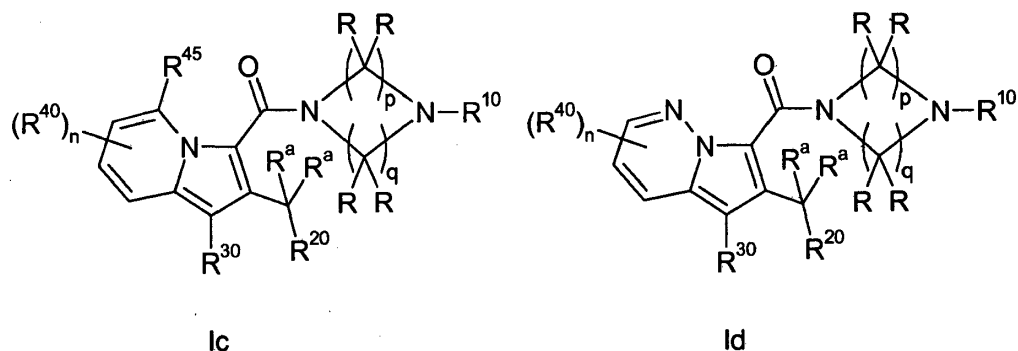
Los sustituyentes R^{40} pueden estar presentes en los átomos de carbono del anillo en cualquiera de las posiciones en el anillo de 6 miembros del resto (aza)indolizina representado en las fórmulas la y lb, que no está ocupado por el grupo Y y no es una posición de fusión. En caso de que el número n de los sustituyentes R^{40} sea menor de 3, todos los átomos de carbono en dichas posiciones del anillo de 6 miembros del resto (aza)indolizina representado en las fórmulas la y lb, que no están ocupados por el grupo Y o son una posición de fusión, que no portan un sustituyente R^{40} , portan un átomo de hidrógeno, es decir están presentes en las posiciones respectivas de los grupos CH. En caso de que el número n sea 0, los tres de dichos átomos de carbono del anillo portan átomos de hidrógeno. En el caso de que un compuesto de la fórmula la o lb que porta un sustituyente R^{40} , en una realización de la invención está presente el sustituyente R^{40} en el átomo de carbono del anillo en el anillo de 6 miembros en el resto (aza)indolizina representado en las fórmulas la y lb que es adyacente al grupo Y, en otra realización el sustituyente R^{40} está presente en el átomo de carbono del anillo que se separa del grupo Y por un átomo de carbono del anillo, y en otra realización el sustituyente R^{40} está presente en el átomo de carbono del anillo que se separa del grupo Y por dos átomos de carbono del anillo. En el caso de que un compuesto de la fórmula la o lb que porta dos sustituyentes R^{40} , en una realización los sustituyentes R^{40} están presentes en el átomo de carbono del anillo que es adyacente al grupo Y y en el átomo de carbono del anillo que se separa del grupo Y por un átomo de carbono del anillo, en otra realización los sustituyentes R^{40} están presentes en el átomo de carbono del anillo que es adyacente al grupo Y y en el átomo de carbono del anillo que se separa del grupo Y por dos átomos de carbono del anillo, y en otra realización los sustituyentes R^{40} están presentes en el átomo de carbono del anillo que se separa del grupo Y por un átomo de carbono del anillo y en el átomo de carbono del anillo que se separa del grupo Y por dos átomos de carbono del anillo. En una realización de la invención, el número n de los sustituyentes R^{40} es 0, 1 ó 2, en otra realización es 0 ó 1. En una realización de la invención, el número n es 1 ó 2, en otra realización es 1. En otra realización, el número n es 0, es decir, ningún sustituyente R^{40} está presente en el compuesto de la fórmula la o lb. En una realización de la invención, R^{40} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxilo, alquil (C_1-C_4)-O-, R^{41} -N(R^{42})-, Het^2 , R^{41} -N(R^{42})-C(O)-, Het^2 -C(O)-, ciano,

R^{41} -N(R^{42})-S(O)₂- y Het²-S(O)₂-, en otra realización entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alquilo (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, R^{41} -N(R^{42})-, Het², R^{41} -N(R^{42})-C(O)-, Het²-C(O)-, R^{41} -N(R^{42})-S(O)₂- y Het²-S(O)₂-, en otra realización entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, Het², R^{41} -N(R^{42})-C(O)-, Het²-C(O)-, R^{41} -N(R^{42})-S(O)₂- y Het²-S(O)₂-, en otra realización entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-, R^{41} -N(R^{42})-C(O)-, Het²-C(O)-, R^{41} -N(R^{42})-S(O)₂- y Het²-S(O)₂-, en otra realización entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-O-, R^{41} -N(R^{42})-, Het², R^{41} -N(R^{42})-C(O)- y Het²-C(O)-, en otra realización entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-O-, R^{41} -N(R^{42})-C(O)- y Het²-C(O)-, en otra realización entre halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-O-, Het², R^{41} -N(R^{42})-C(O)- y Het²-C(O)-, en otra realización entre halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-O-, R^{41} -N(R^{42})-C(O)- y Het²-C(O)-, en otra realización entre halógeno, alquil (C₁-C₄)-O-, R^{41} -N(R^{42})-C(O)- y Het²-C(O)-, en otra realización entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), R^{41} -N(R^{42})-, Het², R^{41} -N(R^{42})-C(O)- y Het²-C(O)-, en otra realización entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), R^{41} -N(R^{42})-C(O)- y Het²-C(O)-, en otra realización entre halógeno, Het², R^{41} -N(R^{42})-C(O)- y Het²-C(O)-, en otra realización entre halógeno, R^{41} -N(R^{42})-C(O)- y Het²-C(O)-, en otra realización entre R^{41} -N(R^{42})-C(O)- y Het²-C(O)-, en otra realización entre halógeno y R^{41} -N(R^{42})-C(O)-, en otra realización entre halógeno y Het²-C(O)-, en otra realización entre halógeno, hidroxilo y alquil (C₁-C₄)-O-, en otra realización entre halógeno y alquil (C₁-C₄)-O-, en otra realización R^{40} es alquil (C₁-C₄)-O-, en otra realización R^{40} es R^{41} -N(R^{42})-C(O)-, en otra realización R^{40} es Het²-C(O), donde todos los sustituyentes R^{40} son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes.

En una realización de la invención, R^{41} se elige entre hidrógeno y alquilo (C_1 - C_4), en otra realización entre hidrógeno y cicloalquil (C_3 - C_7)- C_nH_{2n} , en otra realización entre alquilo (C_1 - C_4) y cicloalquil (C_3 - C_7)- C_nH_{2n} , en otra realización R^{41} es alquilo (C_1 - C_4), en otra realización R^{41} es hidrógeno, donde todos los grupos R^{41} son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes.

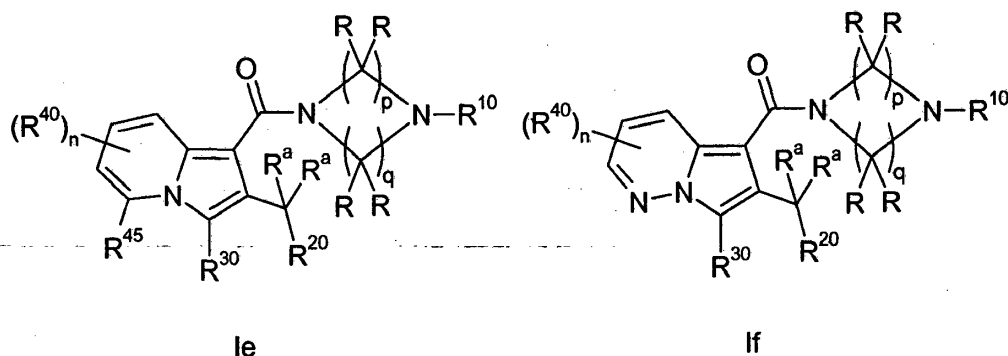
En una realización de la invención, R^{42} se elige entre hidrógeno y metilo, en otra realización R^{42} es alquilo (C_1 - C_4), en otra realización R^{42} es hidrógeno, donde todos los grupos R^{42} son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes.

En una realización de la invención, Y se elige entre CH y C(alquilo (C₁-C₄)), en otra realización entre N, CH y C(CH₃), en otra realización entre N y CH, en otra realización Y es CH, y en otra realización Y es N. En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula Ia o Ib es un compuesto de la fórmula Ia en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, en otra realización es un compuesto de la fórmula Ia en la que el grupo Y se elige entre CH y C(alquilo (C₁-C₄)), en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, es decir es un derivado de indolizin-3-carboxamida que puede representarse por la fórmula Ic, y en otra realización es un compuesto de la fórmula Ia en la que el grupo Y es N, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, es decir es un derivado de 5-azaindolizin-3-carboxamida, o un derivado de pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida, que puede representarse por la fórmula Id.



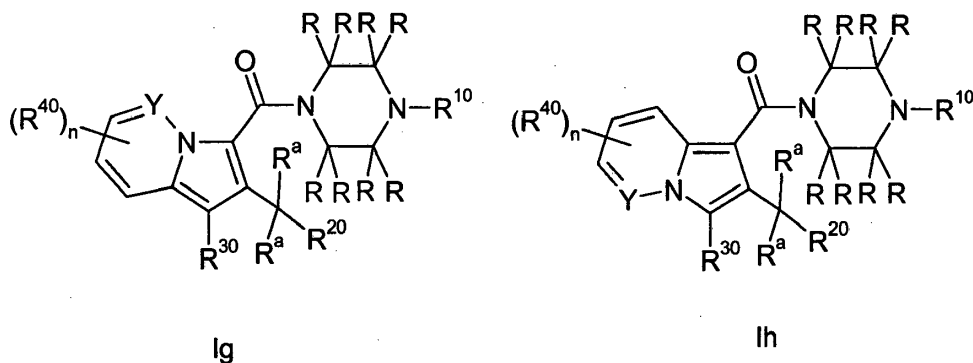
En otra realización de la invención, el compuesto de la fórmula Ia o Ib es un compuesto de la fórmula Ib, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, o un solvato fisiológicamente aceptable

de cualquiera de ellos, en otra realización es un compuesto de la fórmula Ib en la que el grupo Y se elige entre CH y C(alquilo (C₁-C₄)), en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, es decir es un derivado de indolizin-1-carboxamida que puede representarse por la fórmula Ie, y en otra realización es un compuesto de la fórmula Ib en la que el grupo Y es N, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, es decir es un derivado de 5-azaindolizin-1-carboxamida, o un derivado de pirrolo[1,2-b]piridazin-5-carboxamida, que puede representarse por la fórmula If.



Todas las declaraciones y explicaciones anteriores y a continuación con respecto a los compuestos de las fórmulas Ia y Ib y la presente invención en general se aplican de forma correspondiente a los compuestos de las fórmulas Ic, Id, Ie e If. En particular R, R^a, R¹⁰, R²⁰, R³⁰, R⁴⁰, n, p y q en los compuestos de las fórmulas Ic, Id, Ie e If se definen como en la definición de los compuestos de las fórmulas Ia y Ib o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. El grupo R⁴⁵ en los compuestos de las fórmulas Ic e Ie se elige entre hidrógeno y alquilo (C₁-C₄). En una realización, R⁴⁵ se elige entre hidrógeno y metilo, y en otra realización R⁴⁵ es hidrógeno. En una realización de la invención el compuesto de la fórmula Ia o Ib es un compuesto de la fórmula Ia en la que el grupo Y se elige entre N, CH y C(alquilo (C₁-C₄)), o un compuesto de la fórmula Ib en la que el grupo Y se elige entre CH y C(alquilo (C₁-C₄)), en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, o un solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos, es decir, en esta realización los compuestos de las fórmulas Ia y Ib pueden representarse por las fórmulas Ic, Id e Ie.

En una realización de la invención, el número p es 2 y el número q se elige entre 2 y 3. En otra realización de la invención tanto p como q son 2, es decir, el anillo diazacicloalcano representado en las fórmulas Ia y Ib es un anillo piperazina y el compuesto de la fórmula Ia o Ib es un compuesto de la fórmula Ig o Ih, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos. Todas las declaraciones y explicaciones con respecto a los compuestos de las fórmulas Ia y Ib y la presente invención en general se aplican de forma correspondiente a los compuestos de las fórmulas Ig e Ih. En particular R, R^a, R¹⁰, R²⁰, R³⁰, R⁴⁰ y n en los compuestos de las fórmulas Ig e Ih se definen como en la definición de los compuestos de las fórmulas Ia y Ib o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación.



Un objeto de la invención son todos los compuestos de las fórmulas Ia y Ib en las que uno cualquiera o más elementos estructurales tales como grupos, sustituyentes y números se definen como en cualquiera de las realizaciones o definiciones especificadas de los elementos o tienen uno cualquiera o más de los significados específicos que se mencionan en este documento como ejemplos de elementos, en los que todas las combinaciones de una o más realizaciones y/o definiciones específicas y/o significados específicos de los elementos son un objeto de la presente invención, y donde los elementos estructurales en los compuestos de la fórmula Ia se definen independientemente entre los elementos estructurales en los compuestos de la fórmula Ib y pueden ser idénticos o diferentes en los compuestos de las dos fórmulas. Además, con respecto a todos esos compuestos de las fórmulas Ia y Ib, todas sus formas estereoisoméricas y mezclas de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, y sales fisiológicamente aceptables de los mismos, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos, son un aspecto de la presente invención. Asimismo, también con respecto a todos los compuestos específicos descritos en la presente memoria, tales como los compuestos ilustrativos que representan realizaciones de la invención en las que los elementos estructurales en la definición general de los compuestos de las fórmulas Ia y Ib tienen los significados específicos presentes en el compuesto específico respectivo, se aplica que son un aspecto de la presente invención en cualquiera de sus formas estereoisoméricas y/o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, y en forma de sales fisiológicamente aceptables de los mismos y en forma de los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos. Indistintamente de si un compuesto específico se describe en la presente memoria como un compuesto libre y/o como una sal específica, es un aspecto de la invención tanto en la forma del compuesto libre como en la forma de todas sus sales fisiológicamente aceptables y, si se describe una sal específica, también en la forma de esta sal específica y en la forma de solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de éstos.

Como un ejemplo de compuestos de la invención en los que se definen uno cualquiera o más elementos estructurales como en cualquiera de las realizaciones o definiciones especificadas, pueden mencionarse los compuestos de las fórmulas Ia y Ib donde p y q son ambos 2, R^{10} se elige entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_6)-O-C(O)-, y ambos grupos R^a son hidrógeno, es decir los compuestos de las fórmulas Ig e Ih donde R^{10} se elige entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_6)-O-C(O)- y R^a es hidrógeno. Otro ejemplo son compuestos de las fórmulas Ia y Ib en las que p y q son ambos 2, uno, dos o tres de los grupos R se eligen independientemente entre sí entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^1 idénticos o diferentes y cicloalquilo (C_3-C_7), o dos de estos grupos R unidos al mismo átomo de carbono juntos son un grupo alquilo (C_2-C_5) divalente, y todos los demás grupos R son hidrógeno, R^{10} se elige entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_6)-O-C(O)-, y ambos grupos R^a son hidrógeno. Otro ejemplo son compuestos de las fórmulas Ia y Ib en las que p y q son ambos 2, uno, dos o tres de los grupos R se eligen independientemente entre sí entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_6) que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^1 idénticos o diferentes, y todos los demás grupos R son hidrógeno, R^{10} es hidrógeno, y ambos grupos R^a son hidrógeno. Todos estos compuestos, en los que todos los demás grupos y números se definen como en la definición general de los compuestos de las fórmulas Ia y Ib o en cualquiera de las realizaciones o definiciones especificadas, son un objeto de la invención en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos.

Otro ejemplo de este tipo son compuesto de las fórmulas Ia y Ib, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, y las sales fisiológicamente aceptables de las mismas, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellas, donde

R^a se elige entre hidrógeno y flúor;

R se eligen entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_6) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^1 idénticos o diferentes, donde todos los grupos R son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes, o dos grupos R unidos al mismo átomo de carbono juntos son un grupo alquilo (C_2-C_5) divalente.

R^1 se elige entre fenilo, hidroxilo, alquilo (C_1-C_4)-O-, $R^2-N(R^3)-C(O)-$, $R^4-O-C(O)-$ y ciano;

R^2 se elige entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_6) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^5 idénticos o diferentes, donde todos los grupos R^2 son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes;

R^3 , R^4 , R^6 , R^7 y R^8 se eligen entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_4), donde todos los grupos R^3 , R^4 , R^6 , R^7 y R^8 son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes;

R^5 se elige entre hidroxilo, alquil (C^1-C^4)-O-C(O), alquil (C_1-C_4)-S(O) m -, R_6 -N(R_7)-C(O)-, R_8 -O-C(O)-, ciano, cicloalquilo (C_3-C_7), fenilo, heteroarilo y Het^1 ;

5 R^{10} se elige entre hidrógeno y alquil (C_1-C_6)-O-C(O)-;

R^{20} se elige entre fenilo y heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-S(O) m - y ciano;

10 R^{30} se elige entre cicloalquilo (C_5-C_7), tetrahidropirano, fenilo y heteroarilo, donde cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre flúor, alquilo (C_1-C_4) e hidroxilo, y fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O- y ciano;

15 R^{40} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_7)- C_vH_{2v} -, hidroxilo, alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-S(O) m -, R^{41} -N(R^{42})-, Het^2 , R^{41} -N(R^{42})-C(O)-, Het^2 -C(O)-, ciano, R^{41} -N(R^{42})-S(O) 2 - y Het^2 -S(O) 2 -, donde todos los sustituyentes R^{40} son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes;

R^{41} se elige entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_4), donde todos los grupos R^{41} son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes;

20 R^{42} se elige entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_4), donde todos los grupos R^{42} son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes;

Y se elige entre N, CH y C(alquilo (C_1-C_4));

25 heteroarilo es un grupo aromático, monocíclico de 5 ó 6 miembros que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo idénticos o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4), y donde el grupo heteroarilo está unido por un átomo de carbono del anillo;

30 Het^1 es un grupo heterocíclico, saturado, monocíclico, de 4 a 7 miembros, que comprende 1 ó 2 heteroátomos idénticos o diferentes en el anillo seleccionados entre N, O y S, donde el grupo Het^1 está unido por un átomo de carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo, donde los átomos de nitrógeno del anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente elegido entre alquilo (C_1-C_4) y alquil (C_1-C_6)-O-C(O)-, donde los átomos de azufre del anillo pueden portar uno o dos grupos oxo, y donde Het^1 está opcionalmente sustituido en los átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre flúor, alquilo (C_1-C_4) y oxo;

35 Het^2 es un grupo heterocíclico, saturado, monocíclico, de 4 a 7 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno en el anillo por el que el grupo Het^2 está unido y opcionalmente un heteroátomo del anillo más elegido entre N, O y S, donde el átomo de nitrógeno del anillo más porta un átomo de hidrógeno o un sustituyente elegido entre alquilo (C_1-C_4) y alquil (C_1-C_6)-O-C(O)-, donde el átomo de azufre del anillo puede portar uno o dos grupos oxo, y donde Het^2 está opcionalmente sustituido en los átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre flúor, alquilo (C_1-C_4) y oxo;

40 m se elige entre 0, 1 y 2, donde todos los números m son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes;

n se elige entre 0, 1 y 2;

p y q son 2;

45 v se elige entre 0, 1 y 2, donde todos los números v son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes;

donde todos los grupos alquilo, independientemente entre sí, están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor;

donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente entre sí, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre flúor y alquilo (C_1-C_4), a menos que se especifique otra cosa;

- 5 donde todos los grupos fenilo y heteroarilo presentes en R_1 y R^5 , independientemente entre sí, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-S(O)₂- y ciano.

10 Otro ejemplo de este tipo son compuesto de las fórmulas Ia y Ib, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, y las sales fisiológicamente aceptables de las mismas, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellas, donde

R^a es hidrógeno;

uno o dos de los grupos R se eligen independientemente entre sí entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_6) que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^1 idénticos o diferentes y los grupos R son hidrógeno;

- 15 R^1 se elige entre hidroxilo, $R^2-N(R^3)-C(O)-$ y $R^4-O-C(O)-$;

R^2 se elige entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_6) que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^5 idénticos o diferentes, donde todos los grupos R^2 son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes;

- 20 R^3 , R^4 , R^6 , R^7 y R^8 se eligen entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_4), donde todos los grupos R^3 , R^4 , R^6 , R^7 y R^8 son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes;

R^5 se elige entre hidroxilo, alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-S(O)_m-, $R^6-N(R^7)-C(O)-$, $R^8-O-C(O)-$, heteroarilo y Het¹,

R^{10} se elige entre hidrógeno y alquil (C_1-C_6)-O-C(O)-;

- 25 R^{20} es fenilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno y alquilo (C_1-C_4);

R^{30} es fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno y alquilo (C_1-C_4);

- 30 R^{40} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxilo, alquil (C_1-C_4)-O-, $R^{41}-N(R^{42})-$, Het², $R^{41}-N(R^{42})-C(O)-$ y Het²-C(O)-, donde todos los sustituyentes R^{40} son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes;

R^{41} se elige entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_4), donde todos los grupos R^{41} son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes;

R^{42} se elige entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_4), donde todos los grupos R^{42} son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes;

- 35 Y se elige entre N, CH y C(alquilo (C_1-C_4));

heteroarilo es un grupo aromático, monocíclico de 5 ó 6 miembros que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo idénticos o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C_1-C_4), y donde el grupo heteroarilo está unido por un átomo de carbono del anillo;

- 40 Het¹ es un grupo heterocíclico, saturado, monocíclico, de 4 a 7 miembros, que comprende 1 ó 2 heteroátomos idénticos o diferentes en el anillo seleccionados entre N, O y S, donde el grupo Het¹ está unido por un átomo de carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo, donde los átomos de nitrógeno del anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente elegido entre alquilo (C_1-C_4) y alquil (C_1-C_6)-O-C(O)-, donde los átomos de azufre del anillo pueden portar uno o dos grupos oxo, y
45 donde Het¹ está opcionalmente sustituido en los átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre flúor y alquilo (C_1-C_4);

Het² es un grupo heterocíclico, saturado, monocíclico, de 4 a 7 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno del anillo por el cual el grupo Het² está unido y opcionalmente un heteroátomo del anillo más seleccionado entre N, O y S, donde el átomo de nitrógeno del anillo más porta un átomo de hidrógeno o un sustituyente elegido entre alquilo (C₁-C₄) y alquil (C₁-C₆)-O-C(O)-, donde el átomo de azufre del anillo puede portar uno o dos grupos oxo, y donde Het² está opcionalmente sustituido en los átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre flúor y alquilo (C₁-C₄);

m se elige entre 0, 1 y 2, donde todos los números m son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes;

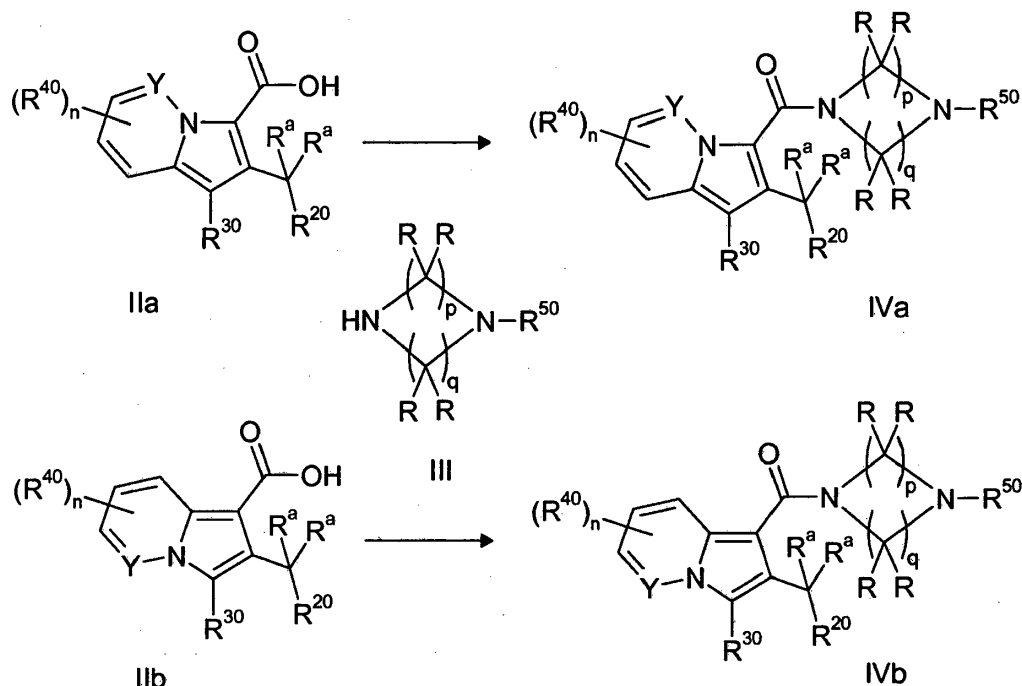
n se elige entre 0, 1 y 2;

p y q son 2;

donde todos los grupos alquilo, independientemente entre sí, están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor;

donde todos los grupos heteroarilo presentes en R⁵, independientemente entre sí, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-S(O)₂- y ciano.

