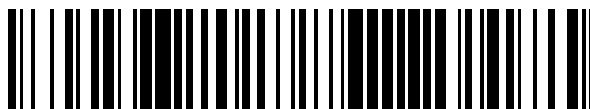


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 541 107**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.06.2008** **E 08761309 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2015** **EP 2181105**

54 Título: **Derivados de N5-(2-etoxietil)-N3-(2-piridinil)-3,5-piperidindicarboxamida para su uso como inhibidores de renina**

30 Prioridad:

25.06.2007 EP 07012412

28.06.2007 EP 07111290

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

16.07.2015

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse, 35

4056 Basel , CH

72 Inventor/es:

YOKOKAWA, FUMIAKI;

EHARA, TAKERU;

KAWAKAMI, SHIMPEI;

IRIE, OSAMU;

SUZUKI, MASAKI;

HITOMI, YUKO y

TOYAO, ATSUSHI

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 541 107 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de N5-(2-etoxietil)-N3-(2-piridinil)-3,5-piperidindicarboxamida para su uso como inhibidores de renina

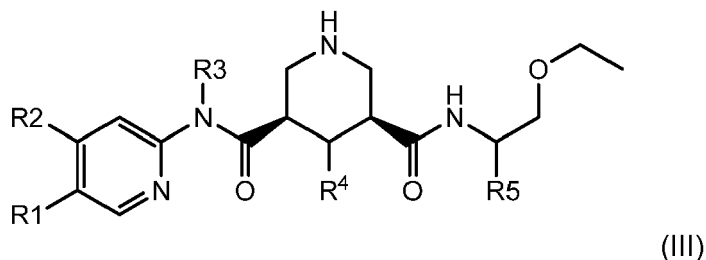
La invención se refiere a compuestos de piperidina 3,5-sustituidas de fórmula I, a estos compuestos para su uso en el diagnóstico y tratamiento terapéutico de un animal de sangre caliente, especialmente para el tratamiento de una enfermedad (= trastorno) que depende de la actividad de renina; al uso de un compuesto de esta clase para la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad que depende de la actividad de renina; al uso de un compuesto de esa clase en el tratamiento de una enfermedad que depende de la actividad de renina; a formulaciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto de piperidina 3,5-sustituida; a un método de tratamiento que comprende administrar dicho compuesto de piperidina 3,5-sustituida y a un método para la fabricación de dichos compuestos de piperidina 3,5-sustituida.

Antecedentes de la invención

Recientemente se han descrito piperidinas 3,5-sustituidas novedosas que son útiles como inhibidores de renina (véase el documento WO2007/077005). Aunque estos compuestos son adecuados y eficaces para este propósito, existe una necesidad continua de desarrollar inhibidores de renina con un perfil farmacocinético mejorado adicionalmente alcanzando al mismo tiempo una potencia y perfil de seguridad buenos. En particular, la provisión de inhibidores de renina con biodisponibilidad potenciada es ventajosa desde el punto de vista terapéutico. La biodisponibilidad es un factor importante que limita las aplicaciones terapéuticas de compuestos bioactivos. Por tanto, el objeto de la presente invención era proporcionar inhibidores de renina potentes novedosos con biodisponibilidad potenciada.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (III)



en la que

R1 es alquilo C₁₋₇, que está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halo y alcoxilo C_{1-C7};

R2 es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxilo C_{1-C7}, halo-alquilo C₁₋₇, halo-alcoxilo C_{1-C7} o alcoxi C_{1-C7}-alcoxilo C_{1-C7};

R3 es alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₈;

R4 es hidroxilo;

R5 es alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₈;

o una sal del mismo.

Los compuestos de la presente invención presentan actividad inhibidora sobre la enzima renina natural. Por tanto, los compuestos de fórmula (III) pueden emplearse para el tratamiento (incluyendo este término también la profilaxis) de uno o más trastornos o enfermedades seleccionados especialmente de las enfermedades facilitadas en detalle más adelante, especialmente en la medida en que estas enfermedades puedan modularse (más especialmente influenciarse de manera beneficiosa) mediante la inhibición de renina. A continuación se enumeran definiciones de diversos términos usados para describir los compuestos de la presente invención así como su uso y síntesis, materiales de partida y productos intermedios, y similares. Estas definiciones, ya sea reemplazando uno, más de uno o todos los símbolos o expresiones generales usados en la presente divulgación y por tanto dando realizaciones preferidas de la invención, son aplicables preferiblemente a los términos tal como se usan a lo largo de toda la memoria descriptiva a menos que se limiten de otro modo en casos específicos ya sea individualmente o como parte

de un grupo más grande.

Alquilo es alquilo C₁-C₇, más preferiblemente alquilo C₁-C₄, que es de cadena lineal o está ramificado (una o, en caso apropiado, más veces). El término alquilo C₁-C₇ define un resto con hasta e incluyendo como máximo 7, especialmente hasta e incluyendo como máximo 4, átomos de carbono, estando dicho resto ramificado (una o más veces) o siendo de cadena lineal y estando unido por medio de un carbono terminal o uno no terminal. Alquilo C₁-C₇ es, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo o n-heptilo, o preferiblemente alquilo C₁-C₄, especialmente como metilo, etilo, n-propilo, sec-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo.

Halo o halógeno es preferiblemente fluoro, cloro, bromo o yodo, lo más preferiblemente fluoro, cloro o bromo; donde se mencione halo, esto puede significar que uno o más (por ejemplo hasta tres) átomos de halógeno están presentes en restos tales como halo-alquilo C₁-C₇, halo-alcoxilo C₁-C₇ y similares (por ejemplo trifluorometilo).

El cicloalquilo C₃-C₈ es preferiblemente cicloalquilo mono- o bicíclico, más preferiblemente monocíclico, que puede incluir uno o más dobles y/o triples enlaces. Se prefiere cicloalquilo C₃-C₆.

Alcoxilo C₁-C₇ es, por ejemplo, alcoxilo C₁-C₄ y puede ser lineal o ramificado. Ejemplos son metoxilo, etoxilo, n- e i-propiloxilo, n-, i- y t-butiloxilo, pentiloxilo y hexiloxilo. Se prefiere alcoxilo C₁-C₄.

Arilo es preferiblemente un arilo mono- o bicíclico con de 6 a 22 átomos de carbono, especialmente fenilo, indenilo, indanilo o naftilo, en particular fenilo.

Alquenilo puede ser alquilo lineal o ramificado que contiene un doble enlace y que comprende preferiblemente de 2 a 12 átomos de C, prefiriéndose especialmente de 2 a 8 átomos de C. Se prefiere particularmente un alquenilo C₂₋₄ lineal. Se prefiere especialmente alilo.

Los enlaces con asterisco (*) indican un punto de unión al resto de la molécula.

En todas las definiciones anteriores y a continuación el experto en la técnica podrá, sin experimentación ni esfuerzo excesivos, reconocer cuáles son especialmente relevantes (por ejemplo aquellos que si están presentes proporcionan compuestos que son suficientemente estables para la fabricación de productos farmacéuticos, que tienen por ejemplo una semivida de más de 30 segundos, preferiblemente de más de una semana) y por tanto están abarcados preferiblemente por las presentes reivindicaciones y que sólo están abarcados sustituciones y enlaces químicamente factibles (por ejemplo en el caso de dobles o triples enlaces, pueden evitarse grupos amino o hidroxilo que portan hidrógeno, y similares, con el fin de evitar un tautomerismo), así como formas tautoméricas, cuando estén presentes, especialmente en equilibrio. Por ejemplo, preferiblemente, por motivos de estabilidad o factibilidad química, átomos directamente vecinos en cadenas preferiblemente no se seleccionan de oxilo más oxilo, tio más oxilo, oxilo más tio o tio más tio, excepto cuando estén presentes sistemas de anillo o similares que son suficientemente estables. Los sustituyentes que se unen por medio de un O (por ejemplo en alcoxilo C₁-C₇) o S que forma parte de los mismos, preferiblemente no están unidos a nitrógeno por ejemplo en anillos.

Las sales son especialmente las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I. Pueden formarse cuando están presentes grupos formadores de sal, tales como grupos básicos o ácidos, que pueden existir en forma disociada al menos parcialmente, por ejemplo en un intervalo de pH de desde 4 hasta 10 en disoluciones acuosas, o pueden aislarse especialmente en forma sólida, especialmente cristalina.

Tales sales se forman, por ejemplo, como sales de adición de ácido, preferiblemente con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de compuestos de fórmula I con un átomo de nitrógeno básico (por ejemplo imino o amino), especialmente las sales farmacéuticamente aceptables. Ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos halogenados, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. Ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos carboxílico, fosfónico, sulfónico o sulfámico, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido benzoico, ácido metano- o etanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 1,5-naftaleno-disulfónico, ácido N-ciclohexilsulfámico, ácido N-metil-, N-etil- o N-propil-sulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos, tales como ácido ascórbico.

En presencia de radicales cargados negativamente, tales como carboxilo o sulfonilo, también pueden formarse sales con bases, por ejemplo sales de metal o de amonio, tales como sales de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, por ejemplo sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, o sales de amonio con amoniaco o aminas orgánicas adecuadas, tales como monoaminas terciarias, por ejemplo trietilamina o tri(2-hidroxietil)amina, o bases heterocíclicas, por ejemplo N-etil-piperidina o N,N'-dimetilpiperazina.

Cuando un grupo básico y un grupo ácido están presentes en la misma molécula, un compuesto de fórmula I

también puede formar sales internas.

Con fines de aislamiento o purificación, también es posible usar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo picratos o percloratos. Para el uso terapéutico sólo se emplean sales farmacéuticamente aceptables o compuestos libres (cuando sea aplicable comprendidos en preparaciones farmacéuticas), y por tanto se prefieren éstos.

- 5 En vista de la estrecha relación entre los compuestos en forma libre y en forma de sus sales, incluyendo aquellas sales que pueden usarse como productos intermedios, por ejemplo en la purificación o identificación de los compuestos o sales de los mismos, cualquier referencia a “compuestos”, “materiales de partida” y “productos intermedios” anteriormente en el presente documento y a continuación en el presente documento, especialmente al/a los compuesto(s) de fórmula I o sus precursores, debe entenderse como que también hace referencia a una o más sales de los mismos o a una mezcla de un compuesto libre correspondiente y una o más sales del mismo, cada uno de los cuales pretende incluir también cualquier solvato, precursor metabólico tal como éster o amida del compuesto de fórmula (III), o sal de uno cualquiera o más de éstos, según sea apropiado y conveniente, y si no se menciona explícitamente lo contrario. Pueden obtenerse diferentes formas de cristal y entonces también están incluidas.
- 10
- 15 Cuando se usa la forma plural para compuestos, materiales de partida, productos intermedios, sales, preparaciones farmacéuticas, enfermedades, trastornos y similares, esto pretende significar uno (preferido) o más compuesto(s), sal(es), preparación/preparaciones farmacéutica(s), enfermedad(es), trastorno(s) individual(es) o similares, cuando se usa el singular o el artículo indefinido (“un”, “una”), esto pretende incluir el plural (por ejemplo también isómeros de configuración diferente del mismo compuesto, por ejemplo enantiómeros en racematos o similares) o preferiblemente el singular (“uno/a”).
- 20

- 25 Los compuestos de la presente invención pueden tener dos o más centros de asimetría dependiendo de la elección de los sustituyentes. Las configuraciones absolutas preferidas son tal como se indica específicamente en el presente documento. Sin embargo, cualquier diastereoisómero, enantiómero o enantiómero geométrico aislado o puro posible, y mezclas de los mismos, por ejemplo, mezclas de enantiómeros, tales como racematos, están abarcados por la presente invención.