Otro sujeto de la presente invención son los procedimientos para la preparación de los compuestos de las fórmulas Ia y Ib, incluyendo sus sales y solvatos, que se señalan a continuación y mediante los cuales se obtienen los compuestos. Por ejemplo, en un enfoque para la preparación de un compuesto de la fórmula Ia o Ib un compuesto de las fórmulas IIa o IIb, o un compuesto en el que está presente un derivado reactivo de ácido carboxílico en lugar del grupo de ácido carboxílico representado en las fórmulas IIa e IIb, por ejemplo un grupo de cloruro del ácido carboxílico se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III para dar un compuesto de la fórmula IVa o IVb, respectivamente,

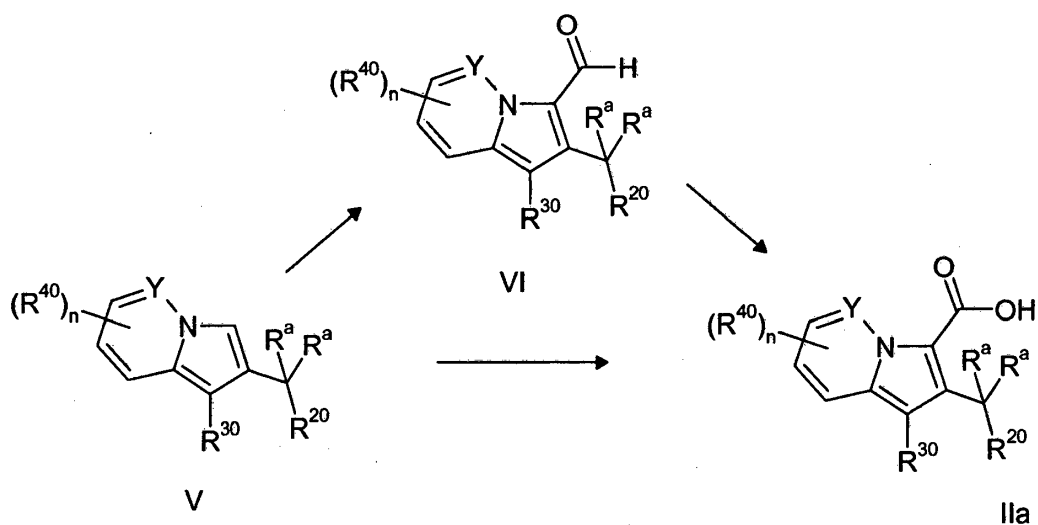


en las que R, R^a, R²⁰, R³⁰, R⁴⁰, Y, n, p y q en los compuestos de las fórmulas IIa, IIb, III, IVa e IVb se definen como en los compuestos de las fórmulas Ia y Ib y adicionalmente pueden estar presentes grupos funcionales de forma protegida o en forma de un grupo precursor, que después se convierte en el grupo final, y R⁵⁰ se define como R¹⁰ en los compuestos de las fórmulas Ia y Ib con la excepción de hidrógeno, o R⁵⁰ es un grupo protector, y la retirada del grupo protector R⁵⁰ en el compuesto de la fórmula IVa o IVb en el caso de la preparación de un compuesto de la fórmula Ia o Ib en la que R¹⁰ es hidrógeno, y que convierte opcionalmente cualquier otro de los grupos protegidos o grupos precursores en los grupos finales. Es decir, el grupo R⁵⁰ en los compuestos de las fórmulas III, IVa e IVb puede ser alquil (C₁-C₆)-O-

CO- o cicloalquil (C_3-C_7)- C_vH_{2v} -O-CO-, en el que los grupos protegen el átomo de nitrógeno que porta R^{50} frente a una reacción con el compuesto de la fórmula IIa o IIb, o R^{50} puede ser otro grupo protector que evita una reacción en dicho átomo de nitrógeno y puede retirarse por último para dar un compuesto final de la fórmula Ia o Ib en el que R^{10} es hidrógeno. Son ejemplos de grupos que evitan una reacción en dicho átomo de nitrógeno, además de grupos tales como el grupo terc-butiloxicarbonilo que pueden eliminarse más tarde por tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno, el grupo benciloxicarbonilo y el grupo bencilo que pueden eliminarse más tarde por hidrogenación en presencia de un catalizador tal como catalizador de paladio, o el grupo fluoren-9-iloxicarbonilo que puede eliminarse más tarde por tratamiento con piperidina.

La reacción de los ácidos carboxílicos de las fórmulas IIa e IIb o los derivados reactivos de los mismos con el diazacicloalcano de la fórmula III para dar los compuestos de las fórmulas IVa e IVb comprende la formación de un enlace amida, y puede realizarse en condiciones convencionales para acoplamientos amida de este tipo. Si se emplea un ácido carboxílico de la fórmula IIa o IIb en la reacción, normalmente se convierte en un derivado reactivo, que puede aislarse o prepararse *in situ* o activarse *in situ* por un reactivo de acoplamiento de amida habitual. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula IIa o IIb puede convertirse a un cloruro de ácido carboxílico por tratamiento con cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o (1-cloro-2-metil-propenil)-dimetilamina, a un éster reactivo o a un anhídrido mixto por tratamiento con cloroformiato de alquilo, por ejemplo cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo, o puede activarse con un reactivo tal como anhídrido propanofosfónico, un N,N'-carbonildiazol tal como N,N'-carbonildiimidazol (CDI), una carbodiimida tal como N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o hidroccloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), una carbodiimida junto con un aditivo, por ejemplo 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT), un reactivo de acoplamiento a base de uronio, tal como tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) o tetrafluoroborato de O-(ciano(etoxicarbonil)metilenamino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU) o un reactivo de acoplamiento a base de fosfonio, por ejemplo hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP) o hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (PyBroP). La activación del compuesto de la fórmula IIa o IIb y la reacción del compuesto activado de la fórmula IIa o IIb o un derivado reactivo de ácido carboxílico con el compuesto de la fórmula III se realiza generalmente en un disolvente inerte, tal como un éter tal como tetrahidrofurano (THF), dioxano o 1,2-dimetoxietano (DME), o un hidrocarburo tal como tolueno o un hidrocarburo clorado tal como diclorometano o cloroformo, o una amida tal como dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidin-2-ona (NMP), por ejemplo, o una mezcla de disolventes, a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C en presencia de una base adecuada tal como una amina terciaria tal como trietilamina, etil-diisopropilamina, N-metilmorfolina o piridina, o un compuesto de metales alcalinos básicos tal como un carbonato de metales alcalinos tal como por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio.

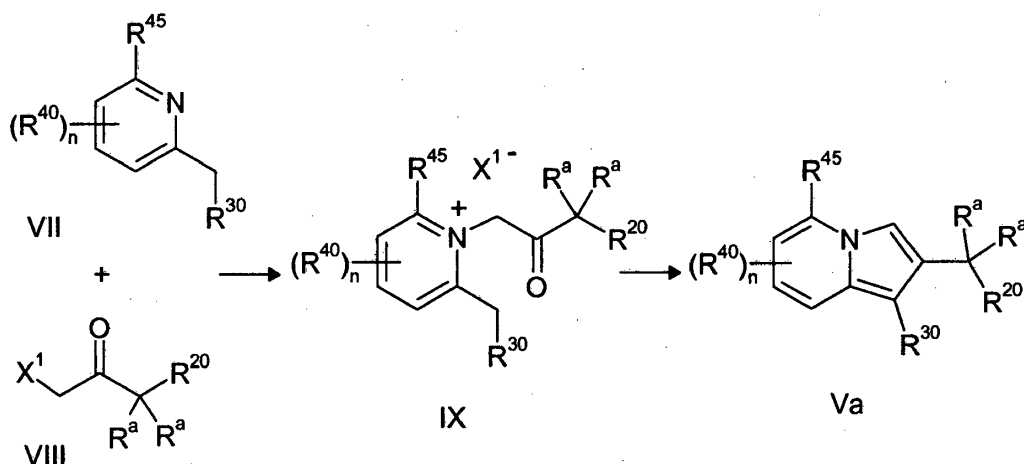
Los ácidos carboxílicos de la fórmula IIa, o compuestos que en lugar del grupo de ácido carboxílico representado en la fórmula IIa contenga un grupo del derivado de ácido carboxílico, por ejemplo un grupo de cloruro del ácido carboxílico, puede obtenerse a partir de las (aza)indolizinas de la fórmula V introduciendo directamente un grupo de ácido carboxílico o un grupo de derivado de ácido carboxílico, o introduciendo en primer lugar un grupo aldehído en el compuesto de la fórmula V para dar un compuesto de la fórmula VI, y posteriormente oxidar el grupo aldehído al grupo carboxílico.



R^a , R^{20} , R^{30} , R^{40} , Y y n en los compuestos de las fórmulas V y VI se definen como en los compuestos de la fórmula Ia y pueden estar presentes adicionalmente grupos funcionales de forma protegida o en forma de un grupo precursor, que por último se convierte en el grupo final.

- 5 La introducción directa de un grupo de ácido carboxílico o un grupo de derivado de ácido carboxílico en los compuestos de la fórmula V pueden realizarse convenientemente por reacción con fosgeno o un derivado de fosgeno tal como trifosgeno, en la que la reacción da como resultado la formación de los cloruros de ácidos de los compuestos de la fórmula III sin una etapa de activación adicional y sin aislamiento.
- 10 La reacción con fosgeno o un derivado de fosgeno tal como trifosgeno se realiza generalmente en un disolvente inerte, tal como un hidrocarburo tal como tolueno o benceno o un hidrocarburo clorado tal como diclorometano, o una mezcla de disolventes a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C, favorablemente en presencia de una base tal como piridina (véase G. A. M. Giardina et al., *Farmaco* 54 (1999), 364). La formilación de las (aza)indolizinas de la fórmula V a los
- 15 compuestos de la fórmula VI puede realizarse convenientemente en las condiciones de la reacción de Vilsmeier (véase G. Jones, *Organic Reactions* 49 (1997), 1). El reactivo de Vilsmeier puede prepararse *in situ* a partir de dimetilformamida (DMF) y un cloruro inorgánico u orgánico adecuado como fosgeno, cloruro de oxalilo u oxiclورو de fósforo en un disolvente aprótico inerte tal como hidrocarburo o hidrocarburo clorado como benceno, diclorometano o cloroformo, un éter como DME o un exceso de
- 20 DMF, o sus mezclas, a temperaturas entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 10°C. De forma favorable, se emplea oxiclورو de fósforo en un exceso de DMF como disolvente. La reacción del reactivo de Vilsmeier con el compuesto de la fórmula V se realiza normalmente a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C. El tratamiento hidrolítico de la mezcla de reacción, que al igual que el tratamiento de todas las reacciones en la preparación de los compuestos de las fórmulas
- 25 Ia y Ib en general se puede realizar bajo condiciones convencionales, produce entonces el aldehído de la fórmula VI. Los reactivos para la oxidación del aldehído para dar el ácido carboxílico de la fórmula IIa son permanganatos tales como permanganato potásico, que pueden usarse en una mezcla de agua y un disolvente orgánico inerte, tal como una cetona tal como acetona, o un éter tal como THF, a temperaturas de aproximadamente 10°C a aproximadamente 30°C en aproximadamente valores de pH
- 30 neutros, u oxidantes de halógeno tales como cloritos tales como clorito sódico, que pueden usarse en presencia de 2-metilbut-2-eno en una mezcla de agua y un disolvente orgánico inerte, tal como un alcohol tal como terc-butanol o un éter tal como THF, o una mezcla de los mismos, a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C en valores de pH débilmente ácidos, por ejemplo en presencia de un dihidrogenofosfato.
- 35 Los procedimientos sintéticos que pueden usarse en la preparación de los compuestos de la fórmula V y los derivados de (aza)indolizina adicionales, se describen en por ejemplo, T. Uchida et al., *Synthesis* (1976), 209. Los compuestos de la fórmula V en la que el grupo Y es un átomo de carbono opcionalmente sustituido, es decir compuestos de la fórmula Va, pueden sintetizarse a partir de derivados de piridina que portan un sustituyente $R^{30}\text{-CH}_2\text{-}$ en la posición 2, es decir compuestos de la
- 40 fórmula VII, y 1-halo-propanonas 3-sustituidas de la fórmula VIII bien conocidas por ejemplo, del método

de Tschitschibabin (véase A. E. Tschitschibabin, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 60 (1927), 1607; W. Chai et al., Synlett (2003), 2086).



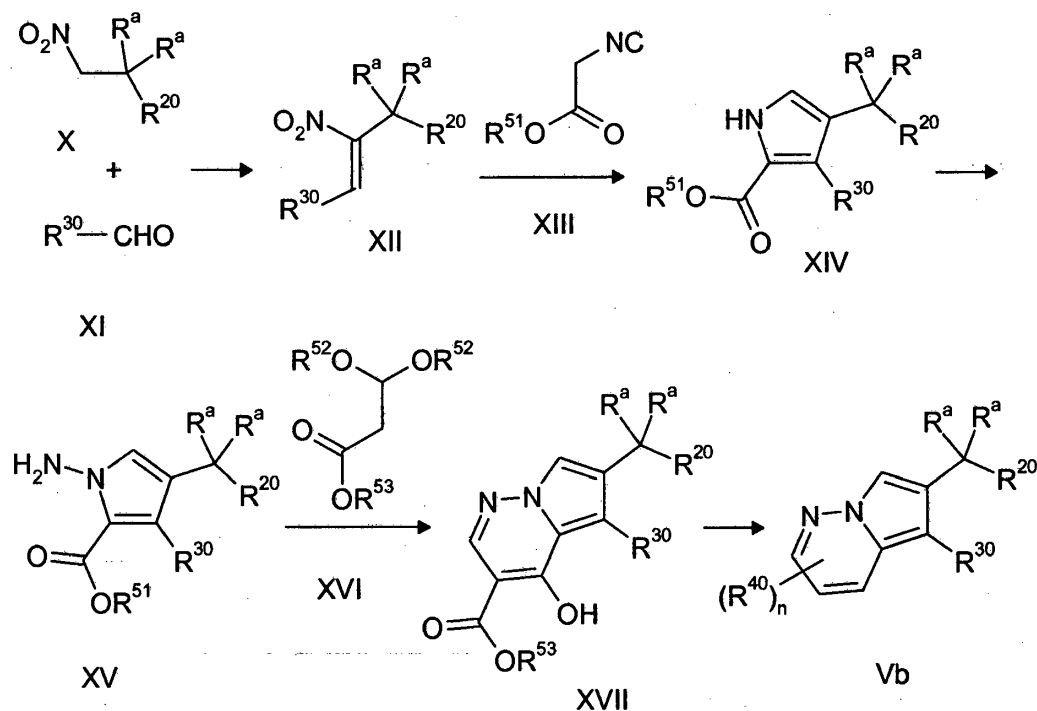
R^a, R²⁰, R³⁰, R⁴⁰ y n en los compuestos de las fórmulas Va, VII, VIII e IX se definen como en los compuestos de la fórmula Ia y adicionalmente pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo de precursor, que se convierte por último en el grupo. El grupo R⁴⁵ en los compuestos de las fórmulas Va, VII e IX se define como en los compuestos de la fórmula Ic, es decir R⁴⁵ se elige entre hidrógeno y alquilo (C₁-C₄) y corresponde al átomo de hidrógeno o el grupo alquilo presentes en el grupo Y en el caso de que Y en los compuestos de la fórmula Ia sea un átomo de carbono opcionalmente sustituido. El grupo X¹ en los compuestos de la fórmula VIII favorablemente es cloro o bromo, y después, por consiguiente el anión X¹⁻ en los compuestos de la fórmula IX es el ión de cloruro o el ión de bromuro, pero también puede ser otro anión, por ejemplo en caso de que se realice un intercambio aniónico y el compuesto de la fórmula IX se aísle.

De acuerdo con el método de Tschitschibabin para la preparación de derivados de indolizina, el derivado de piridina sustituido con 2-(R³⁰-CH₂) de la fórmula VII se cuaterniza con la halo-propanona de la fórmula VIII para dar la sal cuaternaria de la fórmula IX, que después se cicla en presencia de una base para dar el compuesto de la fórmula Va. El procedimiento puede realizarse con o sin aislamiento del compuesto de la fórmula IX. La reacción de los compuestos de las fórmulas VII y VIII y la ciclación se realizan generalmente en un disolvente, tal como un hidrocarburo tal como tolueno, o un éter tal como THF o dioxano, o una cetona tal como acetona o 2-butanona, o un alcohol tal como metanol, etanol o isopropanol, o agua, por ejemplo, o una mezcla de disolventes, con calentamiento, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 50°C a aproximadamente 110°C. Como base en la etapa de ciclación, puede emplearse una base inorgánica, tal como una sal básica de metales alcalinos, por ejemplo un carbonato o hidrógenocarbonato tal como carbonato sódico, carbonato potásico o hidrógenocarbonato sódico, o una base orgánica, por ejemplo una amina tal como trietilamina, o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). La reacción también puede realizarse con un exceso del derivado de piridina de la fórmula VII que después actúa como base en la etapa de ciclación.

Los compuestos de la fórmula VII están disponibles en el mercado o pueden obtenerse por diversos procedimientos en condiciones convencionales, por ejemplo a partir del compuesto respectivo que contiene un átomo de cloro en lugar del grupo R³⁰-CH₂- en la posición 2 por reacción con el 9-borabicyclo[3.3.1]nonano 9-(R³⁰-CH₂)-sustituido respectivo (véase A. Flaherty et al., Org. Lett. 7 (2005), 4975, por ejemplo), o a partir del compuesto respectivo que contiene un grupo metilo en lugar del grupo R³⁰-CH₂- en la posición 2 por metalación, por ejemplo con una amida de litio o un compuesto organolitio tal como n-butil litio, y la reacción directa del compuesto metalado en el grupo metilo con un reactivo electrófilo que introduce el grupo R³⁰, por ejemplo un derivado cicloalcano, cicloalqueno, tetrahidropirano, benceno o heteroareno reactivo halo-sustituido o sulfonilo-sustituido adecuado, o haciendo reaccionar en primer lugar el compuesto metalado en el grupo metilo con diisopropilcetona y después haciendo reaccionar el derivado 1,1-diisopropil-2-(piridin-2-il)-etanol obtenido con un reactivo electrófilo de este tipo de acuerdo con el procedimiento en T. Niwa et al., Angew. Chem. Int. Ed. 46 (2007), 2643, donde se realizan reacciones de este tipo en presencia de un compuesto de paladio tal como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), acetato de paladio (II) o trifluoroacetato de paladio (II) y una fosfina tal como trifenilfosfina, triciclohexilfosfina o

2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-bifenilo, cuando sea necesario. Asimismo, los compuestos de la fórmula VIII están disponibles en el mercado o pueden prepararse por diversos procedimientos en condiciones convencionales, por ejemplo por reacción del compuesto de la fórmula VIII respectivo que contiene un átomo de hidrógeno en lugar del grupo X^1 con bromo de acuerdo con el procedimiento de bromación-desbromación que se describe en H. Y. Choi et al., Org. Lett. 5 (2003), 411, para dar el compuesto de la fórmula VIII en la que X^1 es bromo, o por reacción del cloruro de acetilo 2- R^{20} -sustituido respectivo con trimetilsilil diazometano y el tratamiento del intermediario de 1-diazo-propan-2-ona 3- R^{20} -sustituida con ácido bromhídrico para dar el compuesto de la fórmula VIII en la que X^1 es bromo (véase N. Desideri, Lett. Org. Chem. 3 (2006), 546), o por reacción del compuesto respectivo de la fórmula $R^{20}-M^1$, en la que R^{20} se define como en los compuestos de la fórmula Ia y los grupos adicionalmente funcionales pueden estar presentes en forma protegida o en forma de un grupo precursor, y M^1 es un grupo monohaluro de magnesio y el compuesto de la fórmula $R^{20}-M^1$ es un compuesto de Grignard, o M^1 es un metal tal como litio, con un clorometil-oxirano, en particular epiclorohidrina, favorablemente en presencia de un compuesto de cobre tal como yoduro de cobre (I), seguido de oxidación del 1-cloropropan-2-ol 3- R^{20} -sustituido obtenido para dar la cetona por medio de uno de los agentes más comunes para la oxidación de alcoholes secundarios, por ejemplo por medio del reactivo de peryodinano de Dess-Martin, es decir 2-triacetoxi-1,1,1-dihidro-1,1-benziodoxol(1H)-ona, para dar el compuesto de la fórmula VIII en la que X^1 es cloro (véase H.-D. Becker et al., J. Org. Chem. 54 (1989), 3182; K. Okano et al., J. Am. Chem. Soc. 128 (2006), 7136). Si se desea, un compuesto de la fórmula VIII en la que X^1 es cloro, puede convertirse convenientemente por tratamiento con bromuro de litio en un disolvente tal como acetona, por ejemplo, en el compuesto respectivo de la fórmula VIII en la que X^1 es bromo.

Los compuestos de la fórmula V en la que Y es un átomo de nitrógeno, es decir compuestos de la fórmula Vb, pueden sintetizarse por derivados pirrol de la fórmula XIV, que pueden obtenerse de acuerdo con la síntesis de Barton-Zard pirrol (véase D. H. R. Barton et al., Tetrahedron 46 (1990), 7587) a partir de isocianoacetatos de la fórmula XIII y nitroolefinas de la fórmula XII, que a su vez pueden obtenerse a partir de compuestos nitro de la fórmula X y aldehídos de la fórmula XI, N-aminación en el anillo pirrol para dar el compuesto de la fórmula XV, reacción con un éster del ácido malonaldehídico acetal de la fórmula XVI e introducción y/o modificación de grupos funcionales en el anillo de 6 miembros del sistema de anillos azaindolizina en el compuesto de la fórmula XVII.



R^a , R^{20} , R^{30} , R^{40} y n en los compuestos de las fórmulas Vb, X, Xi, XII, XIII, XIV, XV, XVI e XVII se definen como en los compuestos de la fórmula Ia y adicionalmente pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo de precursor, que se convierte por último en el grupo. Los grupos R^{51} , R^{52} y R^{53} , que pueden ser idénticos o diferentes, son convenientemente grupos alquilo (C_1-C_4) tales como por ejemplo, metilo, etilo o terc-butilo. Los compuestos de partida para esta

síntesis de compuestos de la fórmula Vb están disponibles en el mercado o pueden obtenerse de acuerdo con procedimientos convencionales que se describen en la bibliografía y se conocen por el experto en la materia, y también se describen a continuación.