- 30 Tal como se describió anteriormente, los compuestos de la presente invención son inhibidores de la actividad de renina y, por tanto, pueden emplearse para el tratamiento de hipertensión, aterosclerosis, síndrome coronario inestable, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca, cardiomiopatía posinfarto, síndrome coronario inestable, disfunción diastólica, enfermedad renal crónica, fibrosis hepática, complicaciones que resultan de diabetes, tales como nefropatía, vasculopatía y neuropatía, enfermedades de los vasos coronarios, reestenosis tras angioplastia, presión intraocular elevada, glaucoma, crecimiento vascular anómalo y/o hiperaldosteronismo, y/o deterioro cognitivo adicional, enfermedad de Alzheimer, demencia, estados de ansiedad y trastornos cognitivos, y similares, especialmente cuando se requiere la inhibición de la actividad de renina (especialmente inapropiada).

- 35 Actividad de renina “inapropiada” se refiere preferiblemente a un estado de un animal de sangre caliente, especialmente un ser humano, en el que la renina muestra una actividad de renina que es demasiado alta en la situación dada (por ejemplo debido a uno o más de regulación errónea, sobreexpresión por ejemplo debido a amplificación génica o transposición cromosómica o infección por microorganismos tales como virus que expresan un gen aberrante, actividad anómala que conduce por ejemplo a una especificidad de sustrato errónea o una renina hiperactiva producida por ejemplo en cantidades normales, una actividad demasiado baja de rutas que eliminan el producto de la actividad de renina, una alta concentración de sustrato y/o similares) y/o que conduce a o respalda una enfermedad o un trastorno dependiente de renina tal como se menciona anteriormente y más adelante, por ejemplo por una actividad de renina demasiado alta. Tal actividad de renina inapropiada puede comprender, por ejemplo, una actividad superior a la normal, o adicionalmente una actividad en el intervalo normal o incluso por debajo del normal que, sin embargo, debido a procesos precedentes, paralelos y/o posteriores, por ejemplo señalización, efecto regulador sobre otros procesos, una concentración de sustrato o producto superior y similares, conduce al respaldo o mantenimiento directo o indirecto de una enfermedad o un trastorno, y/o una actividad que respalda el brote y/o la presencia de una enfermedad o un trastorno de cualquier otra manera. La actividad de renina inapropiada puede depender o no de otros mecanismos paralelos que respaldan el trastorno o enfermedad, y/o el efecto profiláctico o terapéutico puede incluir o no otros mecanismos además de inhibición de renina. Por tanto “que depende” puede interpretarse como “que depende entre otros”, (especialmente en casos en los que una enfermedad o un trastorno depende realmente de manera exclusiva sólo de la renina) preferiblemente como “que depende principalmente”, más preferiblemente como “que depende esencialmente sólo”. Una enfermedad dependiente de actividad de renina (especialmente inapropiada) también puede ser una que simplemente responde a la modulación de la actividad de renina, respondiendo especialmente de una manera beneficiosa (por ejemplo reduciendo la tensión arterial) en caso de inhibición de renina.
- 50
- 55

Cuando se menciona una enfermedad o un trastorno que depende de (= “dependiente de”) actividad (especialmente inapropiada) de una renina (tal como en la definición de “usar” en el párrafo siguiente y también especialmente

cuando se menciona un compuesto de fórmula I para su uso en el diagnóstico o tratamiento terapéutico que es preferiblemente el tratamiento de una enfermedad o un trastorno que depende de actividad de renina inapropiada, esto se refiere preferiblemente a una enfermedad o un trastorno cualquiera o más que dependen de la actividad inapropiada de renina natural y/o una o más formas alteradas o mutadas de la misma.

- 5 Cuando posterior o anteriormente se menciona el término “usar” (como verbo o nombre) (en relación con el uso de un compuesto de fórmula I o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un método de uso del mismo), esto (si no se indica de manera diferente o debe interpretarse de manera diferente en el contexto) incluye una cualquiera o más de las siguientes realizaciones de la invención, respectivamente (si no se establece lo contrario): el uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno que depende de actividad de renina (especialmente inapropiada), el uso para la fabricación de composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno que depende de actividad de renina (especialmente inapropiada); un método de uso de uno o más compuestos de fórmula I en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno que depende de actividad de renina (especialmente inapropiada); una preparación farmacéutica que comprende uno o más compuestos de fórmula I para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno que depende de actividad de renina (especialmente inapropiada); y uno o más compuestos de fórmula I para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno en un animal de sangre caliente, especialmente un ser humano, preferiblemente una enfermedad que depende de actividad de renina (especialmente inapropiada); según sea apropiado y conveniente, si no se establece lo contrario.

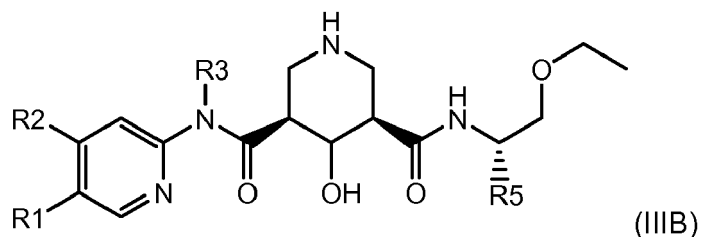
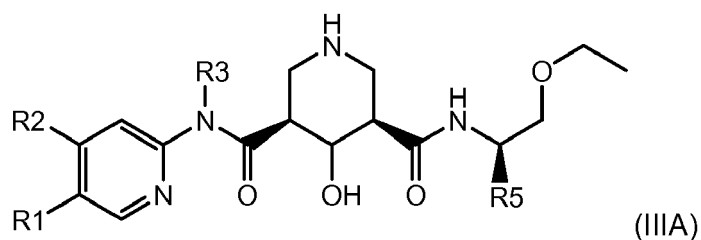
- Los términos “tratar”, “tratamiento” o “terapia” se refieren al tratamiento profiláctico (por ejemplo retardo o prevención de la aparición de una enfermedad o un trastorno) o preferiblemente terapéutico (incluyendo pero sin limitarse a preventivo, de retardo de la aparición y/o progresión, paliativo, curativo, de alivio de los síntomas, de reducción de los síntomas, de mejora del estado del paciente, de modulación de renina y/o de inhibición de renina) de dicha(s) enfermedad(es) o dicho(s) trastorno(s), especialmente de la una o más enfermedades o trastornos mencionados anteriormente o a continuación.