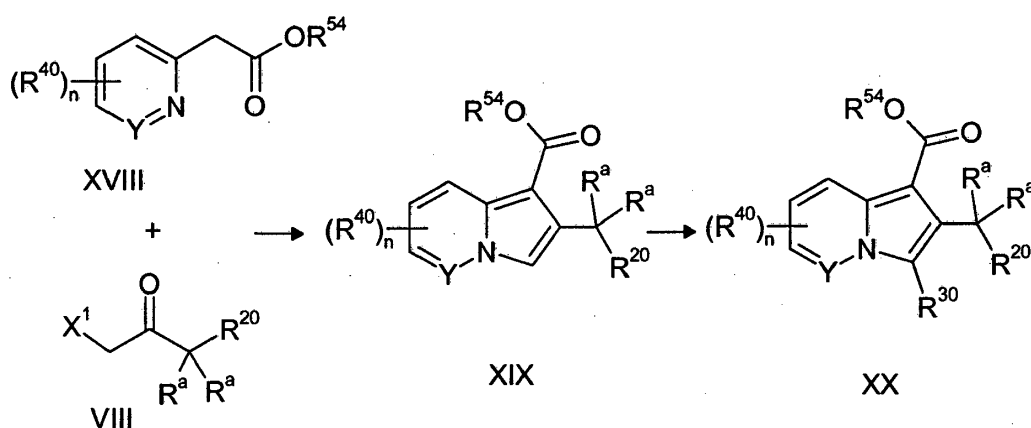
La reacción de condensación del compuesto nitro de la fórmula X con el aldehído de la fórmula XI para dar la nitroolefina de la fórmula XII se realiza generalmente calentando los componentes en un disolvente inerte, tal como un hidrocarburo tal como tolueno o xileno, por ejemplo por la retirada de agua por la destilación azeotrópica a la temperatura de reflujo del disolvente, y/o con adición de un ácido tal como ácido acético o una amina tal como n-butilamina o una sal de amonio tal como por ejemplo, acetato amónico o n-butilacetato amónico. Pueden obtenerse compuestos de la fórmula X en la que los grupos R^a son hidrógeno por una reacción de condensación similar a la de un aldehído de la fórmula R^{20} -CHO, en la que R^{20} se define como en los compuestos de la fórmula Ia y pueden estar presentes grupos adicionalmente funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor, y nitrometano de acuerdo con la reacción de Knoevenagel, por ejemplo en ácido acético a la temperatura de reflujo en presencia de acetato amónico, y reducción del nitroestireno obtenido de la fórmula R^{20} -CH=CH-NO₂, en la que R^{20} se define como en los compuestos de la fórmula Ia y pueden estar presentes grupos adicionalmente funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor, por ejemplo por medio de borohidruro sódico en presencia de gel de sílice como se describe en A. K. Sinhababu et al., Tetrahedron Lett. 24 (1983), 227. Se describe un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula X en la que R^a es diferente de hidrógeno, en la que el compuesto respectivo de la fórmula R^{20} -C(R^a)₂-NO₂, en la que R^a y R^{20} se definen como en los compuestos de la fórmula Ia y pueden estar presentes grupos adicionalmente funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor, se hace reaccionar con nitrometano en presencia de hidruro sódico en dimetilsulfóxido, en N. Kornblum et al., J. Org. Chem. 46 (1981), 1037. La reacción del compuesto de la fórmula XII con el éster del ácido isocianoacético de la fórmula XIII para dar el derivado de pirrol de la fórmula XIV se realiza favorablemente en un disolvente inerte, tal como un éter tal como THF o dioxano o un alcohol tal como isopropanol, o una mezcla de disolventes, en presencia de una base, por ejemplo tetrametilguanidina o DBU (véase D. H. R. Barton et al., Tetrahedron 46 (1990), 7587; J. A. Pfefferkorn et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 17 (2007), 4538).

Como reactivos para la N-aminación del compuesto de la fórmula XIV para dar el compuesto de la fórmula XV, pueden mencionarse ácido hidroxilamina-O-sulfónico/hidróxido potásico, amoniaco/cloruro de amonio/hipoclorito sódico/hidróxido sódico o O-(4-nitrobenzoil)-hidroxilamina/terc-butóxido potásico. Favorablemente, la N-aminación se realiza tratando el compuesto de la fórmula XIV en un disolvente inerte tal como una amida tal como DMF con una base tal como hidruro sódico y con O-(2,4-dinitrofenil)-hidroxilamina en forma de un reactivo de aminación a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C. (véase C. Legault et al., J. Org. Chem. 68 (2003), 7119; P. H. Boyle et al., ARKIVOC (2003) (vii), 67; K. S. Kim et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 16 (2006), 3937). La condensación del grupo 1-amino del derivado de pirrol de la fórmula XV con el grupo aldehído enmascarado del éster del ácido malonaldehídico acetal de la fórmula XVI y la ciclación posterior da el derivado de 4-hidroxi-pirrol[1,2-b]piridazina de la fórmula XVII, que también puede estar presente en una forma tautomérica y denominada como un derivado de 4-oxo-1,4-dihidro-pirrol[1,2-b]piridazina o 1H-pirrol[1,2-b]piridazin-4-ona, puede realizarse haciendo reaccionar los componentes en un disolvente inerte, por ejemplo una amida tal como DMF, con calentamiento, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 40°C a aproximadamente 100°C, en primer lugar en condiciones ácidas, por ejemplo en presencia de un ácido sulfónico tal como ácido tolueno-4-sulfónico, y posteriormente en condiciones básicas, por ejemplo en presencia de una base orgánica tal como DBU.

Dependiendo de los sustituyentes deseados en el compuesto de la fórmula Vb o el compuesto final de la fórmula Ia, después los sustituyentes pueden introducirse en el anillo de 6 miembros en el sistema de anillos azaindolizina en el compuesto de la fórmula XVII y/o el grupo éster y/o el grupo hidroxilo en el compuesto de la fórmula XVII modificada o eliminada. Por ejemplo, el grupo hidroxilo puede alquilarse, o puede reemplazarse con un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de cloro, por tratamiento con un agente de halogenación tal como un haluro de fósforo, por ejemplo oxiclورو de fósforo. Un reemplazo de este tipo puede también ocurrir concomitantemente con una formilación de Vilsmeier de un compuesto de la fórmula XVII o Vb con DMF y oxiclورو de fósforo, por ejemplo, para dar un compuesto de la fórmula VI como se ha descrito anteriormente. En un compuesto de la fórmula XVII, en la que el grupo hidroxilo se reemplaza con un átomo de cloro, o en un compuesto que se ha obtenido a partir del compuesto de la fórmula XVII por una formilación de Vilsmeier y la posterior oxidación para dar un ácido carboxílico de la fórmula IIa y opcionalmente más reacciones, después el átomo de cloro en el que el

anillo de 6 miembros del sistema de anillos azaindolizina puede reemplazarse con otro grupo en una reacción de sustitución, o puede reemplazarse con un átomo de hidrógeno, por ejemplo por hidrogenación en presencia de un catalizador de metales de transición tal como paladio sobre carbón y una base tal como trietilamina. El grupo éster puede asimismo reemplazarse con un átomo de hidrógeno por hidrólisis para dar el ácido carboxílico, por ejemplo por tratamiento con un hidróxido de metales alcalinos tal como hidróxido de litio o hidróxido sódico, y descarboxilación del ácido carboxílico por calentamiento con cobre en quinolina. Dicho ácido carboxílico también puede convertirse en una carboxamida como se ha indicado anteriormente con respecto a la reacción de los ácidos carboxílicos de la fórmula IIa con los compuestos de la fórmula III. El grupo éster, o dicho ácido carboxílico o una carboxamida adecuada obtenida a partir del mismo puede reducirse para dar el aldehído, o puede reducirse para dar el compuesto hidroximetilo que puede oxidarse para dar el aldehído, y el grupo aldehído puede convertirse en un grupo hidroxilo de acuerdo con el procedimiento de Baeyer-Villiger por oxidación con un perácido e hidrólisis, donde después, el grupo hidroxilo puede alquilarse. Un grupo carboxamida primario obtenido a partir del éster o dicho ácido carboxílico puede convertirse en un grupo nitrilo, y pueden realizarse diversas modificaciones diferentes, cuando sea necesario. Estas explicaciones sobre la introducción, modificación y retirada de los grupos funcionales en el anillo de 6 miembros del sistema de anillos (aza)indolizina en los compuestos de las fórmulas Vb e XVII se aplican correspondientemente a los compuestos de las fórmulas IIa, IIb, Va, XX y otros compuestos que se han definido anteriormente o a continuación, en los que asimismo los grupos funcionales pueden introducirse, modificarse o eliminarse. Como ejemplos adicionales de dichas reacciones de estos compuestos puede mencionarse la introducción de sustituyentes de bromo, que pueden realizarse convenientemente por una secuencia de bromación/desbromación por tratamiento con bromo y posteriormente con una base tal como DBU (véase A. Kakehi et al., Chem. Pharm. Bull. 52 (2004), 279), o la preparación de compuestos amino-sustituidos con el reemplazo de un sustituyente de halógeno tal como un sustituyente de bromo o yodo con una amina en las condiciones de la reacción de Buchwald-Hartwig en presencia de un catalizador de paladio tal como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y una fosfina tal como tri(o-tolil)fosfina, por ejemplo (véase J. P. Wolfe et al., Acc. Chem. Res. 31 (1998), 8052).

Los compuestos de la fórmula IIb, o los compuestos respectivos que en lugar del grupo de ácido carboxílico ilustrado en la fórmula IIb que contiene un grupo derivado de ácido carboxílico tal como un grupo éster, es decir, pueden sintetizarse compuestos de la fórmula XX en un procedimiento que parte de un éster del ácido piridin-2-il-acético o un éster del ácido piridazin-3-il-acético de la fórmula XVIII y una 1-halo-propanona 3-sustituido de la fórmula VIII e implica el método bien conocido de Tschitschibabin tal como la síntesis de los compuestos de la fórmula Va que se han descrito anteriormente. Asimismo, puede encontrarse información adicional sobre este procedimiento en por ejemplo, T. Uchida et al., Synthesis (1976), 209.

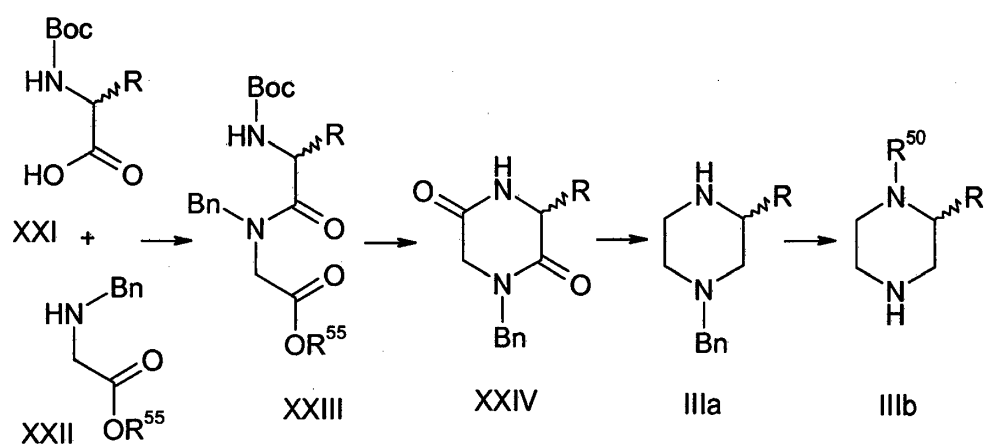


R^a , R^{20} , R^{30} , R^{40} , Y y n en los compuestos de las fórmulas XVIII, XIX y XX se definen como en los compuestos de la fórmula Ib y pueden estar presentes grupos adicionalmente funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor, que se convierte por último en el grupo final. El grupo R^{54} en los compuestos de las fórmulas XVIII, XIX y XX puede ser un grupo alquilo (C_1-C_4) tal como metilo, etilo o terc-butilo, por ejemplo, pero también puede ser otro grupo tal como. Los compuestos de la fórmula XX que contienen un grupo de ácido carboxílico $COOH$ en lugar del grupo $COOR^{54}$, en los que los compuestos se obtienen fácilmente a partir de los compuestos de la fórmula XX, son compuestos de la

fórmula IIb, y puede considerarse por consiguiente hidrógeno como una denotación adicional de R^{54} en los compuestos de la fórmula XX.

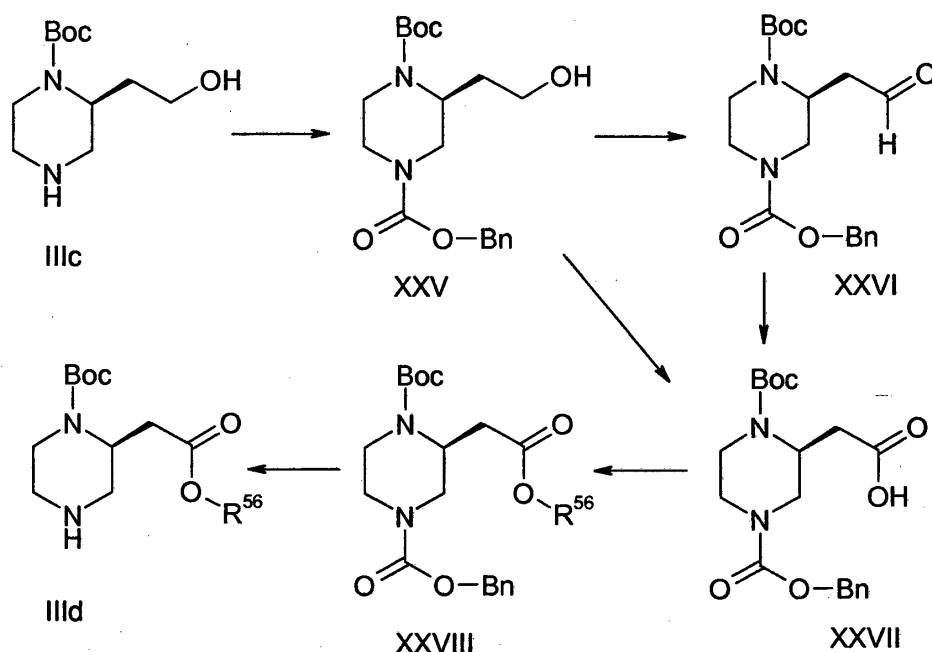
Los compuestos de la fórmula XVIII están disponibles en el mercado o pueden obtenerse por diversos procedimientos en condiciones convencionales, por ejemplo a partir del heteroareno respectivo que contiene un átomo de cloro en lugar del grupo CH_2-COOR^{54} por reacción con un malonato de dialquilo, hidrólisis y descarboxilación de uno de los grupos éster del malonato de dialquil heteroareno obtenido, o del heteroareno respectivo que contiene un grupo metilo en lugar del grupo CH_2-COOR^{54} por metalación, por ejemplo por medio de un compuesto de litio tal como n-butil litio o diisopropilamida de litio y una reacción con un carbonato de dialquilo (véase el documento EP 1958946; A. Ohsawa et al., Chem. Pharm. Bull. 26 (1978), 3633). La reacción de los compuestos de las fórmulas VIII y XVIII para dar el compuesto de la fórmula XIX puede realizarse de forma análoga como se ha indicado anteriormente con respecto a la reacción de los compuestos de las fórmulas VII y VIII para dar el compuesto de la fórmula IX y la ciclación del último compuesto para dar el compuesto de la fórmula Va, favorablemente sin aislamiento de la sal intermediaria correspondiente al compuesto de la fórmula IX, por ejemplo calentando los componentes junto con una base tal como un hidrógenocarbonato de metales alcalinos tal como hidrógenocarbonato sódico en un disolvente tal como una cetona tal como acetona o 2-butanona a temperaturas de aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C. Para la introducción del grupo R^{30} para dar el compuesto de la fórmula XX, el compuesto de la fórmula XIX se hace reaccionar favorablemente con un compuesto de la fórmula $R^{30}-X^2$ en la que R^{30} se define como en los compuestos de la fórmula Ib y pueden estar presentes grupos adicionalmente funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor, y X^2 es un grupo saliente adecuado, por ejemplo halógeno tal como bromo o yodo, en una reacción de acoplamiento catalizada por un metal de transición, por ejemplo en presencia de un compuesto de paladio tal como bis(trifenilfosfina)cloruro de paladio (II) o *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) y una base tal como una sal básica de metales alcalinos tal como acetato potásico en un disolvente inerte tal como una amida tal como DMF o NMP a temperaturas de aproximadamente 60°C a aproximadamente 120°C.

Los diazacicloalcanos de la fórmula III, que se hacen reaccionar en una reacción de acoplamiento de amida con los compuestos de las fórmulas IIa e IIb para dar los compuestos de las fórmulas IVa e IVb y, después de la conversión opcional del grupo R^{50} en el grupo R^{10} , los compuestos finales de las fórmulas Ia y Ib, están disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con, o de forma análoga a, procedimientos convencionales descritos en la bibliografía (véase los documentos WO 96/31501; WO 2005/026177; WO 2005/061510; S. Fustero et al., Org. Lett. 9 (2007), 5283, por ejemplo) que también se ilustran de una manera ejemplar a continuación. Los compuestos quirales de la fórmula III en los que p y q son ambos 2, uno de los grupos R es diferente de hidrógeno y todos los demás grupos R son hidrógeno, por ejemplo, pueden prepararse en un procedimiento partiendo de derivados quirales de α -aminoácidos de la fórmula XXI y un N-bencil-glicina éster de la fórmula XXII. De acuerdo con este procedimiento, pueden obtenerse compuestos de la fórmula III en los que el átomo de carbono quiral que porta el grupo R que es diferente de hidrógeno, está presente adyacente al grupo NH en el compuesto de la fórmula III, por ejemplo compuestos de la fórmula IIIa, y los compuestos en los que el átomo de carbono quiral que porta el grupo R que es diferente de hidrógeno, está presente adyacente al grupo NR^{50} en el compuesto de la fórmula III, por ejemplo compuestos de la fórmula IIIb. Además, de acuerdo con este procedimiento pueden obtenerse compuestos de la fórmula III en los que el átomo de carbono quiral tiene configuración S o tiene configuración R o está presente en forma de una mezcla racémica, por ejemplo, dependiendo de si se emplea un derivado de α -aminoácido que tiene configuración S o configuración R (o configuración L o configuración D) o una mezcla racémica de los mismos.



Los grupos R y R⁵⁰ en los compuestos de las fórmulas IIIa, IIIb, XXI, XXIII y XXIV se definen como en los compuestos de las fórmulas Ia y Ib y pueden estar presentes grupos adicionalmente funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor, que se convierte por último en el grupo final, es decir se definen como en los compuestos de la fórmula III, con la excepción de que no puede realizarse un procedimiento de este tipo en caso de que R sea hidrógeno. El grupo R⁵⁵ es convenientemente un grupo alquilo (C₁-C₄), por ejemplo metilo o etilo. El grupo Bn en los compuestos de las fórmulas IIIa, XXII, XXIII y XXIV es el grupo bencilo. El grupo Boc en los compuestos de las fórmulas XXI y XXIII es el grupo terc-butiloxycarbonilo. Los compuestos de partida de las fórmulas XXI y XXII están disponibles en el mercado o pueden obtenerse de acuerdo con procedimientos convencionales a partir de los aminoácidos respectivos. Para la reacción de acoplamiento de la amida de los compuestos de la fórmula XXI con los compuestos de la fórmula XXII, el compuesto de la fórmula XXI se activa o se convierte en un derivado reactivo, y la reacción se realiza, en condiciones convencionales como se ha indicado anteriormente con respecto a la reacción de los compuestos de las fórmulas IIa e IIb con los compuestos de la fórmula III. De forma análoga, la retirada del grupo Boc del compuesto de la fórmula XXIII, por ejemplo por tratamiento con ácido trifluoroacético, la ciclación del compuesto obtenido de la fórmula XXIII en la que el grupo Boc se reemplaza con un átomo de hidrógeno, para dar el derivado de dicetopiperazina de la fórmula XXIV, por ejemplo por tratamiento con una base orgánica tal como una amina tal como trietilamina, la reducción del compuesto de la fórmula XXIV para dar el compuesto de la fórmula IIIa, por ejemplo por tratamiento con un agente de reducción de hidruro metálico tal como hidruro de litio y aluminio, y, en caso de se prepare un compuesto de la fórmula IIIb, la introducción del grupo R⁵⁰, por ejemplo por tratamiento con un cloroformiato o un dicarbonato tal como dicarbonato de di-terc-butilo en caso de que el grupo R⁵⁰ en el compuesto de la fórmula IIIb sea un grupo éster tal como un grupo alquil-O-C(O)-, cicloalquil-O-C(O)- o cicloalquilalquil-O-C(O)- tal como el grupo Boc, por ejemplo, y la retirada del grupo Bn, por ejemplo por hidrogenación en presencia de un catalizador de metal de transición tal como un catalizador de paladio tal como hidróxido de paladio (II) sobre carbón, puede realizarse en condiciones convencionales.

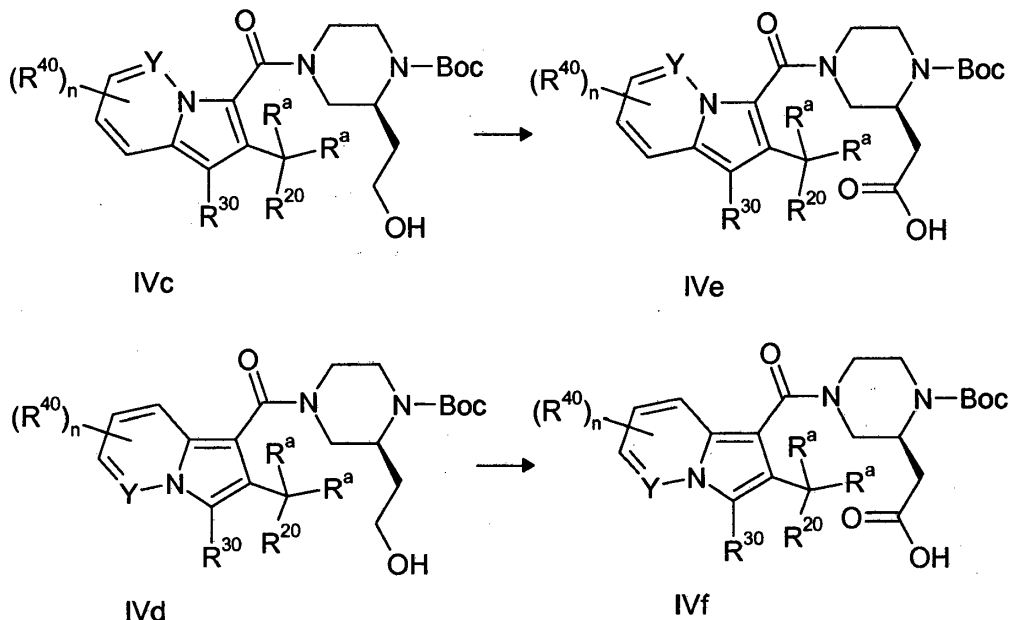
En los compuestos de las fórmulas IIIa e IIIb pueden realizarse diversas modificaciones en el grupo R y/o en los átomos de nitrógeno del anillo para dar más compuestos de la fórmula III. Por ejemplo, si el compuesto de la fórmula XXI que se emplea en el procedimiento que se ha indicado anteriormente, es un β alquil éster del ácido (S)-N-terc-butoxicarbonil-aspartico tal como el β metil éster o β-bencilo éster del ácido (S)-N-terc-butoxicarbonil-aspartico, es decir el grupo R es el grupo -CH₂-C(O)-OCH₃ o -CH₂-C(O)-O-bencilo, por ejemplo, en la reducción del compuesto de la fórmula XXIV, por ejemplo con hidruro de litio y aluminio en THF a una temperatura de aproximadamente 60°C, simultáneamente el grupo β éster puede reducirse para dar un grupo hidroximetilo, y por lo tanto el compuesto de la fórmula IIIc, es decir el compuesto de éster terc-butilico del ácido (S)-2-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carboxílico, puede obtenerse en el caso de que el grupo R⁵⁰ introducido sea el grupo Boc. En el compuesto de la fórmula IIIc, en el que el grupo hidroxilo puede estar protegido en forma de un silil éter por tratamiento con cloruro de terc-butil-dimetil-sililo y por último desprotegido por tratamiento con un fluoruro tal como fluoruro potásico, fluoruro de cesio o fluoruro de tetrabutilamonio, por ejemplo, el grupo NH en el anillo puede estar protegido por introducción del grupo benciloxycarbonilo por tratamiento con cloroformiato de bencilo en presencia de una base tal como por ejemplo hidrógenocarbonato sódico.



En el compuesto obtenido de la fórmula XXV el grupo hidroxilo puede alquilarse para dar un grupo alquil-O-, o puede activarse, por ejemplo por conversión en el metanosulfonato, y reaccionar con un alcanetiol o un cianuro metálico para dar un tioéter o un nitrilo, o puede oxidarse para dar el aldehído de la fórmula XXVI, por ejemplo por tratamiento con el reactivo de peryodinano de Dess-Martin (véase anteriormente). El metanosulfonato del compuesto de la fórmula XXV y el compuesto de la fórmula XXVI también puede hacerse reaccionar con otros compuestos nucleófilos, y heterociclos preparados, y el compuesto de la fórmula XXVI puede oxidarse para dar el ácido carboxílico de la fórmula XXVII, por ejemplo por tratamiento con clorito sódico como se ha descrito anteriormente con respecto a la oxidación de los aldehídos de la fórmula VI. El compuesto de la fórmula XXV también puede oxidarse directamente para dar el compuesto de la fórmula XXVII, por ejemplo por tratamiento con dicromato de piridinio. El ácido carboxílico de la fórmula XXVII puede activarse como se ha descrito anteriormente con respecto a los compuestos de las fórmulas IIa e IIb y convertirse en carboxamidas y heterociclos, o esterificarse, por ejemplo por tratamiento con un haloalcano en presencia de una base tal como carbonato potásico en un disolvente tal como una cetona tal como acetona o butanona para dar un compuesto de la fórmula XXVIII. El grupo R^{56} en los compuestos de la fórmula XXVIII, así como en los compuestos de la fórmula IIIId, es un grupo alquilo (C_1 - C_4) tal como por ejemplo metilo o etilo. En los compuestos de la fórmula XXVIII el grupo benciloxycarbonilo $Bn-O-C(O)-$ puede eliminarse por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de metal de transición tal como paladio sobre carbón para dar los compuestos de la fórmula IIIId, que después pueden hacerse reaccionar con los compuestos de las fórmulas IIa e IIb para dar compuestos de las fórmulas IVa e IVb. Al igual que en los compuestos de la fórmula XXVIII en todos los demás compuestos, que pueden obtenerse a partir de los compuestos de la fórmula IIIc como se ha descrito anteriormente, el grupo benciloxycarbonilo puede eliminarse y los compuestos respectivos que contienen un grupo sin NH reaccionan con los compuestos de las fórmulas IIa e IIb para dar compuestos de las fórmulas IVa e IVb. Los compuestos adicionales de las fórmulas IVa e IVb pueden obtenerse eliminando el grupo Boc en lugar del grupo benciloxycarbonilo, por ejemplo por tratamiento con ácido trifluoroacético, y haciendo reaccionar los compuestos obtenidos con los compuestos de las fórmulas IIa e IIb, y finalmente eliminando el grupo benciloxycarbonilo.

Además en los compuestos de la fórmula III, o en el transcurso de la preparación de compuestos de la fórmula III, como se ha descrito anteriormente, también pueden realizarse modificaciones respectivas de grupos funcionales, o también pueden introducirse grupos funcionales, posteriormente a la reacción de los compuestos de la fórmula III con los compuestos de las fórmulas IIa e IIb, es decir en los compuestos de las fórmulas IVa e IVb. Todas las explicaciones hechas anteriormente se aplican de forma correspondiente a un enfoque sintético de este tipo. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula IIa o IIb puede hacerse reaccionar con el compuesto de la fórmula IIIc, en la que una reacción de este tipo del grupo hidroxilo en el compuesto de la fórmula IIIc generalmente se protege, por ejemplo como el terc-butil-dimetil-silil éter que se ha obtenido por tratamiento con cloruro de terc-butil-dimetil-sililo en presencia de imidazol y después se escinde por tratamiento con un fluoruro, para dar un compuesto de la fórmula IVc

o IVd. De forma análoga a los procedimientos que se han descrito anteriormente, el grupo CH₂OH descrito en la fórmula IVc e IVd puede oxidarse al grupo aldehído C(O)H por tratamiento con el reactivo de peryodinato de Dess-Martin, y el grupo aldehído puede a su vez oxidarse con clorito sódico para dar los ácidos carboxílicos de las fórmulas IVe e IVf.



R^a, R²⁰, R³⁰, R⁴⁰, Y y n en los compuestos de las fórmulas IVc, IVd, IVe e IVf se definen como en los compuestos de las fórmulas IVa e IVb, y Boc es el grupo terc-butiloxycarbonilo. Los compuestos de las fórmulas IVe e IVf se obtienen también por reacción de los compuestos de la fórmula IIId con los compuestos de las fórmulas IIa e IIb e hidrólisis del éster del grupo C(O)-OR⁵⁶, por ejemplo por tratamiento con hidróxido de litio en el caso de que R⁵⁶ sea metilo o etilo. El grupo C(O)-OH ilustrado en las fórmulas IVe e IVf puede activarse o convertirse en un derivado reactivo como se ha descrito anteriormente con respecto a los compuestos de las fórmulas IIa e IIb y se hacen reaccionar con una amina de la fórmula R²-N(R³)-H, en la que los grupos R² y R³ se definen como en los compuestos de las fórmulas Ia y Ib y adicionalmente pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor, que después se convierte en el grupo final, para dar los compuestos respectivos de las fórmulas IVe e IVf en las que el grupo C(O)-OH se reemplaza con el grupo C(O)-N(R³)-R², y que pueden convertirse en compuestos de las fórmulas Ia y Ib en las que R¹⁰ es hidrógeno por tratamiento con ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno para la eliminación del grupo Boc. Como otro ejemplo de modificaciones de grupos funcionales que puede realizarse en los compuestos de las fórmulas IVc e IVd, puede mencionarse la conversión del grupo hidroxilo descrita en las fórmulas IVc e IVd en un grupo alcoxi, que puede realizarse alquilando un compuesto de la fórmula IVc o IVd con un haloalcano reactivo, por ejemplo un bromoalcano o un yodoalcano, o haciendo reaccionar un alcohol con un compuesto que contiene un grupo saliente en lugar del grupo hidroxilo, tal como un grupo metanosulfonilo obtenido por reacción del compuesto de la fórmula IVc o IVd con cloruro de metanosulfonilo, por ejemplo, en presencia de una base tal como carbonato potásico o carbonato de cesio en un disolvente inerte tal como una cetona tal como acetona o butanona o una amida tal como DMF o NMP. Todas las explicaciones con relación a la preparación de los compuestos en los que p y q son ambos 2, uno de los grupos R es diferente de hidrógeno y todos los demás grupos R son hidrógeno, aplican de forma correspondiente a otros compuestos.

Para obtener compuestos adicionales de las fórmulas Ia y Ib, pueden realizarse diversas transformaciones diferentes de grupos funcionales en compuesto de las fórmulas Ia y Ib así como en los compuestos que aparecen como intermedios en la síntesis de los compuestos de las fórmulas Ia y Ib. Con respecto a todas las partes de las moléculas se aplica que, por ejemplo, un grupo hidroxilo puede esterificarse en condiciones convencionales por alquilación con el compuesto halógeno respectivo, en particular un bromuro o yoduro, en presencia de una base tal como carbonato de metales alcalinos en un disolvente inerte, o con el alcohol respectivo en las condiciones de la reacción de Mitsunobu en presencia de un azodicarboxilato tal como azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de diisopropilo y una fosfina tal como trifenilfosfina o tributilfosfina en un disolvente aprótico inerte tal como un éter tal

como THF o dioxano (véase O. Mitsunobu, *Synthesis* (1981), 1). Un grupo amino puede modificarse en condiciones convencionales para la alquilación, por ejemplo por reacción con un compuesto de halógeno o por aminación reductora de un compuesto de carbonilo, o por acilación, por ejemplo por reacción con un ácido carboxílico activado o un derivado de ácido carboxílico tal como un cloruro de ácido o anhídrido.

Un grupo de ácido carboxílico puede activarse o convertirse en un derivado reactivo como se ha descrito anteriormente y hacerse reaccionar con un alcohol o una amina para dar un éster o amida. Un grupo alquil-S- puede oxidarse con un peróxido tal como peróxido de hidrógeno o un perácido para dar un grupo alquil-S(O)- o alquil-S(O)₂-, y un grupo protegido puede desprotegerse y oxidarse para dar un ácido sulfónico que después puede activarse y hacerse reaccionar con una amina en condiciones convencionales para dar una sulfonamida. Los grupos hidroxilo que se han activado, por ejemplo por conversión en el derivado de metanosulfonilo o el derivado de trifluorometanosulfonilo, y pueden reemplazarse los átomos de halógeno reactivos con grupos unidos por un átomo de oxígeno, azufre, nitrógeno o carbono en reacciones de sustitución nucleófila y reacciones catalizadas por metales.

Como se ha indicado anteriormente, en el caso de que el grupo R⁵⁰ en el compuesto de las fórmulas IVa e IVb tenga cualquiera de los significados del grupo R¹⁰ en los compuestos de las fórmulas Ia y Ib y todos los demás grupos tengan los significados deseados comprendidos por la definición de los compuestos de las fórmulas Ia y Ib, los compuestos de las fórmulas IVa e IVb son ya los compuestos finales de las fórmulas Ia y Ib. En caso de que R⁵⁰ sea un grupo protector y se vaya a preparar un compuesto de la fórmula Ia o Ib en las que R¹⁰ es hidrógeno, y/o esté presente cualquier otro grupo en forma protegida o en forma de un grupo precursor, el compuesto de las fórmulas IVa o IVb podrá finalmente convertirse al compuesto deseado de las fórmulas Ia o Ib por eliminación de los grupos, protección y/o conversión de cualquier otro grupo. Como ya se ha indicado anteriormente, con el fin de evitar un curso no deseado de una reacción o reacciones secundarias, en cualquiera de una o más etapas de la síntesis de los compuestos de las fórmulas Ia y Ib generalmente pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor. Además, en la etapa final de la síntesis de un compuesto de la fórmula Ia o Ib, se pueden eliminar los grupos protectores, y los grupos precursores pueden convertirse, también, en otras etapas de la síntesis. El experto en la técnica conoce las estrategias sintéticas respectivas y los detalles sobre grupos protectores sintéticos y su introducción y eliminación, y se encuentran en por ejemplo, P. G. M. Wuts and T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4. ed. (2007), John Wiley & Sons. Son ejemplos de grupos protectores que pueden mencionarse en general, grupos protectores de bencilo tales como en éteres bencilicos de grupos hidroxilo y ésteres bencilicos de grupos de ácido carboxílico de los que el grupo bencilo puede eliminarse por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de paladio, grupos protectores de terc-butilo tales como en ésteres terc-butilicos de grupos de ácido carboxílico de los que el grupo terc-butilo puede eliminarse por tratamiento con ácido trifluoroacético, grupos protectores de acilo que pueden proteger grupos hidroxilo y grupos amino en forma de ésteres y amidas y que pueden escindirse por hidrólisis ácida o básica, grupos protectores de alquiloicarbonilo tales como en derivados de terc-butoxicarbonilo de grupos amino, incluyendo el grupo amino cíclico que es parte del resto diazacioalcano representado en las fórmulas Ia y Ib en el caso de que R¹⁰ sea hidrógeno, que puede escindirse por tratamiento con ácido trifluoroacético, y grupos protectores sililo tales como terc-butil-dimetil-sililo y trimetilsililo que pueden proteger grupos hidroxilo en forma de los éteres de sililo y que pueden escindirse por tratamiento con un fluoruro. Los ejemplos de grupos precursores que pueden mencionarse son grupos nitro que pueden convertirse a grupos amino por hidrogenación catalítica o por reducción con ditionito sódico, por ejemplo, y grupos ciano que pueden convertirse a grupos carboxamida y grupos ácido carboxílico por hidrólisis.

Las reacciones realizadas en la preparación de los compuestos de las fórmulas Ia y Ib se conocen per se y pueden llevarse a cabo en un modo familiar para la persona con experiencia en la técnica, por analogía a los procedimientos descritos en la bibliografía convencional, por ejemplo, en Houben-Weil, *Methods of Organic Chemistry*, Thieme; *Organic Reactions*, John Wiley & Sons; o R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2. ed. (1999), John Wiley & Sons, y referencias allí citadas.

Un objeto de la presente invención también son los nuevos compuestos de partida e intermedios que aparecen en la síntesis de los compuestos de las fórmulas Ia y Ib, incluyendo los compuestos de las fórmulas IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, V, Va, Vb, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIV, XV, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXIII, XXIV, XXVI, XXVII, XXVIII, donde R, R^a, R²⁰, R³⁰, R⁴⁰, R⁴⁵, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, Bn, Boc, X¹, Y, n, p y q se definen como anteriormente, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, sus sales y

solvatos de cualquier de ellos, y su uso como intermedios. Las explicaciones generales, definiciones preferidas de grupos y números, y las realizaciones de la invención que se expusieron anteriormente con respecto a los compuestos de las fórmulas Ia y Ib se aplican correspondientemente a dichos intermedios y compuestos de partida. Un objeto de la invención consiste, en particular, en los nuevos compuestos de partida e intermedios específicos descritos en la presente memoria.

Independientemente de si se describen como un compuesto libre y/o como una sal específica, son un objeto de la invención tanto en la forma de compuestos libres como en la forma de sus sales y, si se describe una sal específica, también en la forma de esta sal específica y en la forma de solvatos de cualquiera de ellos.

Los compuestos de las fórmulas Ia y Ib inhiben la renina enzimática, como se puede demostrar en los ensayos farmacológicos descritos a continuación y en otros ensayos farmacológicos que conocen los expertos en la técnica, por ejemplo ensayos *in vitro* en los que se determina la inhibición de la renina humana, o en modelos animales en los que se determinan la actividad hipertensiva y otros efectos *in vivo*. Los compuestos de las fórmulas Ia y Ib son adecuados para el tratamiento de la hipertensión que incluyen hipertensión pulmonar, por ejemplo, y otros trastornos del sistema cardiovascular y cardiopatías, como fallo cardíaco, infarto cardíaco, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca, hipertrofia vascular, disfunción ventricular izquierda, en particular disfunción ventricular izquierda que le sigue a infarto de miocardio, disfunción endotelial, trastornos de circulación periférica isquémica y obstructiva, y reestenosis que incluye reestenosis post-angioplastia, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades renales tales como fibrosis renal, isquemia renal, fallo renal e insuficiencia renal, por ejemplo, y para el tratamiento de otras enfermedades, por ejemplo complicaciones diabéticas, como nefropatía y retinopatía, afecciones cerebrales, como hemorragia cerebral, glaucoma y daño orgánico terminal. El significado de tratamiento de enfermedades se ha de entender como la terapia de cambios patológicos existentes o malfuncionamiento del organismo o síntomas existentes con el objetivo de alivio, mejora o cura, y la profilaxis o prevención de cambios patológicos o malfuncionamiento del organismo o de síntomas en seres humanos o animales que son susceptibles a ello y necesitan dicha profilaxis o prevención, con el objetivo de una prevención o supresión de aparición o de una atenuación en el caso de su aparición. Por ejemplo, en pacientes que debido a sus antecedentes patológicos son susceptibles a disfunción ventricular después de un infarto de miocardio, mediante el tratamiento medicinal profiláctico o preventivo, se puede prevenir la aparición de disfunción ventricular o se puede disminuir su grado o sus secuelas. El tratamiento de enfermedades puede producirse tanto en casos agudos como crónicos.

Los compuestos de las fórmulas Ia y Ib y sales fisiológicamente aceptables de los mismos y sus solvatos fisiológicamente aceptables se pueden usar, por tanto, en animales, en particular en mamíferos específicamente en seres humanos, como producto farmacéutico o medicamento por sí mismos, mezclados entre sí o en forma de composiciones farmacéuticas. Un objeto de la presente invención también se refiere a los compuestos de las fórmulas Ia y Ib y sales fisiológicamente aceptables de los mismos y sus solvatos fisiológicamente aceptables para su uso como agentes farmacéuticos, como también como composiciones farmacéuticas y medicamentos que comprenden una dosis eficaz de al menos un compuesto de la fórmula Ia o Ib y/o una de sus sales fisiológicamente aceptable y/o uno de sus solvatos fisiológicamente aceptable como principio activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable, es decir uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente inocuos. Un objeto de la presente invención consiste además en los compuestos de las fórmulas Ia y Ib y sales fisiológicamente aceptables de los mismos y su solvatos fisiológicamente aceptables para usar en el tratamiento de las enfermedades ya mencionadas o que se mencionarán a continuación, por ejemplo hipertensión, o para la inhibición de renina, como también en el uso de los compuestos de las fórmulas Ia y Ib y sales fisiológicamente aceptables de los mismos y sus solvatos fisiológicamente aceptables para elaborar un medicamento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente o a continuación, por ejemplo hipertensión, o para la preparación de un medicamento para inhibir la renina, donde el tratamiento comprende la terapia y la profilaxis. Son también objeto de la invención los métodos para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente o a continuación, que comprenden administrar una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto de la fórmula Ia o Ib o una sal fisiológicamente aceptable o solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos a un ser humano o animal que lo necesita. Los compuestos de las fórmulas Ia y Ib y las composiciones farmacéuticas y los medicamentos que los comprenden pueden administrarse por administración enteral, por ejemplo oral, bucal, sublingual o rectal, por administración parenteral, por ejemplo inyección o infusión intravenosa,

intramuscular o subcutánea, o por otro tipo de administración, por ejemplo administración tópica, percutánea, transdérmica, intratraqueal, intranasal o introcular.

Las composiciones farmacéuticas y medicamentos de acuerdo con la invención normalmente contienen aproximadamente 0,5 a aproximadamente 90 por ciento en peso de los compuestos de las fórmulas la y lb y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos y/o sus solvatos fisiológicamente aceptables. La cantidad de principio activo del compuesto de la fórmula la o lb y/o una sal fisiológicamente aceptable del mismo y/o los solvatos de cualquiera de ellos en las composiciones farmacéuticas y medicamentos es, en general, aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 500 mg, particular y preferiblemente aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, por dosis unitaria. La producción de las composiciones farmacéuticas y medicamentos puede realizarse en un modo conocido por sí mismo. Para esto, los compuestos de las fórmulas la y lb y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos y/o sus solvatos fisiológicamente aceptables se mezclan entre sí con uno o más vehículos sólidos o líquidos, y/o excipientes, si se desea también en combinación con uno o más de otros principios activos tales como, por ejemplo, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, un antagonista del receptor de angiotensina, un diurético, un antagonista del receptor de endotelina, un inhibidor de la enzima convertidora de endotelina, un inhibidor de endopeptidasa neutro, un bloqueante del canal de calcio, un nitrato, por ejemplo isosorbiddinitrato, un bloqueante del β -receptor, un antagonista del α 1-adrenorreceptor, un antagonista del receptor cannabinoide, un modulador del canal de potasio, un inhibidor de tromboxano sintetasa, un agente anti-serotoninérgico u otro agente útil para tratar la hipertensión, fallo cardíaco, enfermedades vasculares relacionadas con la diabetes o enfermedades renales tales como fallo renal agudo o crónico, por ejemplo, y se llevan a una forma adecuada para dosificación y administración que luego puede usarse en medicina humana o medicina veterinaria. Un sujeto de la presente invención es también, en particular, una composición farmacéutica que comprende una dosis eficaz de por lo menos un compuesto de la fórmula la o lb y/o una sal fisiológicamente aceptable del mismo y/o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos y uno o más principios activos y un vehículo farmacéuticamente aceptable, donde los principios activos son útiles para el tratamiento de la hipertensión, infarto cardíaco, fallo cardíaco, enfermedades vasculares relacionadas con la diabetes, daño orgánico terminal, como insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal, enfermedades renales tales como fallo renal agudo o crónico, reestenosis o glaucoma, y donde, como ejemplos de dichos otros principios activos, se pueden mencionar los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina, diuréticos, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de endotelina, inhibidores de endopeptidasa neutros, bloqueantes del canal de calcio, nitratos como isosorbiddinitrato, bloqueantes del β -receptor, antagonistas del α 1-adrenorreceptor, antagonistas del receptor cannabinoide, moduladores del canal de potasio, inhibidores de tromboxano sintetasa y agentes anti-serotoninérgicos.

Como vehículos y excipientes, pueden emplearse sustancias orgánicas e inorgánicas adecuadas que no reaccionen en un modo indeseado con los compuestos de las fórmulas la y lb. Son ejemplos que pueden mencionarse son agua, aceites vegetales, ceras, alcoholes tales como etanol, isopropanol, 1,2-propanodiol, alcoholes de bencilo o glicerol, polioles, polietilenglicoles, polipropilenglicoles, triacetato de glicerol, gelatina, hidratos de carbono tales como lactosa o almidón, ácido esteárico y sus sales tales como estearato magnésico, talco, lanolina, vaselina o mezclas de los mismos, por ejemplo mezclas de agua con uno o más disolventes orgánicos, tales como mezclas de agua con alcoholes. Para uso oral y rectal, en particular se pueden usar formas farmacéuticas tales como, por ejemplo, comprimidos, comprimidos recubiertos con película, comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, cápsulas de gelatina dura y blanda, supositorios, disoluciones, preferiblemente disoluciones oleosas, alcohólicas o acuosas, jarabes, jugos o gotas, además de suspensiones y emulsiones. Para uso parenteral, por ejemplo por inyección o infusión, en particular pueden emplearse formas farmacéuticas tales como disoluciones, preferiblemente disoluciones acuosas. Para uso tópico en particular, pueden emplearse formas farmacéuticas tales como pomadas, cremas, pastas, lociones, geles, pulverizaciones, espumas, aerosoles, disoluciones y polvos. Otras formas farmacéuticas adecuadas son, por ejemplo, implantes y parches, y formas adaptadas para inhalación. Los compuestos de las fórmulas la y lb y sales fisiológicamente aceptables de los mismos y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos pueden también liofilizarse, y los liofilizados obtenidos pueden utilizarse, por ejemplo, para la producción de composiciones inyectables. En particular para su aplicación tópica son también adecuadas las composiciones liposomales. Como ejemplos de los tipos de excipientes o aditivos, que pueden estar contenidos en las composiciones farmacéuticas y medicamentos, se pueden mencionar lubricantes, conservantes, espesantes, estabilizantes, disgregantes, agentes humectantes, agentes para

alcanzar un efecto de depósito, emulsionantes, sales, por ejemplo para influir en la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes y sustancias saborizantes. Las composiciones farmacéuticas y medicamentos, si se desea, también pueden contener otros principios activos y/o, por ejemplo una o más vitaminas.

- 5 Como es habitual, la dosificación de los compuestos de las fórmulas Ia y Ib depende de las circunstancias del caso específico y el médico la ajusta según normas y procedimientos habituales. Depende, por ejemplo, del compuesto de fórmula Ia o Ib administrado, su potencia y duración de la acción, la naturaleza y gravedad del síndrome individual, del sexo, edad, peso y respuesta individual del ser humano o animal que se va a tratar, de si el tratamiento es agudo, crónico o profiláctico, o de si se
- 10 administran otros compuestos farmacéuticos activos además del compuesto de la fórmula Ia o Ib. Normalmente, en el caso de administración a un adulto que pesa aproximadamente 75 kg, es suficiente una dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg por kg por día, preferiblemente aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg por kg por día (en cada caso en mg por kg de peso corporal). La dosis diaria puede administrarse en forma de una dosis individual o dividida en diversas
- 15 dosis individuales, por ejemplo dos, tres o cuatro dosis individuales. La administración también puede realizarse de manera continuada, por ejemplo, mediante infusión o inyección continuada. Dependiendo de las circunstancias individuales de un caso específico, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de las dosificaciones indicadas.

- 20 Además de como compuesto activo farmacéutico en medicina humana y medicina veterinaria, los compuestos de las fórmulas Ia y Ib también se pueden usar como ayuda o herramienta científica en investigaciones bioquímicas o para fines diagnósticos, por ejemplo en diagnósticos in vitro de muestras biológicas, si se pretende una inhibición de la renina. Los compuestos de las fórmulas Ia y Ib y sus sales también se pueden usar como productos intermedios, por ejemplo para preparar otras sustancias activas farmacéuticas.

- 25 Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

- Cuando los compuestos preparados en los ejemplos que contienen un grupo básico, se purificaron por cromatografía líquida de alta presión (HPLC) en un material de columna de fase inversa (RP) y, como es habitual, el eluyente fue una mezcla en gradiente de agua y acetonitrilo (ACN) que contenía ácido trifluoroacético (TFA), se obtuvieron, en general, en forma de una sal de adición de ácidos con ácido
- 30 trifluoroacético, dependiendo de los detalles del tratamiento tal como las condiciones de liofilización. Dicho contenido de ácido trifluoroacético, cuya cantidad puede variar y puede ser hasta de aproximadamente dos equivalentes de ácido en el caso de un compuesto que contiene dos grupos básicos, por ejemplo, no se especifica en los nombres en los títulos de los ejemplos y no se representa en las fórmulas estructurales, pero se indica en la descripción de los ejemplos. Esto se aplica también a
- 35 los compuestos que se obtuvieron en forma de otra sal de adición de ácidos tal como una sal de adición de ácidos con ácido clorhídrico, cuya cantidad puede, a su vez, variar y ser de hasta aproximadamente dos equivalentes de ácido en el caso de un compuesto que contiene dos grupos básicos, por ejemplo, y que no se especifica en los nombres en los títulos de los ejemplos y no se representa en las fórmulas estructurales, pero que se indica en la descripción de los ejemplos.