Realizaciones preferidas según la invención

- 25 Los grupos de realizaciones preferidas de la invención mencionados a continuación no deben considerarse como exclusivos, más bien, por ejemplo, con el fin de remplazar símbolos o expresiones generales con definiciones más específicas, partes de esos grupos de compuestos pueden intercambiarse usando las definiciones facilitadas anteriormente, u omitirse, según sea apropiado, y cada una de las definiciones más específicas, independientemente de cualquier otra, puede introducirse independientemente de o junto con una o más otras definiciones más específicas para otros símbolos o expresiones más generales.

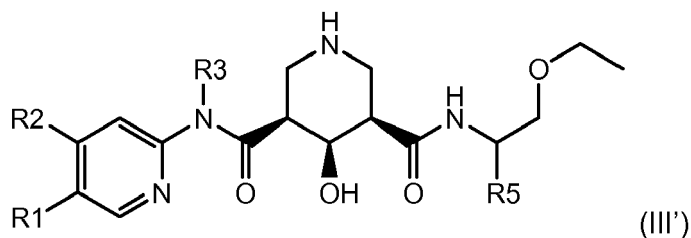
La invención se refiere preferiblemente a un compuesto de fórmula III en la que el resto R5 está unido en la configuración *R* o alternativamente en la que este resto está unido en la configuración *S*.

- Por tanto, la invención se refiere más preferiblemente a un compuesto de fórmula III según se define anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento que tiene la configuración mostrada en la siguiente fórmula (IIIA) o (IIIB),



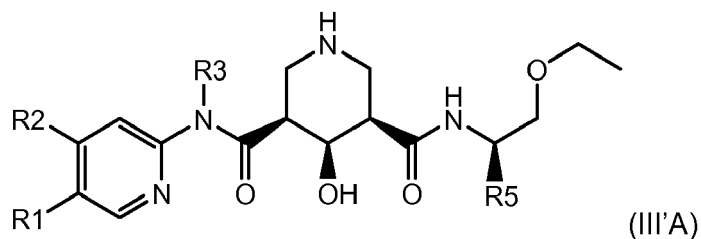
o una sal (de manera preferible farmacéuticamente aceptable) del mismo, en el que en las fórmulas IIIA, IIIB, R1, R2, R3 y R5 son según se define anteriormente o más adelante para un compuesto de fórmula (II).

Alternativamente y también más preferiblemente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I o III según se define anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento que tiene la configuración mostrada en la siguiente fórmula (III'),

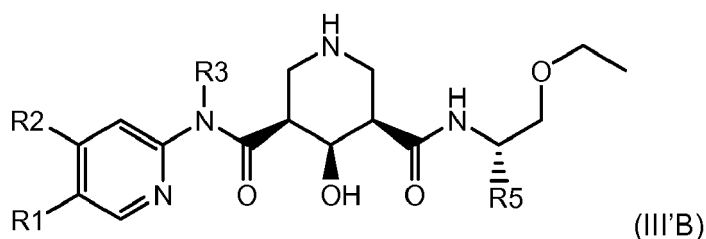


- 5 o una sal (de manera preferible farmacéuticamente aceptable) del mismo, en el que en la fórmula III', R1, R2, R3 y R5 son según se define anteriormente o más adelante para un compuesto de fórmula (III).

Alternativamente y también más preferiblemente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula III según se define anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento que tiene la configuración mostrada en la siguiente fórmula (III'A) o (III'B),

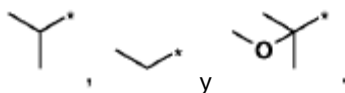


10

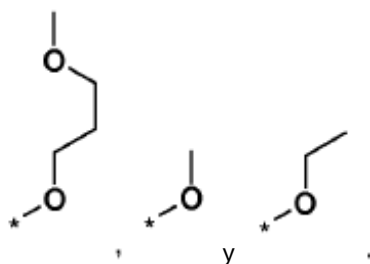


o una sal (de manera preferible farmacéuticamente aceptable) del mismo, en el que en las fórmulas III'A y III'B, R1, R2, R3 y R5 son según se define anteriormente o más adelante para un compuesto de fórmula I.