- 40 Caracterización de los compuestos

- Los compuestos preparados se caracterizaron en general por datos espectroscópicos y datos cromatográficos, en particular espectros de masas (MS) y tiempos de retención de HPLC (T.r.; en min) que se obtuvieron por caracterización HPLC/MS combinada analítica (LC/MS), y espectros de resonancia magnética nuclear (RMN), mediante puntos de fusión o puntos de descomposición (P.f., en
- 45 °C) y/o por rotaciones ópticas (α , es decir $[\alpha]_D^{20}$, en ° (grados) a la concentración c especificada (en g/100 ml)). A menos que se especifique otra cosa, los espectros ^1H RMN se registraron a 400 MHz y en DMSO- D_6 como el disolvente. En la caracterización RMN, se proporcionan el desplazamiento químico δ (en ppm), el número de átomos de hidrógeno y la multiplicidad (s: singlete, d: doblete, dd: doble de dobletes, t: triplete, dt: doble de tripletes, c: cuadruplete, m: multiplete; a: ancho) de los picos. En la
- 50 caracterización de MS, en general se da el número másico (m/z) del pico del ión molecular (M, por ejemplo, M^+) o de un ión relacionado tal como el ión $\text{M}+1$ (ión molecular protonado MH^+ , es decir $\text{M}+1^+$), que se formó dependiendo del método de ionización usado. En general, el método de ionización fue ionización por electropulverización (ESI). Los detalles de los métodos LC/MS empleados fueron los siguientes:

LC/MS Método LC1

Columna: Waters Acquity BEH C18, 50 x 2,1 mm, 1,7 µm; caudal: 1,0 ml/min.; eluyente A: agua + TFA al 0,05%; eluyente B: ACN + TFA al 0,035%; gradiente: del 98% de A + 2% de B a 0% de A + +100% de B en 1,6 min, luego al 0% de A + +100% de B durante 1,5 min, luego al 98% de A + 2% de B en 3,0 min; método de ionización MS: ESI+

LC/MS Método LC2

Columna: Waters XBridge C18, 30 x 4,6 mm, 3 µm; caudal: 1,0 ml/min.; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1 %; eluyente B: ACN + ácido fórmico al 0,01%; gradiente: del 95% de A + 5% de B a 0% de A + +100% de B en 5,5 min, luego al 0% de A + +100% de B durante 2 min, luego al 95% de A + 5% de B en 8 min; método de ionización MS: ESI+

LC/MS Método LC3

Columna: YMC J'sphere ODS H80, 20 x 2,1 mm, 4 µm; caudal: 1 ml/min; eluyente A: agua + TFA al 0,05%; eluyente B: ACN; gradiente: del 96% de A + 4% de B a 5% de A + 95% de B en 2 min, luego al 5% de A + 95% de B durante 0,4 min, luego al 96% de A + 4% de B en 0,05 min; método de ionización MS: ESI+

LC/MS Método LC4

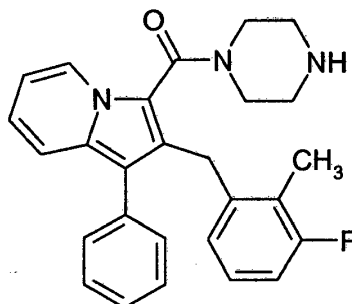
Columna: Luna C18, 10 x 2 mm, 3 µm; caudal: 1,1 ml/min; eluyente A: agua + TFA al 0,05%; eluyente B: ACN + TFA al 0,05%; gradiente: del 93% de A + 7% de B a 5% de A + 95% de B en 1,2 min, luego al 5% de A + 95% de B durante 0,2 min, luego al 93% de A + 7% de B en 0,05 min; método de ionización MS: ESI+

Abreviaturas

CAN	acetonitrilo
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	diclorometano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
AE	acetato de etilo
EDIA	etil-diisopropilamina
HEP	n-heptano
MOH	metanol
NMP	N-metilpirrolidin-2-ona
TBTU	Tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

Ejemplo 1

[2-(3-Fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-indolizin-3-il]-piperazin-1-il-metanona



Etapa 1: 1-Cloro-3-(3-fluoro-2-metil-fenil)-propan-2-ona

- 5 Se secaron 0,867 g (35,67 mmol) de limaduras de magnesio y se suspendieron en 17 ml de THF anhidro en una atmósfera de argón. Después, se añadieron gota a gota una solución de 1,2-dibromoetano (0,14 ml, 1,62 mmol) y 2-bromo-6-fluoro-tolueno (6,74 g, 35,67 mmol) en 17 ml de THF anhidro para mantener una temperatura de reflujo suave. Una vez que el magnesio se había consumido, después se
- 10 añadió yoduro de cobre (I) (0,432 g, 2,27 mmol) seguido de una solución de epiclorohidrina (3,00 g, 32,42 mmol) en DMF (8 ml). La mezcla se agitó durante 3,5 h a temperatura ambiente y después se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (120 ml). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con AE. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con una solución saturada de cloruro de amonio, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/AE, de 100:0 a
- 15 90:10) para dar 6,89 g de 1-cloro-3-(3-fluoro-2-metil-fenil)-propan-2-ol. Se disolvieron 3,92 g (16,23 mmol) de este alcohol en DCM en una atmósfera de argón y se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (reactivos de peryodinano de Dess-Martin; 7,57 g, 16,23 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se añadió éter dietílico (150 ml). La mezcla se lavó tres veces con ácido clorhídrico 1 N (70 ml), dos veces con una solución saturada de cloruro sódico y se extrajo con éter. Los extractos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a sequedad. Se obtuvieron 2,69 g del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.
- 20

Etapa 2: 1-Bromo-3-(3-fluoro-2-metil-fenil)-propan-2-ona

- El compuesto de la etapa 1 (3,20 g, 15,95 mmol) se disolvió en acetona (70 ml) y se añadió bromuro de litio (11,08 g, 127,59 mmol). La mezcla se agitó durante la noche. El disolvente se evaporó, el sólido
- 25 resultante se disolvió en AE, la solución se lavó dos veces con agua seguido de una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a sequedad. Se obtuvieron 3,66 g del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

Etapa 3: 2-(3-Fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-indolizina

- El compuesto de etapa 2 (1,50 g, 6,12 mmol) y 2-bencil-piridina (2,071 g, 12,24 mmol) se disolvieron en acetona (30 ml) y la mezcla se agitó a reflujo durante una noche. La mezcla se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano) para dar 0,653 g del compuesto del título.
- 30

Etapa 4: [2-(3-Fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-indolizin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

- El compuesto de la etapa 3 (0,635 g, 2,01 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) en una atmósfera de argón y se enfrió a 0°C. Se añadieron piridina (0,16 ml, 2,01 mmol) y trifosgeno (0,598 g, 2,01 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 80 min. Después, la mezcla se añadió gota a gota a una solución de 1-terc-butoxicarbonil-piperazina (1,50 g, 8,05 mmol) y trietilamina (1,12 ml, 8,05 mmol) en DCM (15 ml) enfriado a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla se diluyó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con DCM. Los extractos se lavaron con una solución saturada de hidrógenocarbonato sódico y se lavaron dos veces con una solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con DCM/MOH (de 100:0 a 98:2) y la cromatografía posterior sobre gel de sílice con ciclohexano/AE (de 100:0 a 70:30) para dar 0,815 g de éster butílico del
- 35
- 40

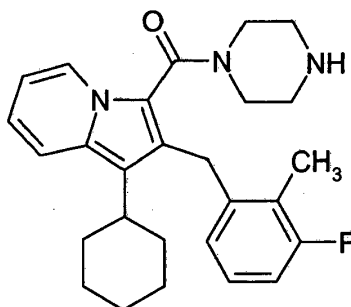
ácido 4-[2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-indolizin-3-carbonil]-piperazin-1-carboxílico en forma de un polvo de color rosa claro. Para la retirada del grupo terc-butoxicarbonilo y la conversión en el hidrocloreto, se disolvieron 0,689 g del producto obtenido en DCM (10 ml), la solución se enfrió a 0°C y se saturó con cloruro de hidrógeno gaseoso. Después de agitar durante 1 h a 0°C, la mezcla se evaporó a sequedad. El residuo se trituró con éter dietílico, se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó a presión reducida para dar 0,53 g del compuesto del título en forma de hidrocloreto de [2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-indolizin-3-il]-piperazin-1-il-metanona en forma de un polvo blanquecino con las siguientes características: Punto de fusión: 263°C

LC/MS (Método LC 1): m/z = 428 [MH⁺]; Tr = 1,10 min

¹H RMN: (ppm) = 2,00 (s, 3H), 2,85 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,49 (m, 3H), 8,32 (d, 1H), 9,40 (br s, 1H)

Ejemplo 2

[1-Ciclohexil-2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-indolizin-3-il]-piperazin-1-il-metanona



Etapas 1: 2-Ciclohexilmetil-piridina

Seguendo una versión modificada del procedimiento dado en J. M. Ontoria et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 16 (2006), 4026, se enfrió una solución de 2-metil-piridina (0,50 g, 5,37 mmol) en 10 ml de THF anhidro a -78°C en una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota n-butil litio (2,36 ml de una solución 2,5 M en hexano, 5,91 mmol) y la solución se agitó a -78°C durante 1 h. Después, se añadió gota a gota 3-bromo-ciclohexeno (0,68 ml, 5,91 mmol) y se dejó que la temperatura alcanzara la temperatura ambiente durante 3 h. Después de agitar durante una noche, la mezcla se inactivó mediante la adición de 20 ml de agua y se extrajo dos veces con AE. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a sequedad para dar 0,436 g de 2-(ciclohex-2-en-1-ilmetil)-piridina en forma de un aceite de color naranja. Este producto se disolvió en 8,4 ml de etanol, se añadió paladio al 5% sobre carbón (50% en agua; 0,087 g) y la mezcla se hidrogenó a una presión de hidrógeno de 3,2 bar durante 4 h a temperatura ambiente. Después, el catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida para dar 0,415 g del compuesto del título en forma de un aceite.

Etapas 2: 1-Ciclohexil-2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-indolizina

El compuesto de la etapa 1 (0,415 g, 2,37 mmol) y el compuesto de la etapa 2 del ejemplo 1 (0,58 g, 2,37 mmol) se disolvieron en 15 ml de acetona y la solución se agitó a reflujo durante 36 h. La solución se evaporó a sequedad y el producto sólido (0,92 g) se disolvió en 10 ml de isopropanol. Se añadió carbonato sódico (0,70 g, 6,57 mmol), la mezcla se agitó a reflujo durante 2 h y después se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se recogió en DCM y agua y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (HEP/AE, 100:0, después 70:30) para dar 0,489 g del compuesto del título en forma de un aceite espeso de color amarillo.

Etapas 3: [1-Ciclohexil-2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-indolizin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

El compuesto de la etapa 2 (0,488 g, 1,52 mmol) se disolvió en DCM (15,2 ml) en una atmósfera de argón y se enfrió a 0°C. Se añadieron piridina (0,12 ml, 1,52 mmol) y trifosgeno (0,45 g, 1,52 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla se enfrió a 0°C y se añadieron

triethylamina (0,85 ml, 6,07 mmol) y 1-terc-butoxicarbonil-piperazina (1,13 g, 6,07 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después la mezcla se diluyó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se lavaron con una solución saturada de hidrógenocarbonato sódico y dos veces con una solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/AE, 100:0, después 50:50) para dar 0,686 g de éster terc-butílico del ácido 4-[1-ciclohexil-2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-indolizin-3-carbonil]-piperazin-1-carboxílico en forma de una espuma de color beige. El producto obtenido se disolvió en 10 ml de DCM, la solución se enfrió a 0°C en una atmósfera de nitrógeno y se añadió una solución de TFA (1,91 ml, 25,7 mmol) en 1,91 ml de DCM. Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla se evaporó a sequedad a presión reducida y el residuo se mezcló dos veces con tolueno y se evaporó de nuevo a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MOH, 9:1, que contenía un 1% de amoníaco) para dar 0,600 g de [1-ciclohexil-2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-indolizin-3-il]-piperazin-1-il-metanona. Para la conversión en el hidrocloreto, el producto obtenido se disolvió en 15 ml de DCM y se añadió una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano (0,69 ml, 2,77 mmol). La solución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se concentró a sequedad a presión reducida. El sólido se trituro tres veces con éter dietílico, se filtró y se secó al vacío a 65°C para dar 0,422 g del compuesto del título en forma de hidrocloreto de [1-ciclohexil-2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-indolizin-3-il]-piperazin-1-il-metanona en forma de un polvo blanquecino con las siguientes características:

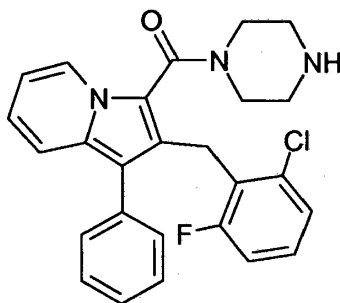
Punto de fusión: 317-318°C

LC/MS (Método LC2): m/z = 434,2 [MH⁺]; Tr = 4,10 min

¹H RMN: δ(ppm) = 1,0-1,25 (m, 3H), 1,45 (m, 2H), 1,61 (m, 5H), 2,13 (s, 3H), 2,47 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 6,52 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 9,08 (br s, 2H)

Ejemplo 3

[2-(2-Cloro-6-fluoro-bencil)-1-fenil-indolizin-3-il]-piperazin-1-il-metanona



Etapla 1: 1-Bromo-3-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-2-propanona

A una solución 2 M de trimetilsilil-diazometano en hexano (6,54 ml, 13,07 mmol) enfriado a 0°C en una atmósfera de argón se le añadió gota a gota una solución de cloruro de 2-cloro-6-fluoro-fenilacetilo (1,23 g, 5,94 mmol) en 24 ml de una mezcla de THF y ACN (1:1). La mezcla se agitó a 0°C durante 5 h. Después, se añadió gota a gota ácido bromhídrico acuoso al 48% (5,91 ml, 52,28 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, se añadieron 40 ml de agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con AE, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, una solución saturada de hidrógenocarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/AE, 100:0, después 95:5) para dar 1,20 g del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco teniendo un punto de fusión de 47°C.

Etapla 2: 2-(2-Cloro-6-fluoro-bencil)-1-fenil-indolizina

El compuesto de etapa 1 (1,17 g, 4,41 mmol) y 2-bencil-piridina (1,49 g, 8,82 mmol) se disolvieron en acetona (15 ml) y la mezcla se agitó a reflujo durante una noche. La mezcla se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MOH, 100:0, después 95:5) para dar 1,13 g del compuesto del título.

Etapa 3: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(2-cloro-6-fluoro-bencil)-1-fenil-indolizin-3-carbonil]-piperazin-1-carboxílico

El compuesto de la etapa 2 (0,576 g, 1,72 mmol) se disolvió en DCM (8 ml) en una atmósfera de argón y se enfrió a 0°C. Se añadieron piridina (0,14 ml, 1,72 mmol) y trifosgeno (0,509 g, 1,72 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla se añadió gota a gota a una solución de 1-terc-butoxicarbonil-piperazina (1,28 g, 6,85 mmol) y trietilamina (0,86 ml, 6,85 mmol) en DCM (8 ml) enfriado a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después la mezcla se diluyó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de hidrógenocarbonato sódico y dos veces con una solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/AE, 100:0, después 75:25) para producir 0,895 g del compuesto del título en forma de un polvo de color blanquecino.

Etapa 4: [2-(2-Cloro-6-fluoro-bencil)-1-fenil-indolizin-3-il]-piperazin-1-il-metanona

El compuesto de la etapa 3 (0,886 g, 1,62 mmol) se disolvió en DCM (6,5 ml). La solución se enfrió a 0°C y se añadió una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano (2,02 ml, 8,08 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla se concentró a sequedad. El residuo se trituró varias veces con éter dietílico, se filtró, se aclaró con éter dietílico y se secó al vacío a 65°C para dar 0,70 g del compuesto del título en forma de hidrocloreto de [2-(2-cloro-6-fluoro-bencil)-1-fenil-indolizin-3-il]-piperazin-1-il-metanona en forma de un polvo de color blanquecino con las siguientes características:

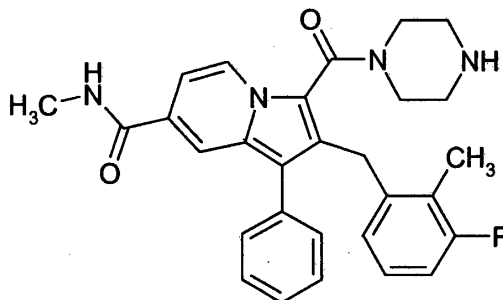
Punto de fusión: 304°C

LC/MS (método LC1): m/z = 448 [MH⁺]; Tr = 1,05 min

¹H RMN: δ(ppm) = 3,01 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 3,35 (m, 6H), 3,73 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 6,73 (t, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,18 (c, 1H), 7,38 (m, 3H), 8,23 (d, 1H), 9,35 (br s, 2H)

Ejemplo 4

Metilamida del ácido 2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-3-(piperazin-1-carbonil)-indolizin-7-carboxílico



Etapa 1: 2-Bencil-piridin-4-carboxilato de metilo

A 35 ml de DMF anhidra en una atmósfera de argón en un tubo cerrado herméticamente se le añadieron fosfato tripotásico (9,28 g, 43,71 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-bifenilo (SPHos, 0,239 g, 0,58 mmol), acetato de paladio (II) (0,065 g, 0,29 mmol) y después 2-cloro-piridin-4-carboxilato de metilo (2,50 g, 14,57 mmol) y B-bencil-9-borabicyclo[3.3.1]nonano (6,80 g, 32,05 mmol). La mezcla se calentó durante una noche a 60°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó en 200 ml de AE, la solución se lavó tres veces con 100 ml de una solución 1 N de hidróxido sódico y dos veces con 100 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida. Después, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/AE, 100:0, después 80:20) para producir 2,784 g del compuesto del título en forma de un aceite de color naranja.

Etapa 2: 2-(3-Fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-indolizin-7-carboxilato de metilo

El compuesto de la etapa 1 (1,555 g, 6,84 mmol) y el compuesto del ejemplo 1, etapa 2 (1,677 g, 6,84 mmol) se disolvieron en 28,5 ml de acetona y la solución se calentó a reflujo durante una noche.

Después, la mezcla se evaporó a sequedad a presión reducida y el residuo se disolvió en 28,5 ml de isopropanol. Se añadió carbonato sódico (2,176 g, 20,53 mmol) y la mezcla se calentó a 105°C con agitación durante 2 h. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/AE, 100:0, después 95:5) para dar 0,497 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo fundiéndose a 55°C.

Etapa 3: 2-(3-Fluoro-2-metil-bencil)-3-formil-1-fenil-indolizin-7-carboxilato de metilo

A oxícloruro de fósforo (0,35 ml, 3,82 mmol) enfriado a 0°C en una atmósfera de argón se le añadió gota a gota DMF anhidra (0,34 ml, 4,46 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min formando un precipitado. Se añadieron 1,5 ml de DMF y la agitación continuó a 0°C durante 15 min. A esta mezcla se le añadió gota a gota una solución del compuesto de la etapa 2 (0,476 g, 1,27 mmol) en 5 ml de DMF, la mezcla se calentó a 60°C durante 1,5 h y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una solución de acetato sódico (0,837 g) en 6,5 ml de agua, la mezcla se calentó a 50°C durante 1 h y se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en AE, la solución se lavó con una solución saturada de hidrógenocarbonato sódico, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/AE, 100:0, después 90:10) para producir 0,297 g del compuesto del título.

Etapa 4: Ácido 2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-7-metoxicarbonil-1-fenil-indolizin-3-carboxílico

El compuesto de la etapa 3 (0,293 g, 0,73 mmol) se suspendió en 4 ml de terc-butanol y se enfrió a 0°C. A esta suspensión se le añadieron en pequeñas porciones una solución de dihidrogenofosfato sódico (0,263 g, 2,19 mmol) en 1 ml de agua, una solución 2 M de 2-metil-2-butenol en THF (2,19 ml, 4,38 mmol) y clorito sódico (0,124 g, 1,09 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, se añadieron de nuevo una vez más una solución de dihidrogenofosfato sódico (0,263 g, 2,19 mmol) en 2 ml de agua, una solución 2 M de 2-metil-2-butenol en THF (2,19 ml, 4,38 mmol) y clorito sódico (0,124 g, 1,09 mmol) y la agitación continuó durante 48 h más. Después, se añadieron 30 ml de una mezcla 1:1 de salmuera y AE, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con AE. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporó a sequedad a presión reducida para dar 0,420 g del compuesto del título en bruto en forma de un polvo de color amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 5: Éster metílico del ácido 3-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-indolizin-7-carboxílico

A una solución del compuesto en bruto obtenido en la etapa 4 (0,420 g, 0,69 mmol), 1-terc-butoxicarbonil-piperazina (0,142 g, 0,76 mmol) y trietilamina (0,48 ml, 2,78 mmol) en 3,5 ml de DMF enfriado a 0°C se le añadió en pequeñas porciones TBTU (0,490 g, 1,53 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, se añadieron 10 ml de AE y 20 ml de salmuera, la fase acuosa se separó y se extrajo dos veces con AE. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, ácido clorhídrico 1 N, agua, una solución saturada de hidrógenocarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/AE, 100:0, después 70:30) para dar 0,162 g del compuesto del título en forma de un sólido de color beige.

Etapa 6: Ácido 3-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-indolizin-7-carboxílico

El compuesto de la etapa 5 (0,159 g, 0,27 mmol) se disolvió en 2 ml de dioxano y se añadió una solución de hidróxido de litio hidrato (0,034 g, 0,82 mmol) en 0,8 ml de agua. La solución se agitó a 50°C durante la noche. Después, los disolventes se evaporaron a presión reducida, el residuo se disolvió en 6 ml de agua y se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico 1 N. El producto se retiró por filtración, se disolvió en AE y la solución se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para dar 0,139 g del compuesto del título en forma de un polvo de color pardo claro.

Etapa 7: Éster metílico del ácido 4-[2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-7-metilcarbamoil-1-fenil-indolizin-3-carbonil]-piperazin-1-carboxílico

El compuesto de la etapa 6 (0,139 g, 0,24 mmol), hidrócloruro de metilamina (0,022 g, 0,32 mmol) y trietilamina (0,17 ml, 0,97 mmol) se disolvieron en 2 ml de DMF y se enfriaron a 0°C. Se añadió TBTU

(0,195 g, 0,61 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, se añadió agua (8 ml) y la mezcla se extrajo tres veces con AE. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1 N, agua, una solución saturada de hidrógenocarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/AE, 100:0, después 96:4) para dar 0,065 g del compuesto del título en forma de un sólido de color beige.

Etapa 8: Metilamida del ácido 2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-3-(piperazin-1-carbonil)-indolizin-7-carboxílico

El compuesto de la etapa 7 (0,065 g, 0,11 mmol) se disolvió en 1,1 ml de DCM y se enfrió a 0°C y se añadió una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano (0,54 ml, 2,20 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche y después se evaporó a sequedad a presión reducida. El sólido obtenido se trituró varias veces con éter dietílico y se secó al vacío a 40°C. Se obtuvieron 0,053 g del compuesto del título en forma de hidrocloreto de metilamida del ácido 2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-3-(piperazin-1-carbonil)-indolizin-7-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo claro con las siguientes características:

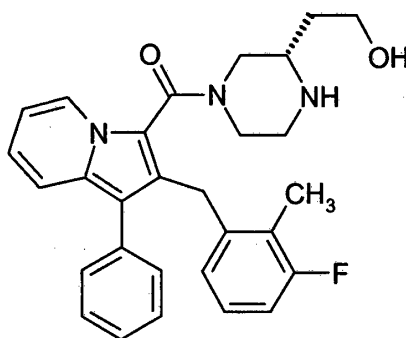
Punto de fusión: 205°C

LC/MS (método LC1): m/z = 485 [MH⁺]; Tr = 0,94 min

¹H RMN: δ(ppm) = 1,85 (s, 3H), 2,68 (d, 3H), 2,73 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 4,0 (s, 2H), 5,57 (d, 1H), 6,81 (t, 1H), 6,92 (c, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,39 (m, 2H), 7,89 (d, 1H), 8,08 (dd, 1H), 8,46 (dd, 1H), 9,04 (br s, 2H)

Ejemplo 5

[2-(3-Fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-indolizin-3-il]-[(S)-3-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1]-il-metanona



Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido (S)-4-bencil-2-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carboxílico Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (8,737 g, 40,3 mmol) a una disolución de (S)-4-bencil-piperazin-2-etanol (preparado a partir de N-bencil-glicinato y éster β-metílico del ácido N-terc-butoxicarbonil-L-aspartico según el documento WO 2005/026177; 5,88 g, 26,69 mmol) en 130 ml de DCM. La solución se agitó a temperatura ambiente toda la noche y después se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/AE, 100:0, después 70:30) para dar 6,711 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapa 2: Éster terc-butílico del ácido (S)-2-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carboxílico

A una solución del compuesto de la etapa 1 (6,675 g, 20,83 mmol) en 100 ml de etanol se le añadieron 0,293 g de hidróxido de paladio al 20% sobre carbón y la solución se hidrogenó a una presión de hidrógeno de 4 bar a temperatura ambiente durante una noche. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad para dar 4,636 g del compuesto del título en forma de un aceite de color gris.