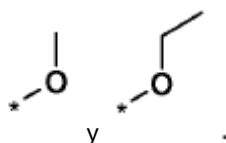
- 15 En una primera realización preferida, la invención se refiere especialmente a un compuesto de fórmulas III, III', IIA, IIB, IIIA, IIIB, III'A o III'B, en las que R1 es un alquilo C₁₋₇, más preferiblemente alquilo C₁₋₄, que está sustituido opcionalmente con alcoxilo C₁₋₇, más preferiblemente alcoxilo C₁₋₄. En una realización, R1 es un alquilo C₁₋₇, que no está sustituido. Ejemplos particularmente preferidos para R1 se seleccionan de



- 20 En otra realización preferida, la invención se refiere especialmente a un compuesto de fórmulas III, III', IIA, IIB, IIIA, IIIB, III'A o III'B, en las que R2 es hidrógeno, alcoxilo C₁₋₇ o alcoxi C₁₋₇-alcoxilo C₁₋₇; más preferiblemente hidrógeno, alcoxilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄-alcoxilo C₁₋₄. Ejemplos particularmente preferidos para R2 se seleccionan de hidrógeno,

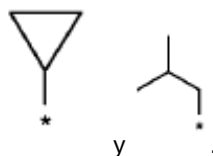


En una realización preferida, la invención se refiere especialmente a un compuesto de fórmulas III, III', IIA, IIB, IIIA, IIIB, III'A o III'B, en las que R2 es hidrógeno o alcoxilo C₁-C₇; más preferiblemente hidrógeno o alcoxilo C₁-C₄. Ejemplos particularmente preferidos para R2 se seleccionan de hidrógeno,



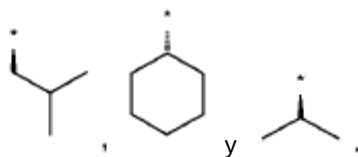
5

En otra realización preferida, la invención se refiere especialmente a un compuesto de fórmulas III, III', IIA, IIB, IIIA, IIIB, III'A o III'B, en las que R3 es alquilo C₃₋₇ o cicloalquilo C₃₋₆; más preferiblemente ciclopropilo o alquilo C₄₋₆ ramificado. Ejemplos particularmente preferidos para R3 son



10 En una realización, R3 es ciclopropilo.

En otra realización preferida, la invención se refiere especialmente a un compuesto de fórmulas III, III', IIA, IIB, IIIA, IIIB, III'A o III'B, en las que R5 es alquilo C₁₋₅ o cicloalquilo C₃₋₆; más preferiblemente alquilo C₁₋₄ o ciclohexilo. El alquilo puede estar ramificado o unido por medio de un C no terminal. Ejemplos particularmente preferidos para R5 son



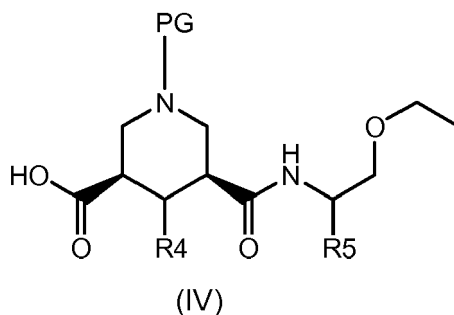
15

En los ejemplos se proporcionan realizaciones particulares de la invención. Por tanto, la invención, en una realización muy preferida, se refiere a un compuesto de fórmula (III) o una sal del mismo, seleccionado de los compuestos facilitados en los ejemplos, así como al uso del mismo según la invención.

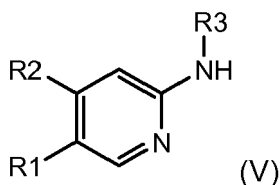
Procedimiento de fabricación

20 Un compuesto de fórmula (III), o una sal del mismo, se prepara especialmente tal como se describe o por analogía con los métodos descritos en el documento PCT/EP06/012581, en general mediante un procedimiento que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV,

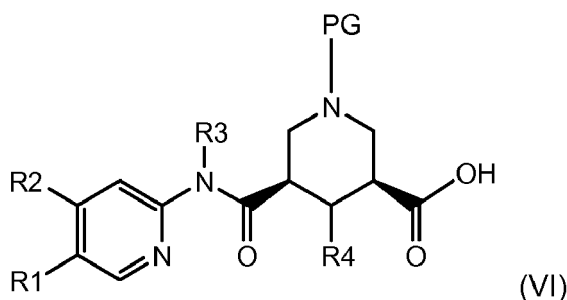


en la que PG es un grupo protector y R4 y R5 son según se definió anteriormente, o (preferiblemente) un derivado activado del mismo, con un compuesto de fórmula V,

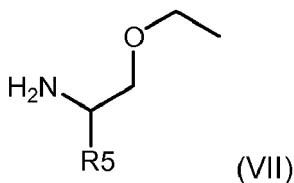


5 en la que R1, R2 y R3 son según se definió anteriormente; o

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula VI,



en la que PG es un grupo protector y R1, R2, R3 y R4 son según se definió anteriormente, o (preferiblemente) un derivado activado del mismo, con un compuesto de fórmula VII,



10

en la que R5 es según se definió anteriormente;

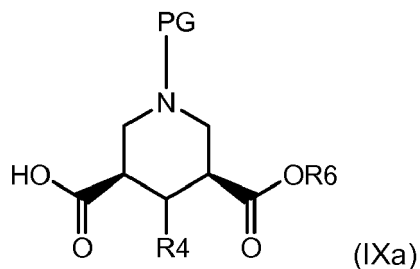
y, si se desea, posteriormente a uno cualquiera o más de los procedimientos mencionados anteriormente convertir un compuesto obtenible de fórmula (III) o una forma protegida del mismo en un compuesto diferente de fórmula I, convertir una sal de un compuesto obtenible de fórmula (III) en el compuesto libre o una sal diferente, convertir un

15 compuesto libre obtenible de fórmula (III) en una sal del mismo, y/o separar una mezcla obtenible de isómeros de un compuesto de fórmula I en isómeros individuales;

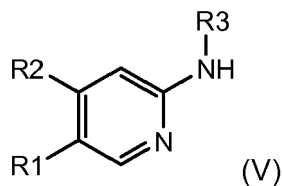
en el que en cualquiera de los materiales de partida, además de los grupos protectores específicos mencionados, pueden estar presentes grupos protectores adicionales, y se elimina cualquier grupo protector o resina unida en una fase apropiada con el fin de obtener un compuesto correspondiente de fórmula I, o una sal del mismo.

20 Alternativamente, un compuesto de fórmula (III), o una sal del mismo, se prepara en general mediante un procedimiento que comprende:

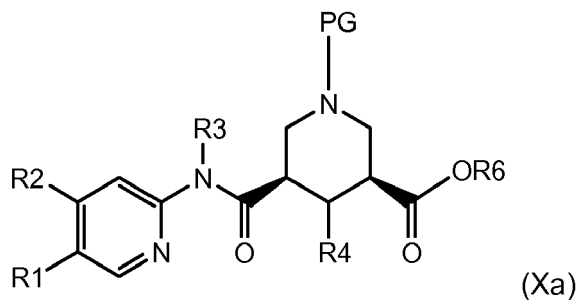
hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IXa)



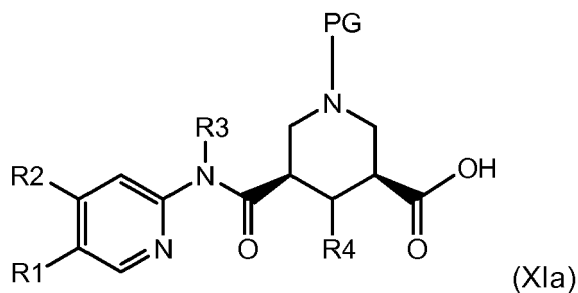
- 5 en la que PG es un grupo protector, R4 es según se definió anteriormente y R6 es alquilo o alquenilo sustituido o no sustituido, preferiblemente alquilo C₁-C₄, o (preferiblemente) un derivado activado del mismo, con un compuesto de fórmula V,



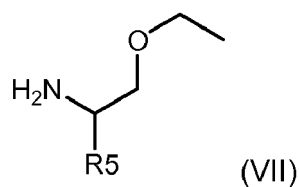
en la que R1, R2 y R3 son según se definió anteriormente; para obtener la amida de fórmula Xa



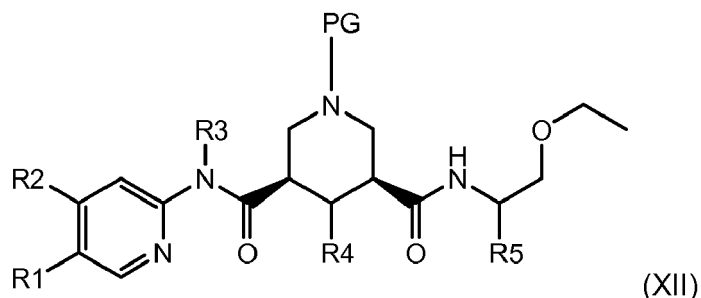
- 10 que se somete a hidrólisis del resto éster para obtener un compuesto de fórmula Xla



compuesto o (preferiblemente) derivado activado del mismo que puede hacerse reaccionar a su vez con un compuesto de fórmula VII,



en la que R5 es según se definió anteriormente, para obtener un compuesto de fórmula XII

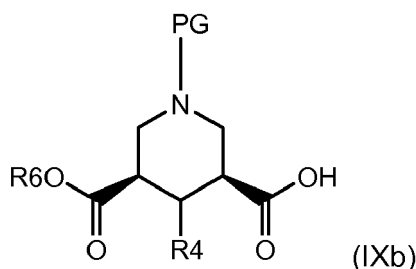


5 y, si se desea, posteriormente a uno cualquiera o más de los procedimientos mencionados anteriormente convertir un compuesto obtenible de fórmula I o una forma protegida del mismo en un compuesto diferente de fórmula (III), convertir una sal de un compuesto obtenible de fórmula I en el compuesto libre o una sal diferente, convertir un compuesto libre obtenible de fórmula I en una sal del mismo, y/o separar una mezcla obtenible de isómeros de un compuesto de fórmula (III) en isómeros individuales;

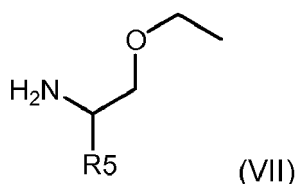
10 en el que en cualquiera de los materiales de partida, además de los grupos protectores específicos mencionados, pueden estar presentes grupos protectores adicionales, y se elimina cualquier grupo protector o resina unida en una fase apropiada con el fin de obtener un compuesto correspondiente de fórmula (III), o una sal del mismo.

Además, un compuesto de fórmula (III), o una sal del mismo, puede prepararse en general mediante un procedimiento que comprende:

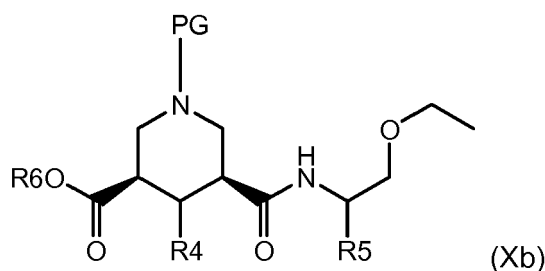
hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IXb)



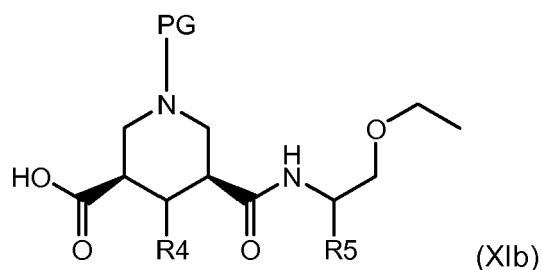
15 en la que PG es un grupo protector, R4 es según se definió anteriormente y R6 es alquilo o alquenilo sustituido o no sustituido, preferiblemente alquilo C₁-C₄, o (preferiblemente) un derivado activado del mismo, con un compuesto de fórmula VII,