Etapa 3: Éster terc-butílico del ácido (S)-2-[2-(terc-butil-dimetil-sililoxi)-etil]-piperazin-1-carboxílico

Se añadieron cloruro de terc-butil-dimetil-sililo (3,62 g, 24,02 mmol) e imidazol (3,27 g, 48,03 mmol) a una solución del compuesto de la etapa 2 (4,609 g, 20,01 mmol) en 75 ml de DCM y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se lavó con 50 ml de agua y después

con 50 ml de salmuera. La fase acuosa se extrajo una vez con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar 6,90 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Etapa 4: Éster terc-butilico del ácido (S)-2-[2-(terc-butil-dimetil-sililo)-etil]-4-[2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-indolizin-3-carbonil]-piperazin-1-carboxílico

El compuesto del ejemplo 1, etapa 3 (1,00 g, 3,17 mmol) se disolvió en DCM en 15 ml de DCM y se enfrió a 0°C. A esta solución se le añadieron piridina (0,26 ml, 3,17 mmol) y una solución al 20% de fosgeno en tolueno (1,67 ml, 3,17 mmol) y la mezcla se agitó durante 2,5 h a temperatura ambiente. Después, esta solución se añadió gota a gota a una solución del compuesto de la etapa 3 (1,202 g, 3,49 mmol) en 25 ml de DCM que contiene trietilamina (0,44 ml, 3,49 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió DCM (25 ml) y la solución se lavó con 25 ml de ácido clorhídrico 0,5 N, 25 ml de una solución saturada de hidrógenocarbonato sódico y 25 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/AE, 85:15, después 80:20) para dar 1,33 g del compuesto del título en forma de un polvo de color blanquecino que se funde a 70°C.

Etapa 5: Éster metílico del ácido (S)-4-[2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-indolizin-3-carbonil]-2-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carboxílico

Se añadió una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (2,82 ml, 2,82 mmol) a una solución del compuesto de la etapa 4 (1,29 g, 1,88 mmol) en 7,5 ml de THF enfriado a 0°C en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante a temperatura ambiente durante 2 h y después se añadieron 100 ml de una solución saturada de cloruro de amonio. La solución se extrajo dos veces con 50 ml de AE cada uno, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MOH, 100:0, después 98:2) para dar 1,069 g del compuesto del título en forma de un polvo de color blanquecino que se funde a 85°C.

Etapa 6: [2-(3-Fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-indolizin-3-il]-[(S)-3-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1]-il-metanona

A una solución del compuesto de la etapa 5 (0,10 g, 0,17 mmol) en 1,75 ml de DCM enfriado a 0°C se le añadió una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano (0,87 ml, 3,50 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h y después se evaporó a sequedad. El sólido obtenido se trituró varias veces con éter dietílico y se secó al vacío a 60°C para dar 0,070 g del compuesto del título en forma de hidrocloreto de [2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-indolizin-3-il]-[(S)-3-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1]-il-metanona en forma de un polvo de color blanquecino con las siguientes características: Punto de fusión: 202°C

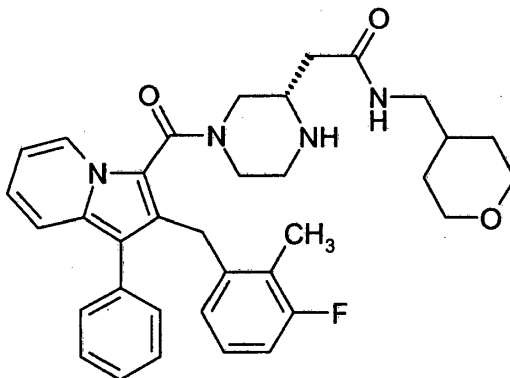
LC/MS (método LC1): m/z = 472 [MH⁺]; Tr = 1,07 min

¹H RMN: δ(ppm) = 1,68 (m, 2H), 2,0 (d, 3H), 2,95 (m, 1H), 3,21 (m, 3H), 3,50 (m, 3H), 3,85 (m, 1H), 4,10 (m, 3H), 4,86 (br s, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,97 (m, 3H), 7,48 (m, 6H), 8,30 (m, 1H), 9,21 (br s, 2H)

α = -0,291° (c = 4,7 g/100 ml, MOH)

Ejemplo 6

2-[(S)-4-[2-(3-Fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-indolizin-3-carbonil]-piperazin-2-il]-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-acetamida



- 5 Etapa 1: Éster metílico del ácido (S)-4-[2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-indolizin-3-carbonil]-2-(2-oxo-etil)-piperazin-1-carboxílico

A una solución del compuesto del ejemplo 5, etapa 5 (0,955 g, 1,67 mmol) en 10 ml de DCM en una atmósfera de argón se le añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (7,78 g, 1,84 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h y después se diluyó con 40 ml de éter dietílico. La solución se lavó tres veces con una solución 1 N de hidróxido sódico (15 ml) y dos veces con salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida para dar 0,965 g del compuesto del título en forma de un polvo de color verde que se usó directamente en la siguiente etapa.

- 15 Etapa 2: Ácido {(S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-indolizin-3-carbonil]-piperazin-2-il}-acético

El compuesto obtenido en la etapa 1 (0,960 g, 1,69 mmol) se suspendió en 9,6 ml de terc-butanol y se enfrió a 0°C. A continuación se añade una disolución de dihidrogenofosfato de sodio (0,607 g, 5,06 mmol) en 2,4 ml de agua, una disolución 2 M de 2-metil-but-2-eno en THF (5,06 ml, 10,11 mmol) y clorito de sodio (0,286 g, 2,53 mmol) y la mezcla se agitó durante 3,75 h. Se añadió salmuera (30 ml) y la mezcla se extrajo tres veces con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con ácido clorhídrico 1 N y una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MOH, 100:0, después 96:4) para producir 0,398 g del compuesto del título.

- 25 Etapa 3: Éster metílico del ácido (S)-4-[2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-indolizin-3-carbonil]-2-[[tetrahidropiran-4-ilmetil]-carbamoil]-metil]-piperazin-1-carboxílico

A una solución agitada enfriada con hielo de 4-aminometil-tetrahidropirano (0,047 g, 0,40 mmol), EDIA (0,19 ml, 1,08 mmol) y el compuesto de la etapa 2 (0,190 g, 0,27 mmol) se le añadió en pequeñas porciones TBTU (0,259 g, 0,81 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, se añadió agua (8 ml) y la mezcla se extrajo 3 veces con AE. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1 N, agua, una solución saturada de hidrógenocarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/AE, 100:0, después 50:50) para producir 0,117 g del compuesto del título en forma de una goma de color naranja.

- 35 Etapa 4: 2-[(S)-4-[2-(3-Fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-indolizin-3-carbonil]-piperazin-2-il]-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-acetamida

A una solución del compuesto de la etapa 3 (0,113 g, 0,17 mmol) en 1,65 ml de DCM enfriado a 0°C se le añadió una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano (0,41 ml, 1,65 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y después se evaporó a sequedad. El sólido obtenido se trituró varias veces con éter dietílico y se secó al vacío a 40°C para dar 0,071 g del compuesto del título en forma de hidrocloreto de 2-[(S)-4-[2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-indolizin-3-carbonil]-piperazin-2-il]-N-

(tetrahidropiran-4-ilmetil)-acetamida en forma de un polvo de color blanquecino con las siguientes características:

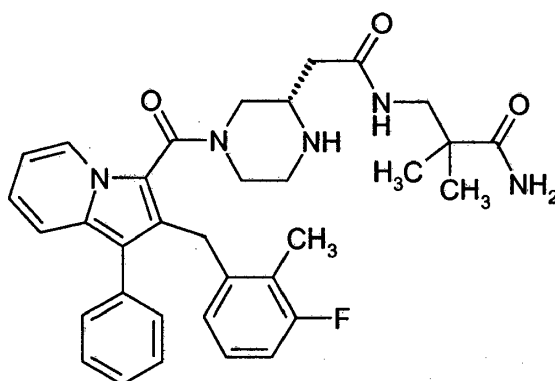
Punto de fusión: 147°C

LC/MS (método LC1): m/z = 583 [MH⁺]; Tr = 1,10 min

- 5 ¹H RMN: δ(ppm) = 1,15 (m, 3H), 1,54 (m, 3H), 1,60 (m, 1H), 1,97 y 2,03 (dos s, 1H), 2,51 (m, 2H), 2,98 (m, 5H), 3,2 (m, 4H), 3,81 (m, 4H), 4,15 (m, 2H), 6,60 (t, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,92 (m, 4H), 7,40 (m, 6H), 8,18 (m, 2H), 8,35 (m, 1H), 9,13 (br s, 2H) α: -2,69° (c = 0,346 g/100 ml, MOH)

Ejemplo 7

- 10 3-(2-((S)-4-[2-(3-Fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-indolizin-3-carbonil]-piperazin-2-il)-acetilamino)-2,2-dimetil-propionamida



Etapas 1: Ácido [(S)-4-benciloxicarbonil-1-terc-butoxicarbonil-piperazin-2-il]-acético

- 15 Se disolvió éster 1-terc-butilico de éster del ácido (S)-2-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1,4-dicarboxílico (véase el documento WO 96/31501; S. Fustero et al., Org. Lett. 9 (2007), 5283; 2,862 g, 7,85 mmol) en 78,5 ml de DCM y se añadió dicromato de piridinio (14,772 g, 39,27 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se diluyó en salmuera (330 ml) y se extrajo tres veces con AE (70 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (300 ml), se filtraron sobre tierra de diatomeas, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida. El producto se disolvió en AE y se extrajo tres veces con una solución 1 N de hidróxido sódico. Las fases acuosas combinadas se acidificaron a pH 1 con ácido clorhídrico 6 N, se extrajeron con AE y los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a sequedad. Se obtuvieron 2,226 g del compuesto del título en forma de un aceite espeso incoloro.

- 25 Etapas 2: 1-Terc-butil éster del éster 4-bencilico del ácido (S)-2-metoxicarbonilmetil-piperazin-1,4-dicarboxílico

- 30 A una solución del compuesto de la etapa 1 (2,52 g, 6,66 mmol) en 45 ml de acetona se le añadieron carbonato potásico (5,522 g, 39,96 mmol) y yodometano (1,24 ml, 19,98 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en AE, se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/AE, 100:0, después 85:15) para dar 2,334 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapas 3: Éster terc-butilico del ácido (S)-2-metoxicarbonilmetil-piperazin-1-carboxílico

- 35 Al compuesto de la etapa 2 (2,317 g, 5,90 mmol) en 40 ml de MOH se le añadieron 0,063 g de paladio al 10% sobre carbón y la mezcla se hidrogenó a una presión de hidrógeno de 4 bar durante 45 min a temperatura ambiente. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida. Se obtuvieron 1,488 g del compuesto del título como un aceite de color gris pálido.

Etapa 4: Éster metílico del ácido (S)-4-[2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-indolizin-3-carbonil]-2-metoxycarbonilmetil-piperazin-1-carboxílico

5 A una solución del compuesto del ejemplo 1, etapa 3 (1,32 g, 4,19 mmol) en 20 ml de DCM a 0°C se le añadieron piridina (0,34 ml, 4,19 mmol) y después una solución al 20% de fosgeno en tolueno (2,20 ml, 4,19 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y después se añadió gota a gota a una solución enfriada con hielo (0°C) del compuesto de la etapa 3 (1,189 g, 4,60 mmol) y trietilamina (0,58 ml, 4,60 mmol) en 32 ml de DCM. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se diluyó con 30 ml de DCM y se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1 N, dos veces con una solución saturada de hidrógenocarbonato sódico y dos veces con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/AE, 80:20, después 70:30) para dar 1,44 g del compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo-verde pálido.

Etapa 5: Ácido {(S)-1-terc-butoxicarbonil-4-[2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-indolizin-3-carbonil]-piperazin-2-il}-acético

15 A una solución del compuesto de la etapa 4 (1,40 g, 2,33 mmol) en 15,5 ml de dioxano se le añadieron 3,5 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido de litio y la mezcla se calentó a 50°C durante 1 h. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo se disolvió en 45 ml de agua. La solución se enfrió a 0°C y se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico 5 N. La suspensión obtenida se extrajo con AE y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a sequedad. Se obtuvieron 1,37 g del compuesto del título en forma de un sólido de color verde que se fundió a 103-105°C.

Etapa 6: Éster metílico del ácido (S)-2-[(2-carbamoil-2-metil-propilcarbamoil)-metil]-4-[2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-indolizin-3-carbonil]-piperazin-1-carboxílico

25 El compuesto de la etapa 5 (0,176 g, 0,30 mmol) se disolvió en 2,5 ml de DCM anhidro a 0°C. Se añadieron 3-amino-2,2-dimetil-propionamida (0,044 g, 0,38 mmol), EDIA (0,13 ml, 0,75 mmol) y TBTU (0,120 g, 0,38 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 60 h. Después, se añadió AE (15 ml) y la solución se lavó con agua, ácido clorhídrico 1 N, una solución saturada de hidrógenocarbonato sódico y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (AE/MOH, 100:0, después 97:5 y después 95:5) para dar 0,188 g del compuesto del título en forma de una cera de color verdoso-pardo.

Etapa 7: 3-(2-[(S)-4-[2-(3-Fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-indolizin-3-carbonil]-piperazin-2-il]-acetilamino)-2,2-dimetil-propionamida

35 Se añadió una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano (0,68 ml, 2,71 mmol) a una solución del compuesto de la etapa 6 (0,185 g, 0,27 mmol) en 2,7 ml de DCM anhidro y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Después de la evaporación del disolventes, el sólido obtenido se trituró con éter dietílico anhidro/DCM (9:1) y se secó al vacío a 45°C para dar 0,131 g del compuesto del título en forma de hidroccloruro de 3-(2-[(S)-4-[2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-indolizin-3-carbonil]-piperazin-2-il]-acetilamino)-2,2-dimetil-propionamida en forma de un polvo de color verde claro con las siguientes características:

Punto de fusión: 174-176°C

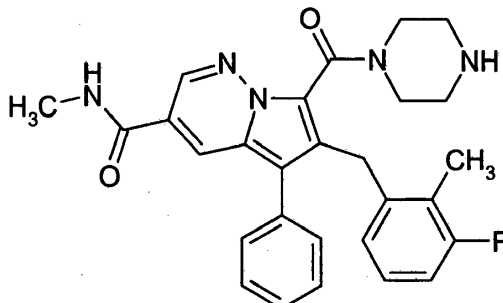
LC/MS (método LC1) m/z = 584 [MH⁺]; Tr = 1,04 min

45 ¹H RMN: δ(ppm) = 1,02 (s, 6H), 1,96 y 2,03 (dos s, 3H), 2,60 (d, 2H), 3,20 (m, 5H), 3,52 (m, 3H), 3,95 (m, 2H), 4,11 (m, 2H), 6,61 (m, 1H), 6,9 (m, 4H), 7,32 (m, 3H), 7,40 (m, 3H), 7,96 (dd, 1H), 8,21 y 8,36 (dos d, 1H), 9,30 (br s, 1H), 9,55 (br s, 1H)

α: -7,53° (c = 0,425 g/100 ml, MOH)

Ejemplo 8

Metilamida del ácido 6-3-(fluoro-2-metil-bencil)-5-fenil-7-(piperazin-1-carbonil-pirrolo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico



5 Etapa 1: 1-Fluoro-2-metil-3-((E)-2-nitro-etnil)-benceno

Se realizó una condensación de Knoevenagel por agitación de 3-fluoro-2-metil-benzaldehído (20,721 g, 150 mmol), nitrometano (48,75 ml, 900 mmol) y acetato amónico (34,687 g, 450 mmol) en 300 ml de ácido acético a 115°C durante 3,5 h. La mezcla se evaporó a sequedad a presión reducida y el residuo se disolvió en 250 ml de AE. La solución se lavó con agua (250 ml), tres veces con una solución 1 N de hidróxido sódico (125 ml) y con salmuera (125 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad. Se obtuvieron 24,18 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 2: 1-Fluoro-2-metil-3-(2-nitro-etil)-benceno

De forma análoga al procedimiento descrito en A. K. Sinhababu et al., Tetrahedron Lett. 24 (1983), 227, a una solución del compuesto de la etapa 1 (16,85 g, 93,01 mmol) en isopropanol (275 ml) y cloroformo (825 ml) se le añadió gel de sílice seco (110 g) y después en pequeñas porciones borohidruro sódico (7,038 g, 186,02 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, después se enfrió a 0°C y se inactivó mediante la adición lenta de 10 ml de ácido clorhídrico 5 N. Después de agitar durante 10 min, el gel de sílice se retiró por filtración y el filtrado se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en 150 ml de DCM y la solución se lavó con agua (75 ml) y salmuera (75 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 15,02 g del compuesto del título en forma de un aceite espeso de color naranja.

Etapa 3: 1-Fluoro-2-metil-3-(2-nitro-3-fenil-prop-2-en-1-il)-benceno

El compuesto de la etapa 2 (17,951 g, 98 mmol), benzaldehído (10,43 ml, 102,90 mmol), n-butilamina (0,49 ml, 4,90 mmol) y ácido acético (0,28 ml, 4,90 mmol) en 49 ml de tolueno se calentaron a 180°C en un aparato Dean-Stark durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se recogió en 49 ml de tolueno, se añadieron benzaldehído (10,43 ml, 102,90 mmol), n-butilamina (0,49 ml, 4,90 mmol) y ácido acético (0,28 ml, 4,90 mmol) y la mezcla se calentó a 180°C en un aparato Dean-Stark durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se trituroó con 25 ml de éter dietílico/pentano (1:1). El sólido se retiró por filtración, se aclaró con ciclohexano y se disolvió en 75 ml de DCM. La solución se secó con sulfato de magnesio y se evaporó a sequedad para dar 21,57 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo que se fundió a 111-112°C.

Etapa 4: éster etílico de ácido 4-(3-fluoro-2-metil-bencil)-3-fenil-1H-pirrol-2-carboxílico

El compuesto de la etapa 3 (21,45 g, 79,07 mmol) e isocianoacetato de etilo (10,37 ml, 94,88 mmol) se disolvieron en 225 ml de THF anhidro en una atmósfera de nitrógeno a 5°C y se añadió gota a gota DBU (14,16 ml, 94,88 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, se añadieron 200 ml de agua y 200 ml de AE. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N (200 ml) y salmuera (150 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/AE, 90:10, después 85:15) para dar 16,68 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo fundiéndose a 120-122°C.

Etapa 5: Éster etílico de ácido 1-amino-4-(3-fluoro-2-metil-bencil)-3-fenil-1H-pirrol-2-carboxílico

A una solución del compuesto de la etapa 4 (6,748 g, 20,00 mmol) en 60 ml de DMF anhidra en una atmósfera de nitrógeno a 0°C se le añadió en pequeñas porciones hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 0,960 g, 24 mmol). Después de agitar durante 10 min a 0°C, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 15 min. Después de enfriar a 0°C de nuevo, se añadió en pequeñas porciones O-(2,4-dinitro-fenil)-hidroxilamina (véase C. Legault et al., J. Org. Chem. 68 (2003), 7119; P. H. Boyle et al., ARKIVOC (2003) (vii), 67; 4,779 g, 24,00 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron agua (250 ml) y AE (250 ml) y la fase orgánica se lavó dos veces con 125 ml cada una de una solución 1 N de hidróxido sódico y 125 ml de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo en primer lugar con ciclohexano/DCM (40:60, después 20:80, y después 0:100) y después con DCM/AE (97,5:2,5, después 95:5) para dar 6,33 g del compuesto del título en forma de un sólido de color beige que se fundió a 87-88°C.

Etapa 6: Éster etílico del ácido 6-(3-fluoro-2-metil-bencil)-4-oxo-5-fenil-1,4-dihidro-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxílico

A una solución del compuesto de la etapa 5 (6,290 g, 17,85 mmol) en 180 ml de DMF anhidra en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron 3,3-dietoxi-propanoato de etilo (10,42 ml, 53,55 mmol) y ácido p-toluenosulfónico hidrato (0,509 g, 2,68 mmol), y la solución se calentó a 90°C durante 1,5 h. Después de enfriar a 60°C, se añadió gota a gota DBU (13,32 ml, 89,24 mmol) y la mezcla se agitó durante 45 min a 60°C. Después, la solución se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (600 ml) y la solución se extrajo cuatro veces con AE (200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 0,5 N (300 ml) y salmuera (300 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida. El residuo se trituró varias veces con ciclohexano y se secó al vacío a 50°C. Se obtuvieron 5,43 g del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo que se fundió a 176-177°C.

Etapa 7: Éster etílico del ácido 4-cloro-6-(3-fluoro-2-metil-bencil)-7-formil-5-fenil-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxílico

Se añadió lentamente oxicloruro de fósforo (24,5 ml, 268,00 mmol) al compuesto de la etapa 6 (5,42 g, 13,40 mmol) seguido de DMF anhidra (5,18 ml, 67 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 1 h y después se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en DCM (200 ml) y la solución se añadió gota a gota a temperatura ambiente a una solución saturada de hidrógenocarbonato sódico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se añadieron agua (50 ml) y DCM (200 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/AE, 85:15, después 80:20) para dar 5,19 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo que se fundió a 110-111°C.

Etapa 8: Ácido 4-cloro-3-etoxicarbonil-6-(3-fluoro-2-metil-bencil)-5-fenil-pirrol[1,2-b]piridazin-7-carboxílico

El compuesto de la etapa 7 (5,15 g, 11,42 mmol) se suspendió en terc-butanol (90 ml) y se añadieron una solución 2 M de isobuteno en THF (34,27 ml, 68,53 mmol), una solución de dihidrogenofosfato sódico (4,111 g, 34,27 mmol) en 25 ml de agua y clorito sódico (1,937 g, 17,13 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se añadieron salmuera (200 ml), agua (50 ml), AE (400 ml) y DCM (100 ml) y la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad. El sólido obtenido se trituró varias veces con ciclohexano y se secó al vacío a 50°C. Se obtuvieron 5,23 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo que se fundió a 193-194°C.

Etapa 9: Éster etílico del ácido 7-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-4-cloro-6-(3-fluoro-2-metil-bencil)-5-fenil-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxílico

El compuesto de la etapa 8 (2,335 g, 5,00 mmol), 1-terc-butoxicarbonil-piperazina (1,024 g, 5,50 mmol), EDIA (2,18 ml, 12,50 mmol) y TBTU (1,766 g, 5,50 mmol) en 50 ml de DCM anhidro se agitaron a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la solución se lavó con ácido clorhídrico 0,5 N (75 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución

saturada de hidrogenocarbonato sódico (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/AE, 80:20, después 75:25) para dar 3,01 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo que se fundió a 88-90°C.

- 5 Etapa 10: Éster etílico del ácido 7-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-6-(3-fluoro-2-metil-bencil)-5-fenil-pirrolol[1,2-b]piridazin-3-carboxílico

El compuesto de la etapa 9 (1,880 g, 2,96 mmol) en 29,6 ml de etanol/THF (1:1) se hidrogenó a una presión de hidrógeno de 2 bar durante 3,5 h a temperatura ambiente en presencia de 0,315 g de paladio al 10% sobre carbón y trietilamina (0,62 ml, 4,44 mmol). El catalizador se retiró por filtración y el filtrado
10 se lavó con salmuera (50 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a sequedad a presión reducida. Se obtuvieron 1,67 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 11: Ácido 7-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-carbonil)-6-(3-fluoro-2-metil-bencil)-5-fenil-pirrolol[1,2-b]piridazin-3-carboxílico

El compuesto de la etapa 10 (1,680 g, 2,80 mmol) se disolvió en 20 ml de dioxano y se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido de litio (4,30 ml, 4,30 mmol). Después de agitar durante 45 min a temperatura ambiente, el dioxano se evaporó a presión reducida y se añadieron 50 ml de agua. La mezcla se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico 5 N. El sólido se retiró por filtración, se aclaró con agua y se disolvió en AE (100 ml). La solución se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida para dar 1,64 g del compuesto
20 del título que se usó directamente en la etapa posterior.

Etapa 12: Éster terc-butilico del ácido 4-[6-(3-fluoro-2-metil-bencil)-3-metilcarbamoil-5-fenil-pirrolol[1,2-b]piridazin-7-carbonil]-piperazin-1-carboxílico

A una solución del compuesto obtenido en la etapa 11 (0,286 g, 0,50 mmol) en 5 ml de DCM se le añadieron EDIA (0,26 ml, 1,50 mmol), hidrocloreto de metilamina (0,051 g, 0,75 mmol), una solución 2 M de metilamina en THF (2,5 ml, 0,50 mmol) y TBTU (0,107 g, 0,57 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, después se diluyó con DCM (15 ml), se lavó con ácido clorhídrico 0,5 M, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/AE, 30:70, después 20:80, después 10:90) para dar 0,153 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo que se fundió a 153-154°C.
30

Etapa 13: Metilamida del ácido 6-3-(fluoro-2-metil-bencil)-5-fenil-7-(piperazin-1-carbonil-pirrolol[1,2-b]piridazin-3-carboxílico

A una solución del compuesto de la etapa 12 (0,150 g, 0,260 mmol) en 2,6 ml de DCM se le añadió una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano (0,64 ml, 2,56 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y después se evaporó a sequedad. El sólido obtenido se trituró varias veces con éter dietílico y se secó al vacío a 50°C para dar 0,118 g del compuesto del título en forma de hidrocloreto de metilamida del ácido 6-(3-fluoro-2-metil-bencil)-5-fenil-7-(piperazin-1-carbonil)-pirrolol[1,2-b]piridazin-3-carboxílico en forma de un polvo de color naranja pálido con las siguientes características:
35

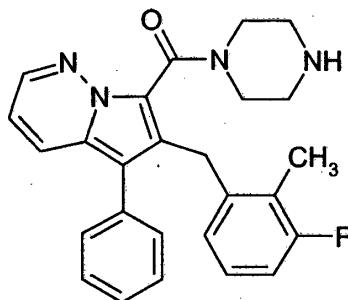
Punto de fusión: 208-210 °C

40 LC/MS (método LC1): m/z = 486 [MH⁺]; Tr = 0,93 min

¹H RMN: δ(ppm) = 1,85 (s, 3H), 2,71 (d, 3H), 2,92 (m, 4H), 3,49 (s, 2H), 3,65 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,60 (m, 2H), 9,06 (br s, 2H)

Ejemplo 9

[6-(3-Fluoro-2-metil-bencil)-5-fenil-pirrolo[1,2-b]piridazin-7-il]-piperazin-1-il-metanona



Una mezcla del compuesto del ejemplo 8, etapa 11 (0,057 g, 0,10 mmol), polvo de cobre (0,007 g, 0,10 mmol) y quinolina (0,40 ml) se echó en un baño de aceite pre-calentado a 170°C durante 1,25 h. Después de la refrigeración a temperatura ambiente y la evaporación de los volátiles a presión reducida, el residuo se disolvió en AE (10 ml) y la solución se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a sequedad. El aceite de color naranja obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MOH, 100:0, después 90:10). El producto se disolvió en 2 ml de DCM y se añadió una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano (0,25 ml, 0,98 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla se evaporó a sequedad. El sólido obtenido se trituró varias veces con éter dietílico y se secó al vacío a 50°C para dar 0,016 g del compuesto del título en forma de hidrocloreto de [6-(3-fluoro-2-metil-bencil)-5-fenil-pirrolo[1,2-b]piridazin-7-il]-piperazin-1-il-metanona en forma de un sólido de color naranja con las siguientes características:

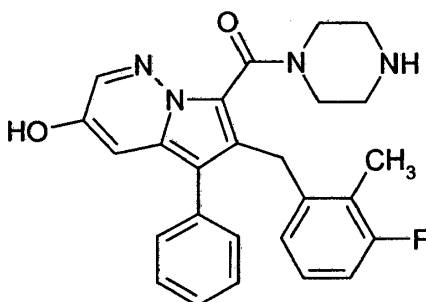
Punto de fusión: 140-142°C.

LC/MS (método LC1): m/z = 429 [MH⁺]; Tr = 1,25 min

¹H RMN: δ (ppm) = 1,89 (s, 3H), 2,98 (m, 3H), 3,23 (s, 2H), 3,62 (m, 4H), 4,04 (m, 4H), 6,70 (d, 1 H), 6,78 (m, 1 H), 6,90 (t, 1 H), 6,99 (dd, 1 H), 7,32 (m, 3H), 7,41 (m, 2H), 7,89 (dd, 1 H), 8,27 (d, 1 H), 8,93 (br s, 2H)

Ejemplo 10

[6-(3-Fluoro-2-metil-bencil)-3-hidroxi-5-fenil-pirrolo[1,2-b]piridazin-7-il]-piperazin-1-il-metanona



Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(3-Fluoro-2-metil-bencil)-3-(N-metoxi-N-metil-carbamoil)-5-fenil-pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carbonil]-piperazin-1-carboxílico

Una solución del compuesto del ejemplo 8, etapa 11 (1,002 g, 1,75 mmol), hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (0,213 g, 2,19 mmol), EDIA (0,76 ml, 4,38 mmol) y TBTU (0,702 g, 2,19 mmol) en 15 ml de DCM anhidro se agitaron a temperatura ambiente durante 4 h. Después, se añadió DCM (15 ml) y la solución se lavó con ácido clorhídrico 0,5 N (30 ml), una solución saturada de hidrógenocarbonato sódico (15 ml) y salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/AE, 50:50, después 40:60, después 35:65) para producir 0,99 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 2: Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(3-fluoro-2-metil-bencil)-3-formil-5-fenil-pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carbonil]-piperazin-1-carboxílico

A una solución del compuesto de la etapa 1 (0,990 g, 1,61 mmol) en 11 ml de THF anhidro, enfriado a 0°C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución 1 M de litio tri-terc-butoxi-aluminio hidruro en THF. La mezcla se agitó a 0-5°C durante 3,5 h. Después, se añadió una solución acuosa 0,5 M de hidrógenosulfato potásico (20 ml), la mezcla se agitó vigorosamente durante 1 min y después se extrajo dos veces con AE (30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (20 ml) y salmuera (40 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/AE, 70:30, después 65:35) para dar 0,363 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo que se fundió a 208-209°C.

Etapa 3: Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(3-fluoro-2-metil-bencil)-3-hidroxi-5-fenil-pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carbonil]-piperazin-1-carboxílico

A una solución del compuesto de la etapa 2 (0,395 g, 0,71 mmol) en 7,1 ml de DCM se le añadió en pequeñas porciones ácido 3-cloro-perbenzoico al 77% (0,239 g, 1,06 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2,75 h. Después, se añadieron DCM (15 ml) y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (15 ml) y la fase acuosa se separó y se extrajo con DCM (15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida. El aceite obtenido se disolvió en 14 ml de MOH y se agitó en presencia de carbonato potásico (0,147 g, 1,06 mmol) a temperatura ambiente durante 15 min. Después, se añadió agua (15 ml) y la mezcla se acidificó a pH 5 mediante la adición gota a gota de una solución acuosa 1 M de hidrógenosulfato potásico. Después, la solución se extrajo dos veces con 15 ml de AE cada una y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/AE, 80:20, después 60:40, después 40:60) para dar 0,180 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo que se fundió a 165°C.

Etapa 4: [6-(3-Fluoro-2-metil-bencil)-3-hidroxi-5-fenil-pirrolo[1,2-b]piridazin-7-il]-piperazin-1-il-metanona

El compuesto de la etapa 3 (0,109 g, 0,20 mmol) se disolvió en 3 ml de DCM anhidro y se añadió una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (1,0 ml, 4,0 mmol). Después de agitar a temperatura durante una noche, la mezcla se evaporó a sequedad a presión reducida. El sólido obtenido se trituró varias veces con éter dietílico y se secó al vacío a 55°C para dar 0,073 g del compuesto del título en forma de hidrocloreto de [6-(3-fluoro-2-metil-bencil)-3-hidroxi-5-fenil-pirrolo[1,2-b]piridazin-7-il]-piperazin-1-il-metanona en forma de un sólido de color verdoso-amarillo con las siguientes características:

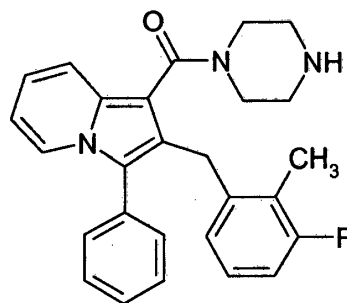
Punto de fusión: 206-208°C

LC/MS (método LC1): m/z = 445 [MH⁺]; Tr = 0,96 min

¹H RMN: δ(ppm) = 2,00 (s, 3H), 2,91 (m, 4H), 3,46 (m, 4H), 4,08 (s, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,96 (m, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 9,11 (br s, 2H), 10,42 (br s, 1H)

Ejemplo 11

[2-(3-Fluoro-2-metil-bencil)-3-fenil-indolizin-1-il]-piperazin-1-il-metanona



Etapa 1: 1-Bromo-3-(3-fluoro-2-metil-fenil)-propan-2-ona

De forma análoga al procedimiento descrito en H. Y. Choi et al., Org. Lett. 5 (2003), 411, se añadió una solución de bromo (8,46 g, 52,95 mmol) en ácido acético (12 ml) a una solución de 1-(3-fluoro-2-metil-fenil)-propan-2-ona (4,00 g, 24,07 mmol) en ácido acético (4 ml) y una solución al 33% de bromuro de hidrógeno en ácido acético (4 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. Después, se añadió acetona y la mezcla se agitó durante 24 h. Después de la evaporación a presión reducida, el residuo se extrajo varias veces con DCM. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 4,10 g del compuesto del título en forma de un aceite.

LC/MS (método LC3): $m/z = 245 [M^+]$

Etapa 2: Éster metílico del ácido 2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-indolizin-1-carboxílico

El compuesto de la etapa 1 (3,89 g, 15,88 mmol), éster metílico del ácido piridin-2-ilacético (1,65 g, 10,92 mmol) y hidrógenocarbonato sódico (4,59 g, 54,60 mmol) en butan-2-ona (43 ml) se calentaron a reflujo durante 24 h. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (HEP/AE) para dar 1,99 g del compuesto del título.

LC/MS (método LC4): $m/z = 298 [MH^+]$

Etapa 3: Éster metílico del ácido 2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-3-fenil-indolizin-1-carboxílico

El compuesto de la etapa 2 (1,79 g, 6,02 mmol), yodo-benceno (1,47 g, 7,22 mmol), acetato potásico (1,18 g, 12,03 mmol) y bis(trifenilfosfina)cloruro de paladio (II) (844 mg, 1,20 mmol) en NMP se calentaron a 100°C durante 10 min en una atmósfera de argón. Después, se añadió agua (844 mg, 36,10 mmol) y el calentamiento continuó durante 12 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (HEP/AE) para dar 729 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC4): $m/z = 374 [MH^+]$

Etapa 4: Ácido 2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-3-fenil-indolizin-1-carboxílico

El compuesto de la etapa 3 (250 mg, 0,67 mmol) se disolvió en dioxano (10 ml) y se trató con 10 ml de una solución acuosa 10 N de hidróxido sódico. La mezcla se calentó a 90°C durante 12 h, se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con ácido clorhídrico diluido. La fase acuosa se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. La solución se evaporó para dar 258 mg del compuesto del título en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

LC/MS (método LC4): $m/z = 360 [MH^+]$

Etapa 5: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-3-fenil-indolizin-1-carbonil]-piperazin-1-carboxílico

A una solución del compuesto en bruto obtenido en la etapa 4 (125 mg, 0,35 mmol), 1-terc-butoxicarbonil-piperazina (67,9 mg, 0,37 mmol), hidrocloreto de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (73,4 mg, 0,38 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (61,3 mg, 0,40 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió N-metil-morfolina (0,115 ml, 1,04 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se inactivó con agua y se extrajo con AE. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (HEP/AE) para dar 158 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC4): $m/z = 528 [MH^+]$

Etapa 6: [2-(3-Fluoro-2-metil-bencil)-3-fenil-indolizin-1-il]-piperazin-1-il-metanona

Una solución del compuesto de la etapa 5 (158 mg, 299 mmol) en DCM (8 ml) y TFA (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se liofilizaron durante una noche. El sólido obtenido se disolvió en una pequeña cantidad de MOH, se mezcló con ácido clorhídrico 0,1 M y la mezcla se liofilizó durante una noche para dar 108 mg del compuesto del título en

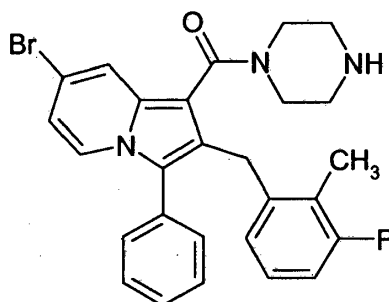
la forma del hidrocloreto de [2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-3-fenil-indolizin-1-il]-piperazin-1-il-metanona con las siguientes características:

LC/MS (método LC4): $m/z = 428,20$ [MH^+]; Tr = 0,82 min

5 RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 1,93 (s, 3H), 2,56 (m, 6H), 3,10 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 6,71 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 7,47 (m, 4H), 7,58 (m, 2H), 8,06 (m, 1H), 9,05 (m, 1H), 9,28 (m, 1H)

Ejemplo 12

[7-Bromo-2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-3-fenil-indolizin-1-il]-piperazin-1-il-metanona



10 Etapa 1: Éster metílico del ácido 7-bromo-2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-3-fenil-indolizin-1-carboxílico

El compuesto del ejemplo 11, etapa 3 (550 mg, 1,47 mmol) se disolvió en una mezcla de benceno (15 ml) y cloroformo (15 ml) y se trató en agitación a temperatura ambiente con bromo (235 mg, 1,47 mmol). Después de 2 h, se añadió DBU (224 mg, 1,47 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y el residuo restante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (HEP/AE). Se obtuvieron 460 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC4): $m/z = 452$ [M^+]

Etapa 2: Ácido 7-bromo-2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-3-fenil-indolizin-1-carboxílico

20 El compuesto de la etapa 1 (450 mg, 0,99 mmol) se disolvió en dioxano 1,4-dioxano (10 ml) y se trató con 10 ml de una solución acuosa 10 N de hidróxido sódico. La mezcla se calentó a 90°C durante 12 h, se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con ácido clorhídrico diluido. La fase acuosa se extrajo con DCM y la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico. El producto del título en bruto obtenido después de la evaporación se usó sin purificación en la siguiente etapa.

LC/MS (método LC4): $m/z = 439$ [MH^+]

25 Etapa 3: Éster terc-butílico del ácido 4-[7-bromo-2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-3-fenil-indolizin-1-carbonil]-piperazin-1-carboxílico

30 A una solución del compuesto en bruto obtenido en la etapa 2 (219 mg, 0,50 mmol), 1-terc-butoxicarbonil-piperazina (98 mg, 0,55 mmol), hidrocloreto de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (105 mg, 0,55 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (88 mg, 0,58 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió N-metil-morfolina (330 μ l, 3,00 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con AE. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (HEP/AE). Se obtuvieron 300 mg del compuesto del título.

LC/MS (método LC4): $m/z = 607$ [MH^+]

Etapa 4: [7-Bromo-2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-3-fenil-indolizin-1-il]-piperazin-1-il-metanona

35 Una solución del compuesto de la etapa 3 (70 mg, 115 μ mol) en DCM (4 ml) y TFA (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los disolventes se evaporaron y el sólido resultante se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se liofilizaron durante una noche. El sólido obtenido se disolvió en una pequeña cantidad de MOH, se mezcló con ácido clorhídrico 0,1 M y la mezcla se liofilizó durante una noche para dar 15 mg del compuesto del título

en la forma del hidrocloreto de [7-bromo-2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-3-fenil-indolizin-1-il]-piperazin-1-il-metanona con las siguientes características:

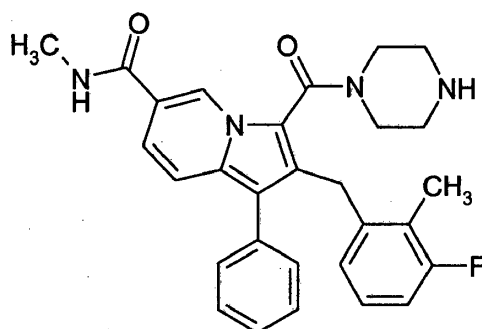
LC/MS (método LC4): $m/z = 508,2$ $[MH^+]$; Tr = 0,85 min

5 RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 1,92 (s, 3H), 3,13 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 6,71 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,58 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 9,01 (m, 2H)

De forma análoga a los compuestos de los ejemplos que se han descrito anteriormente, se prepararon los compuestos de los ejemplos 13 a 46.

Ejemplo 13

10 Metilamida del ácido 2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-3-(piperazin-1-carbonil)-indolizin-6-carboxílico



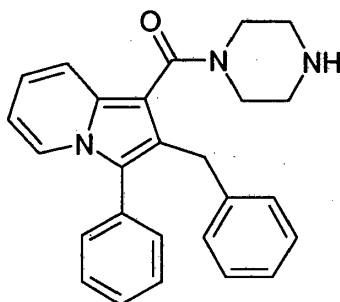
El compuesto del título se obtuvo en forma de hidrocloreto de metilamida de ácido 2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-1-fenil-3-(piperazin-1-carbonil)-indolizin-6-carboxílico.

Punto de fusión: 273°C

15 LC/MS (método LC1): $m/z = 485$; Tr = 0,99 min

Ejemplo 14

(2-Bencil-3-fenil-indolizin-1-il)-piperazin-1-il-metanona

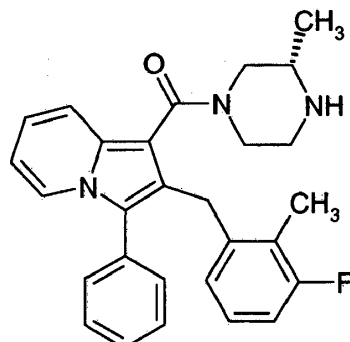


20 El compuesto del título se obtuvo en forma de hidrocloreto de (2-bencil-3-fenil-indolizin-1-il)-piperazin-1-il-metanona.

LC/MS (método LC3): $m/z = 396,20$; Tr = 1,09 min

Ejemplo 15

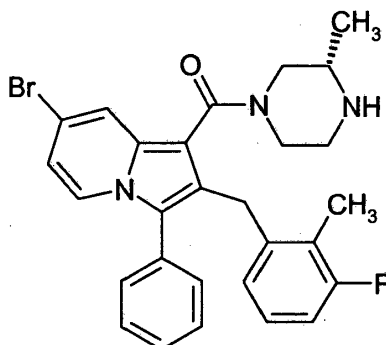
[2-(3-Fluoro-2-metil-bencil)-3-fenil-indolizin-1-il)-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-metanona



5 El compuesto del título se obtuvo en forma de hidrocloreuro de [2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-3-fenil-indolizin-1-il)-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-metanona. LC/MS (método LC4): m/z = 442,20; Tr = 0,83 min

Ejemplo 16

[7-Bromo-2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-3-fenil-indolizin-1-il)-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-metanona

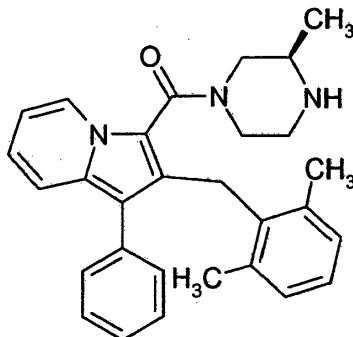


10 El compuesto del título se obtuvo en forma de hidrocloreuro de [7-bromo-2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-3-fenil-indolizin-1-il)-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-metanona.

LC/MS (método LC4): m/z = 521; Tr = 0,88 min

Ejemplo 17

[2-(2,6-Dimetil-bencil)-1-fenil-indolizin-3-il)-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-metanona



15 El compuesto del título se obtuvo en forma de hidrocloreuro de [2-(2,6-dimetil-bencil)-1-fenil-indolizin-3-il)-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-metanona.

Punto de fusión: 302°C

LC/MS (método LC1): m/z = 438; Tr = 4,01 min

Los compuestos de los ejemplos 18 a 21 enumerados en la Tabla 1 son compuestos de la fórmula Iv. Se obtuvieron en forma del hidrocloreuro. Pueden nombrarse como [1-(fenil opcionalmente sustituido)-2-(bencil sustituido)-indolizin-3-il]-piperazin-1-il-metanona, permitiendo modificaciones debido a las normas de nomenclatura, por ejemplo como [2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-1-(3-fluoro-fenil)-indolizin-3-il]-piperazin-1-il-metanona en el caso del ejemplo 20.

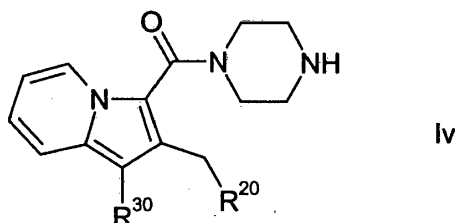


Tabla 1. Compuestos de ejemplo de fórmula Iv

Ejemplo N°	R ²⁰	R ³⁰	T.r. [min]	MS (m/z)	LC/MS	p.f. [°C]
18	5-fluoro-2-metil-fenilo	fenilo	1,08	428	LC1	271
19	2,5-difluoro-fenilo	fenilo	1,05	432	LC1	295
20	3-fluoro-2-metil-fenilo	3-fluoro-fenilo	5,50	446	LC2	355
21	2,6-dimetil-fenilo	fenilo	3,90	424	LC2	355-356

Los compuestos de los ejemplos 22 a 46 enumerados en la Tabla 2 son compuestos de la fórmula Iw. Se obtuvieron en forma del hidrocloreuro o, en el caso de los ejemplos 32, 33 y 37, en forma del dihidrocloreuro. Pueden nombrarse como [2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-(opcionalmente 7-R⁴⁰-sustituido)-1-fenil-indolizin-3-il]-R⁹⁰-metanona en caso de que el grupo Y sea CH, o como [6-(3-fluoro-2-metil-bencil)-(opcionalmente 3-R⁴⁰-sustituido)-5-fenil-pirrol[1,2-b]piridazin-7-il]-R⁹⁰-metanona en caso de que el grupo Y sea N, permitiendo modificaciones debido a las normas de nomenclatura, por ejemplo como [2-(3-fluoro-2-metil-bencil)-7-metoxi-1-fenil-indolizin-3-il]-piperazin-1-il-metanona en el caso del ejemplo 35, o como etilamida del ácido 6-(3-fluoro-2-metil-bencil)-7-[(S)-3-[(2-metoxi-etilcarbamoyl)-metil]-piperazin-1-carbonil]-5-fenil-pirrol[1,2-b]piridazin-3-carboxílico en el caso del ejemplo 42.