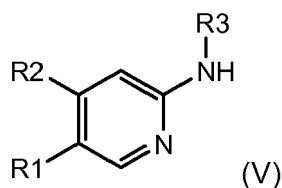
en la que R5 es según se definió anteriormente, para obtener la amida de fórmula Xb



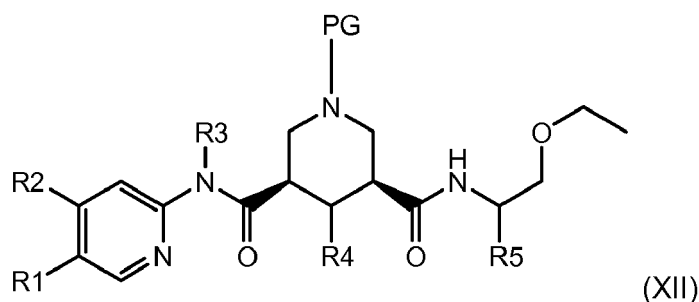
que se somete a hidrólisis del resto éster para obtener un compuesto de fórmula XIb



compuesto o (preferiblemente) derivado activado del mismo que puede hacerse reaccionar a su vez con un compuesto de fórmula V,



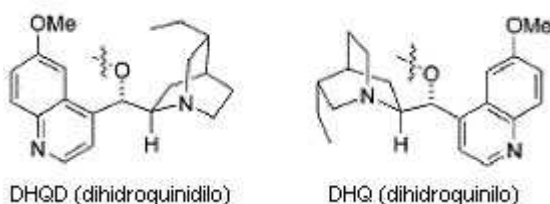
5 en la que R1, R2 y R3 son según se definió anteriormente, para obtener un compuesto de fórmula XII

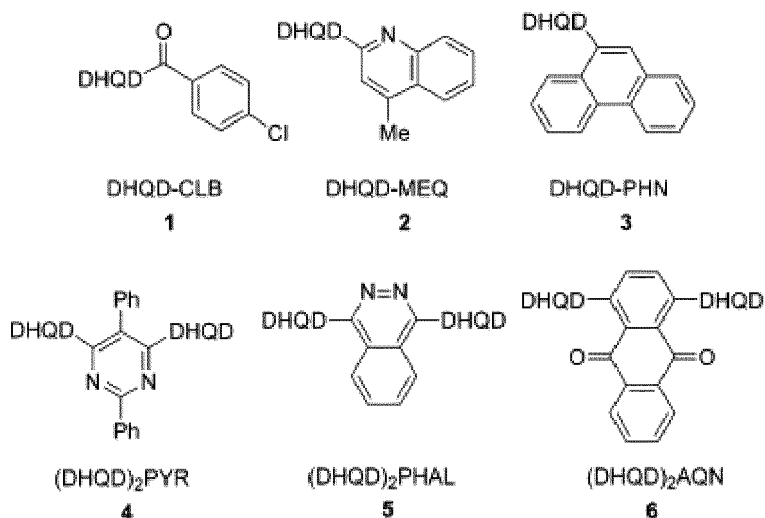


10 y, si se desea, posteriormente a uno cualquiera o más de los procedimientos mencionados anteriormente convertir un compuesto obtenible de fórmula I o una forma protegida del mismo en un compuesto diferente de fórmula (III), convertir una sal de un compuesto obtenible de fórmula (III) en el compuesto libre o una sal diferente, convertir un compuesto libre obtenible de fórmula (III) en una sal del mismo, y/o separar una mezcla obtenible de isómeros de un compuesto de fórmula (III) en isómeros individuales;

en el que en cualquiera de los materiales de partida, además de los grupos protectores específicos mencionados, pueden estar presentes grupos protectores adicionales, y se elimina cualquier grupo protector o resina unida en una fase apropiada con el fin de obtener un compuesto correspondiente de fórmula I, o una sal del mismo.

15 En el caso de un compuesto de fórmula IV, VI, IXa, IXb, XIa o XIb, un derivado activado del mismo es el compuesto correspondiente en el que el grupo OH del carboxilo se reemplaza preferiblemente por un grupo saliente, tal como halo, por ejemplo cloro, bromo o yodo, o sulfoxilo orgánico, tal como tosiloilo o metanosulfoxilo. La reacción de tal derivado activado del mismo con un compuesto de fórmula V o VII adopta entonces preferiblemente en condiciones convencionales la forma de una sustitución nucleofílica. En una realización preferida, los derivados
20 activados incluyen, por ejemplo, haluros de acilo, anhídridos y ésteres activados. Un éster activado es uno conocido por un experto en la técnica, por ejemplo N-succinimida. Un derivado activado de un ácido carboxílico de fórmula IV, VI, IXa o IXb es, por ejemplo, el compuesto intermedio correspondiente formado tras la reacción de dicho ácido con EDCI, BopCl o TcBocCl. En otra realización preferida, un derivado activado de compuestos de fórmula IV, VI, IXa, IXb, XIa o XIb es el derivado correspondiente formado en condiciones de reacción de Vilsmeier.





Abreviaturas:

DHQD-CLB	4-clorobenzoato de hidroquinidina
DHQ-CLB	4-clorobenzoato de hidroquinina
DHQD-MEQ	4-metil-2-quinolil éter de hidroquinidina
DHQ-MEQ	4-metil-2-quinolil éter de hidroquinina
DHQD-PHN	9-O-(9'-fenantril) éter de hidroquinidina
DHQ-PHN	9-O-(9'-fenantril) éter de hidroquinina
(DHQD) ₂ PYP	2,5-difenil-4,6-pirimidindiil diéter de hidroquinidina
(DHQ) ₂ PYP	2,5-difenil-4,6-pirimidindiil diéter de hidroquinina
(DHQD) ₂ PHAL	1,4-ftalazindiil diéter de hidroquinidina
(DHQ) ₂ PHAL	1,4-ftalazindiil diéter de hidroquinina
(DHQD) ₂ AQN	antraquinon-1,4-diil diéter de hidroquinidina
(DHQ) ₂ AQN	antraquinon-1,4-diil diéter de hidroquinina

5 Aminas preferidas son DHQ, tal como (DHQ)₂AQN, y DHQD, tal como (DHQD)₂AQN. Para las condiciones de reacción, se hace referencia de nuevo a Tian, S.-K. *et al.* Específicamente, el catalizador de amina quiral se emplea normalmente en una cantidad por debajo una cantidad equimolar, preferiblemente por debajo del 50% en moles, tal como del 5 al 40% en moles, más preferiblemente del 10 al 35% en moles, lo más preferiblemente del 30% en moles.