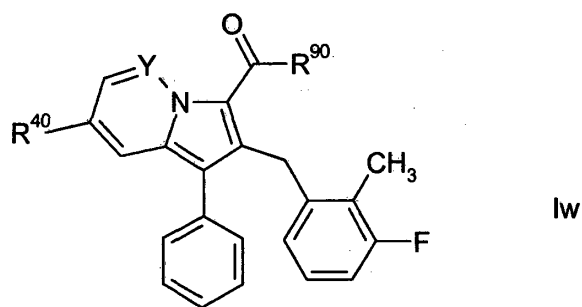


Tabla 2. Compuestos de ejemplo de fórmula 1w

Ejemplo N°	Y	R ⁴⁰	R ⁹⁰	T.r. [min]	MS (m/z)	Método de LC/	p.f. [°C]	α (1)
22	CH	hidrógeno	(R)-3-hidroximetil-piperazin-1-ilo	3,62	458	LC2	180-181	
23	CH	hidrógeno	(R)-3-metil-piperazin-1-ilo	3,90	424	LC2	174	
24	CH	hidrógeno	(S)-3-(butilcarbamoil-metil)-piperazin-1-ilo	1,19	541	LC1	137	
25	CH	hidrógeno	(S)-3-(etilcarbamoil-metil)-piperazin-1-ilo	1,09	513	LC1	135	
26	CH	hidrógeno	(S)-3-(2-metilcarbamoil-etil)-piperazin-1-ilo	1,09	513	LC1	127-129	
27	CH	hidrógeno	(S)-3-[(3-metoxi-propilcarbamoil)-metil]-piperazin-1-ilo	1,10	557	LC1	103	
28	CH	hidrógeno	(S)-3-[(2-carboxietilcarbamoil)-metil]-piperazin-1-ilo	1,04	557	LC1	173-175	+1,599 ° c= 0,319
29	CH	hidrógeno	(S)-3-[(2-dimetilcarbamoil-etilcarbamoil)-metil]-piperazin-1-ilo	1,07	584	LC1	139-141	-3,604 ° c= 0,283
30	CH	hidrógeno	(S)-3-[(2-metoxicarbonil-etilcarbamoil)-metil]-piperazin-1-ilo	1,10	571	LC1	112-113	+4,277 ° c= 0,325
31	CH	hidrógeno	(S)-3-[(2-metanosulfonil-etilcarbamoil)-metil]-piperazin-1-ilo	1,05	591	LC1	166-168	-3,538 ° c= 0,195
32	CH	hidrógeno	(S)-3-[(piridin-3-ilmetil)-carbamoil]-metil]-piperazin-1-ilo	0,95	576	LC1	181-182	-2,414 ° c= 0,232
33	CH	hidrógeno	(S)-3-[(2-morfolin-4-il-etilcarbamoil)-metil]-piperazin-1-ilo	0,97	598	LC1	125-127	-5,021 ° c= 0,233
34	CH	hidrógeno	(S)-3-[(2-hidroxi-etilcarbamoil)-metil]-piperazin-1-ilo	1,03	529	LC1	118-120	-2,015 ° c= 0,670
35	CH	metoxi	piperazin-1-ilo	1,09	458	LC1	124-125	
36	N	metoxi	piperazin-1-ilo	1,04	459	LC1	139-141	
37	CH	hidrógeno	(S)-3-[(piridin-2-ilmetil)-carbamoil]-metil]-piperazin-1-ilo	1,00	576	LC1	131-133	-6,266 ° c= 0,316

Ejemplo N°	Y	R ⁴⁰	R ⁹⁰	T.r. [min]	MS (m/z)	Método de LC/	p.f. [°C]	α (1)
38	N	dimetilcarbamoilo	(S)-3-[(2-metoxietilcarbamoil)-metil]-piperazin-1-ilo	0,98	615	LC1	147-149	-1,325 ° c = 0,702
39	N	piperidin-1-ilcarbonilo	(S)-3-[(2-hidroxi-etilcarbamoil)-metil]-piperazin-1-ilo	1,04	641	LC1	164-166	-2,834 ° c = 0,674
40	CH	dimetilcarbamoilo	(S)-3-(etilcarbamoilmetil)-piperazin-1-ilo	1,00	584	LC1	169-170	+3,279 ° c = 1,046
41	CH	dimetilcarbamoilo	(S)-3-[(2-metoxietilcarbamoil)-metil]-piperazin-1-ilo	0,99	614	LC1	148-149	+0,58 ° c = 0,702
42	N	etilcarbamoilo	(S)-3-[(2-metoxietilcarbamoil)-metil]-piperazin-1-ilo	1,08	615	LC1	151-153	+11,15 ° c = 0,234
43	N	piperidin-1-ilcarbonilo	(S)-3-[(2-metoxietilcarbamoil)-metil]-piperazin-1-ilo	1,08	655	LC1	169-171	-2,011 ° c = 0,378
44	N	dietilcarbamoilo	(S)-3-(etilcarbamoilmetil)-piperazin-1-ilo	1,08	613	LC1	145-147	+3,13 ° c = 1
45	N	dimetilcarbamoilo	(S)-3-(etilcarbamoilmetil)-piperazin-1-ilo	0,99	585	LC1	180-182	+4,221 ° c = 0,77
46	N	dimetilcarbamoilo	(S)-3-[(2-metoxietil)-metilcarbamoil]-metil-piperazin-1-ilo	1,01	629	LC1	130-132	+5,81 ° c = 0,494

(1) rotación óptica (en °) a la concentración c (en g/100 ml) en MOH

Otros compuestos de la fórmula Iw, que pueden prepararse de manera análoga a los compuestos de ejemplos que se han descrito anteriormente se enumeran en la Tabla 3. Pueden nombrarse como se ha indicado anteriormente para los compuestos enumerados en la Tabla 2.

5 Tabla 3. Compuestos de la fórmula Iw

Ejemplo N°	Y	R ⁴⁰	R ⁹⁰
47	CH	metoxi	(S)-3-[(2-hidroxi-etilcarbamoil)-metil]-piperazin-1-ilo
48	CH	hidroxi	(S)-3-(butilcarbamoilmetil)-piperazin-1-ilo
49	CH	hidrógeno	(S)-2-bencil-piperazin-1-ilo
50	CH	hidrógeno	2,2-dimetil-piperazin-1-ilo
51	CH	pirrolidin-1-ilo	(S)-3-[(2-ciano-etilcarbamoil)-metil]-piperazin-1-ilo
52	N	morfolin-4-ilo	(S)-3-[(2-ciano-etilcarbamoil)-metil]-piperazin-1-ilo
53	CH	dimetilcarbamoilo	(S)-3-[(2-ciano-etilcarbamoil)-metil]-piperazin-1-ilo
54	N	metilcarbamoilo	(S)-3-[(2-metoxietil)-metilcarbamoil]-metil-piperazin-1-ilo

Ensayos farmacológicos

A) Inhibición de renina

La actividad inhibidora de la renina de los compuestos de la invención se demostró en un ensayo *in vitro* en el que el sustrato de péptido fluorogénico no endógeno es escindido por la renina específicamente en el enlace Leu-Val que corresponde al sitio de escisión de angiotensinógeno.

Se incubó renina humana recombinante (Cayman, N° 10006217) a una concentración de 5 nM con los compuestos de ensayo en distintas concentraciones y el sustrato sintético Dabcil- γ -Abu-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Thr-EDANS (Bachem, no. M-2050; Dabcil significa el grupo 4-(4-dimetilamino-fenilazo)-benzoilo y EDANS significa la amida con 5-[(ácido 2-aminoetil)amino]-naftalen-1-sulfónico) a una concentración de 10 μ M durante 2 h a temperatura ambiente en tampón Tris 0,05 M (pH 8) que contenía NaCl 0,1 M, EDTA 2,5 mM y 1,25 mg/ml de albúmina de suero bovino. El incremento en la fluorescencia, debido a la Transferencia de Energía de Resonancia de Fluorescencia, se registró a una longitud de onda de excitación de 330 nm y a una longitud de onda de emisión de 485 nm en un espectrofluorómetro de microplacas. Las concentraciones inhibitoras CI_{50} se calcularon a partir del porcentaje de inhibición de la actividad de renina como una función de la concentración del compuesto de ensayo. En este ensayo, los compuestos de ejemplo en general inhibieron la renina con un valor CI_{50} inferior a aproximadamente 10 micromol/l (10 μ M). Los valores CI_{50} representativos, que se determinaron con los compuestos en forma de la sal obtenida que se indica en los ejemplos anteriores, se enumeran en la tabla 4.

Tabla 4. Valores CI_{50} para la inhibición de renina (sustrato peptídico fluorogénico)

Compuesto del ejemplo N°	CI_{50} celular (μ M)	Compuesto del ejemplo N°	CI_{50} celular (μ M)
1	0,0071	17	0,87
2	0,038	20	0,0034
6	0,0026	22	0,10
7	0,0026	26	0,23
9	0,0043	30	0,031
10	0,0082	31	0,021
11	0,023	32	0,038
12	0,36	35	0,028
13	0,064	39	0,0074
15	0,076	46	0,010

B) Inhibición de renina en plasma humano

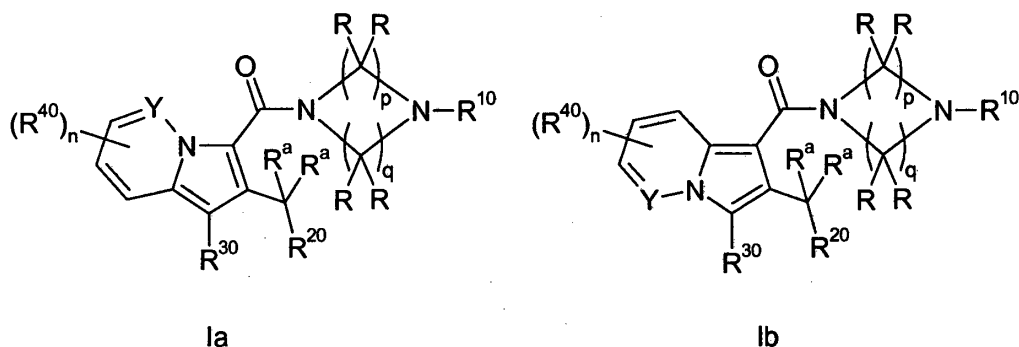
La actividad inhibidora de la renina de los compuestos de la invención se demostró también en un ensayo *in vitro* en presencia de plasma humano. El procedimiento siguió el procedimiento descrito en el ensayo farmacológico A, con la excepción de que se incubó renina recombinante humana a una concentración de 30 nM con los compuestos de ensayo a distintas concentraciones y el sustrato fluorogénico Dabcil- γ -Abu-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Thr-EDANS a una concentración de 25 μ M durante 30 min a 37°C y 30 min a temperatura ambiente en plasma humano (Innovative Research, se mezcló plasma humano normal recogido en EDTA K3 como anticoagulante, no. IPLA-5).

C) Actividad hipertensiva

La actividad antihipertensiva *in vivo* de los compuestos de la invención se puede demostrar en ratones doblemente transgénicos que sobreexpresan tanto renina humana como genes angiotensinógenos (ratones dTghRenhAgt; cf. D. C. Merrill et al., J. Clin. Invest. 97 (1996), 1047; R. L. Davisson et al., J. Clin. Invest. 99 (1997), 1258; J. L. Lavoie et al., Acta Physiol. Scand. 81 (2004), 571; disponibles cultivando cepas que portan el transgén de renina humana y el transgén de angiotensinógeno humano, respectivamente). En síntesis, en este ensayo se determina la presión arterial en ratones dTghRenhAgT macho que se desplazan libremente, por monitoreo de telemetría. Para este propósito, se implanta el catéter de un radiotransmisor (modelo TA11PA-10, DSI) en la arteria carótida izquierda de los ratones dTghRenhAgT con anestesia. Los animales se mantienen en ciclos de luz y oscuridad de 12 h y tienen libre acceso a alimento y agua. Después de un período de una semana de recuperación, se controlan la presión arterial y la frecuencia cardíaca durante 24 h para establecer los valores iniciales. Luego los animales reciben oralmente, por gavage, o bien la dosis diaria del compuesto de ensayo en vehículo (agua que contenía 0,6% de metilcelulosa y 0,5% de Tween[®] 80) o, como control, vehículo solamente. Los parámetros hemodinámicos se registran continuamente durante 24 h más y se determinan el efecto reductor de la presión arterial media máxima y la duración de la actividad antihipertensiva (presión arterial media = presión diastólica + $\frac{1}{3} \cdot (\text{presión sistólica} - \text{presión diastólica})$). Los compuestos se estudian en distintas dosis tales como 3 mg/kg de peso corporal y 10 mg/kg de peso corporal por día.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula Ia o Ib, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos,



5

en la que

R^a se elige entre hidrógeno, flúor y alquilo (C_1-C_4), donde los dos grupos R^a son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes, o los dos grupos R^a juntos son un grupo alquilo (C_2-C_5) divalente;

10 R se elige entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^1 idénticos o diferentes, y cicloalquilo (C_3-C_7), donde todos los grupos R son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes, o dos grupos R enlazados al mismo átomo de carbono juntos son un grupo alquilo (C_2-C_5) divalente;

R^1 se elige entre cicloalquilo (C_3-C_7), fenilo, heteroarilo, Het^1 , hidroxil, alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-S(O) $_m$ -, $R^2-N(R^3)-C(O)$ -, $R^4-O-C(O)$ - y ciano;

15 R^2 se elige entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^5 idénticos o diferentes, y cicloalquilo (C_3-C_7), donde todos los grupos R^2 son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes;

R^3 , R^4 , R^6 , R^7 y R^8 se eligen entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_4), donde todos los grupos R^3 , R^4 , R^6 , R^7 y R^8 son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes;

20 R^5 se elige entre hidroxil, alquil (C^1-C^4)-O-C(O), alquil (C_1-C_4)-S(O) $_m$ -, $R_6-N(R_7)-C(O)$ -, $R_8-O-C(O)$ -, ciano, cicloalquilo (C_3-C_7), fenilo, heteroarilo y Het^1 ;

R^{10} se elige entre hidrógeno, alquil (C_1-C_6)-O-C(O)- y cicloalquil (C_3-C_7)- C_vH_{2v} -O-C(O)-;

25 R^{20} se elige entre fenilo y heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-S(O) $_m$ - y ciano;

30 R^{30} se elige entre cicloalquilo (C_5-C_7), cicloalqueno (C_5-C_7), tetrahidropirano, fenilo y heteroarilo, donde cicloalquilo y cicloalqueno están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre flúor, alquilo (C_1-C_4) e hidroxil, y fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O- y ciano;

R^{40} se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_7)- C_vH_{2v} -, hidroxil, alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-S(O) $_m$ -, $R^{41}-N(R^{42})$ -, Het^2 , $R^{41}-N(R^{42})-C(O)$ -, $Het^2-C(O)$ -, ciano, $R^{41}-N(R^{42})-S(O)_2$ - y $Het^2-S(O)_2$ -, donde todos los sustituyentes R^{40} son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes;

35 R^{41} se elige entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) y cicloalquil (C_3-C_7)- C_vH_{2v} -, donde todos los grupos R^{41} son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes;

R^{42} se elige entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_4), donde todos los grupos R^{42} son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes;

Y se elige entre N, CH y C(alquilo (C₁-C₄));

heteroarilo es un grupo aromático, monocíclico, de 5 ó 6 miembros, que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C₁-C₄), y en el que el grupo heteroarilo está unido por un átomo de carbono del anillo;

Het¹ es un grupo heterocíclico, saturado, monocíclico, de 4 a 7 miembros, que comprende 1 ó 2 heteroátomos idénticos o diferentes en el anillo seleccionados entre N, O y S, donde el grupo Het¹ está unido por un átomo de carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo, donde los átomos de nitrógeno del anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente elegido entre alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₆)-O-C(O)- y cicloalquil (C₃-C₇)-C_vH_{2v}-O-C(O)-, donde los átomos de azufre del anillo pueden portar uno o dos grupos oxo, y en el que Het¹ está opcionalmente sustituido en los átomos de carbono del anillo por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre flúor, alquilo (C₁-C₄) y oxo;

Het² es un grupo heterocíclico, saturado, monocíclico, de 4 a 7 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno en el anillo por el que el grupo Het² está unido y opcionalmente un heteroátomo del anillo más elegido entre N, O y S, donde el átomo de nitrógeno del anillo más porta un átomo de hidrógeno o un sustituyente elegido entre alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₆)-O-C(O)- y cicloalquil (C₃-C₇)-C_vH_{2v}-O-C(O)-, donde el átomo de azufre del anillo puede portar uno o dos grupos oxo, y donde Het² está opcionalmente sustituido en los átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre flúor, alquilo (C₁-C₄) y oxo;

m se elige entre 0, 1 y 2, donde todos los números m son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes;

n se elige entre 0, 1, 2 y 3;

p y q, que son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes, se eligen entre 2 y 3;

v se elige entre 0, 1 y 2, donde todos los números v son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes;

donde todos los grupos alquilo, independientemente entre sí, están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor;

donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente entre sí, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre flúor y alquilo (C₁-C₄), a menos que se especifique otra cosa;

donde todos los grupos fenilo y heteroarilo presentes en R₁ y R⁵, independientemente entre sí, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-S(O)₂- y ciano.

2. Un compuesto de la fórmula Ia o Ib de acuerdo con la reivindicación 1, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, donde p y q son 2.

3. Un compuesto de la fórmula Ia o Ib de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 y 2, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, donde R²⁰ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m- y ciano.

4. Un compuesto de la fórmula Ia o Ib de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, donde R³⁰ es fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-O- y ciano.

5. Un compuesto de la fórmula Ia o Ib de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 y 2, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier

proporción, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, donde

R^a se elige entre hidrógeno y flúor;

- 5 R se eligen entre hidrógeno y alquilo (C₁-C₆) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R¹ idénticos o diferentes, donde todos los grupos R son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes, o dos grupos R unidos al mismo átomo de carbono juntos son un grupo alquilo (C₂-C₅) divalente.

R¹ se elige entre fenilo, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-O-, R²-N(R³)-C(O)-, R⁴-O-C(O)- y ciano;

- 10 R² se elige entre hidrógeno y alquilo (C₁-C₆) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R⁵ idénticos o diferentes, donde todos los grupos R² son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes;

R³, R⁴, R⁶, R⁷ y R⁸ se eligen entre hidrógeno y alquilo (C₁-C₄), donde todos los grupos R³, R⁴, R⁶, R⁷ y R⁸ son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes;

- 15 R⁵ se elige entre hidroxilo, alquil (C¹-C⁴)-O-C(O), alquil (C₁-C₄)-S(O)^m-, R₆-N(R₇)-C(O)-, R₈-O-C(O)-, ciano, cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo, heteroarilo y Het¹;

R¹⁰ se elige entre hidrógeno y alquil (C₁-C₆)-O-C(O)-;

R²⁰ se elige entre fenilo y heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-S(O)^m- y ciano;

- 20 R³⁰ se elige entre cicloalquilo (C₅-C₇), tetrahidropirano, fenilo y heteroarilo, donde cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre flúor, alquilo (C₁-C₄) e hidroxilo, y fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-O- y ciano;

- 25 R⁴⁰ se elige entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquil (C₃-C₇)-C_vH_{2v}-, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-S(O)^m-, R⁴¹-N(R⁴²)-, Het², R⁴¹-N(R⁴²)-C(O)-, Het²-C(O)-, ciano, R⁴¹-N(R⁴²)-S(O)₂- y Het²-S(O)₂-, donde todos los sustituyentes R⁴⁰ son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes;

R⁴¹ se elige entre hidrógeno y alquilo (C₁-C₄), donde todos los grupos R⁴¹ son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes;

- 30 R⁴² se elige entre hidrógeno y alquilo (C₁-C₄), donde todos los grupos R⁴² son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes;

Y se elige entre N, CH y C(alquilo (C₁-C₄));

- 35 heteroarilo es un grupo aromático, monocíclico de 5 ó 6 miembros que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo idénticos o diferentes elegidos entre N, O y S, donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo puede portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C₁-C₄), y donde el grupo heteroarilo está unido por un átomo de carbono del anillo;

- 40 Het¹ es un grupo heterocíclico, saturado, monocíclico, de 4 a 7 miembros, que comprende 1 ó 2 heteroátomos idénticos o diferentes en el anillo seleccionados entre N, O y S, donde el grupo Het¹ está unido por un átomo de carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo, donde los átomos de nitrógeno del anillo pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente elegido entre alquilo (C₁-C₄) y alquil (C₁-C₆)-O-C(O)-, donde los átomos de azufre del anillo pueden portar uno o dos grupos oxo, y donde Het¹ está opcionalmente sustituido en los átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre flúor, alquilo (C₁-C₄) y oxo;

- 45 Het² es un grupo heterocíclico, saturado, monocíclico, de 4 a 7 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno en el anillo por el que el grupo Het² está unido y opcionalmente un heteroátomo del anillo más elegido entre N, O y S, donde el átomo de nitrógeno del anillo más porta un átomo de hidrógeno o un sustituyente elegido entre alquilo (C₁-C₄) y alquil (C₁-C₆)-O-C(O)-, donde el átomo de azufre del anillo puede portar uno o dos grupos oxo, y donde Het² está opcionalmente sustituido en los átomos de

carbono del anillo con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre flúor, alquilo (C_1-C_4) y oxo;

m se elige entre 0, 1 y 2, donde todos los números m son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes;

5 n se elige entre 0, 1 y 2;

p y q son 2;

v se elige entre 0, 1 y 2, donde todos los números v son independientes entre sí y pueden ser idénticos o diferentes;

10 donde todos los grupos alquilo, independientemente entre sí, están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor;

donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente entre sí, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre flúor y alquilo (C_1-C_4), a menos que se especifique otra cosa;

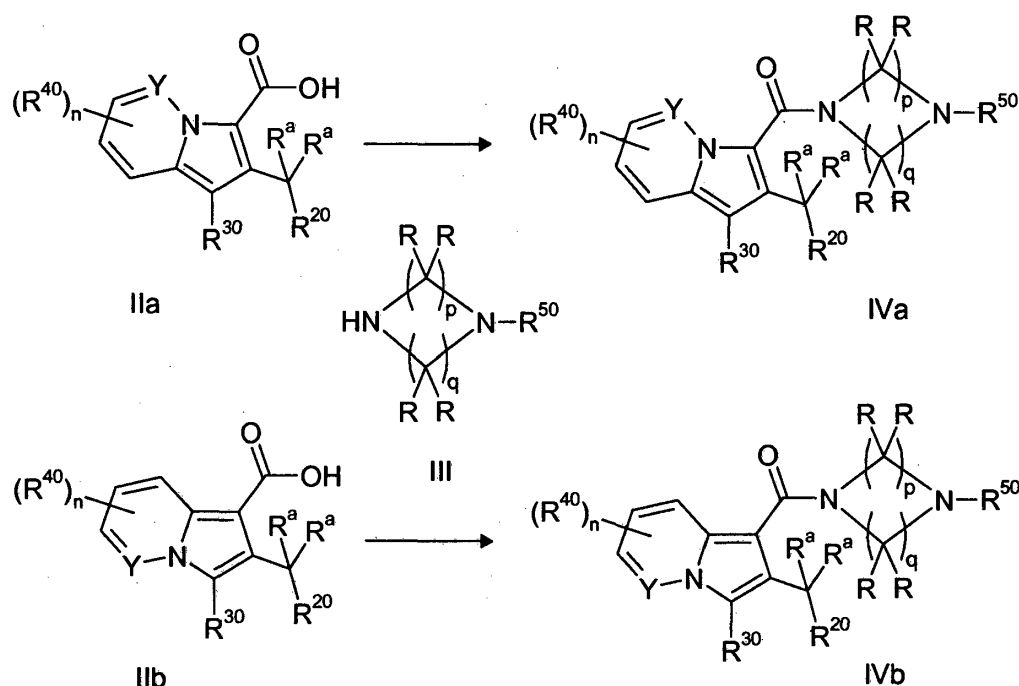
15 donde todos los grupos fenilo y heteroarilo presentes en R_1 y R^5 , independientemente entre sí, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C^1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-S(O)₂- y ciano.

20 6. Un compuesto de la fórmula Ia o Ib como se ha indicado en una o más de las reivindicaciones 1 a 5, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o un sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, donde uno, dos o tres de los grupos R se eligen independientemente entre sí entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^1 idénticos o diferentes, y cicloalquilo (C_3-C_7), o dos de estos grupos R unidos al mismo átomo de carbono juntos son un grupo alquilo (C_2-C_5) divalente, y todos los demás grupos R son hidrógeno.

25 7. Un compuesto de la fórmula Ia o Ib de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, que es un compuesto de la fórmula Ia.

30 8. Un compuesto de la fórmula Ia o Ib de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, que es un compuesto de la fórmula Ib.

9. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula Ia o Ib o su sal o solvato de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IIa o IIb con un compuesto de la fórmula III para dar un compuesto de la fórmula IVa o IVb,



donde R, R^a, R²⁰, R³⁰, R⁴⁰, Y, n, p y q se definen como en las reivindicaciones 1 a 8, y además pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor, y R⁵⁰ se define como R¹⁰ en las reivindicaciones 1 a 8 con la excepción de hidrógeno, o R⁵⁰ es un grupo protector, y eliminar el grupo protector R⁵⁰ en el caso de la preparación de un compuesto de la fórmula Ia o Ib en la que R¹⁰ es hidrógeno.

10. Un compuesto de la fórmula Ia o Ib de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, para uso como producto farmacéutico.

11. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la fórmula Ia o Ib de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. El uso de un compuesto de la fórmula Ia o Ib de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión, fallo cardíaco, infarto cardíaco, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca, hipertrofia vascular, disfunción ventricular izquierda, reestenosis, fibrosis renal, isquemia renal, fallo renal, insuficiencia renal, nefropatía, retinopatía, trastorno isquémico u obstructivo de la circulación periférica, glaucoma o daño orgánico terminal.