10 El alcohol R6OH es un alcohol adecuado para esterificación en un compuesto de fórmula VIII e hidrólisis en presencia de una amida, tal como alquilo o alquenilo sustituido o no sustituido, preferiblemente alquilo C₁-C₄, por lo cual alquilo sustituido se selecciona preferiblemente de halo, arilo o alquilo sustituido, en particular fluoro o fenilo. Los ejemplos de alquilo sustituido incluyen trifluorometilo, difluorometilo, difluoroetilo, fluorometilo, fluoroetilo o bencilo. Lo más preferiblemente, R6OH es metanol.

15 Los disolventes de reacción pueden elegirse tal como se describe más adelante, en particular se prefieren disolventes etéreos tales como dietil éter o tetrahidrofurano (THF) o mezclas de éstos tales como dietil éter:THF (4:1) o (3:1). La temperatura de reacción puede elegirse de modo que lleve la reacción a su finalización de manera eficaz mientras que al mismo tiempo suprime la formación de productos secundarios no deseados tanto como sea posible. Temperaturas de reacción típicas son de -100 a 20°C, tal como de -80 a 10°C, preferiblemente de -40 a 0°C.

La separación de los productos VIII'a o VIII'b puede conseguirse mediante técnicas de recristalización adecuadas conocidas en la técnica. Por ejemplo, se hace referencia a los métodos de recristalización empleados en Park, J.-S.; Yeom, C.-E.; Choi, S.H.; Ahn, Y.S.; Ro, S.; Jeom, Y.H.; Shin, D.-K.; Kim, B.M. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 1611-1614 y la referencia citada en el mismo. Por tanto, pueden emplearse aminas quirales tales como α -feniletilamina.

5 La hidrólisis y desprotección del éster puede efectuarse según métodos ampliamente conocidos en la técnica, por ejemplo tal como se describe en libros de referencia tales como Richard C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations", segunda edición, Wiley-VCH Verlag GmbH, 2000 o en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, Wiley, Nueva York 1999; véase también la referencia hecha más adelante con respecto a métodos de protección y desprotección.

10 La presente invención incluye todos los compuestos marcados de manera isotópica farmacéuticamente aceptables de fórmula (III) en la que uno o más átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico encontrado habitualmente en la naturaleza.

15 Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención comprenden isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tal como ^{36}Cl , flúor, tal como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tal como ^{32}P , y azufre, tal como ^{35}S .

20 La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos, y por tanto puede preferirse en algunas circunstancias.

Los compuestos marcados de manera isotópica de fórmula (III) pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en las secciones de Ejemplos y Preparaciones adjuntas usando un reactivo marcado de manera isotópica apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

25 Materiales de partida

En la posterior descripción de materiales de partida (incluyendo este término también productos intermedios) y su síntesis, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8 y PG tienen los significados facilitados anteriormente o en los ejemplos para los respectivos materiales de partida o productos intermedios, si no se indica lo contrario directamente o por el contexto. Si no se menciona específicamente, pueden introducirse y eliminarse grupos protectores en etapas apropiadas con el fin de evitar grupos funcionales, cuya reacción no se desea en la etapa o etapas de reacción correspondiente(s), empleando grupos protectores, métodos para su introducción y su eliminación que son tal como se describe anteriormente o más adelante. El experto en la técnica podrá decidir fácilmente si son útiles o se requieren grupos protectores, y en tal caso cuáles.

35 Cuando para cualquiera de los materiales de partida están presentes isómeros (por ejemplo diastereómeros, enantiómeros), pueden separarse según procedimientos convencionales en fases apropiadas. Otros materiales de partida se conocen en la técnica, están disponibles comercialmente y/o pueden encontrarse en o derivarse de manera análoga de los ejemplos.

Condiciones de procedimiento generales

40 Lo siguiente es aplicable en general (cuando sea posible) a todos los procedimientos mencionados anteriormente en el presente documento y a continuación en el presente documento, aunque se prefieren las condiciones de reacción mencionadas de manera específica anteriormente o más adelante:

En cualquiera de las reacciones mencionadas anteriormente en el presente documento y a continuación en el presente documento, pueden usarse grupos protectores en caso apropiado o deseado, incluso si esto no se menciona específicamente, para proteger grupos funcionales que no se pretende que tomen parte en una reacción dada, y pueden introducirse y/o eliminarse en fases apropiadas o deseadas. Por tanto, las reacciones que comprenden el uso de grupos protectores están incluidas como posibles siempre que se describan reacciones sin mención específica de protección y/o desprotección en esta memoria descriptiva.

50 Dentro del alcance de esta divulgación, sólo un grupo que puede eliminarse fácilmente que no es un constituyente del producto final deseado particular de fórmula (III) se denomina "grupo protector" o PG, a menos que el contexto indique lo contrario. La protección de grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los propios grupos protectores y las reacciones apropiadas para su introducción y eliminación se describen por ejemplo en trabajos de referencia convencionales, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press,

Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de química orgánica), Houben Weil, 4ª edición, volumen 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Aminoácidos, péptidos, proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basel 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Química de hidratos de carbono: monosacáridos y derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que pueden eliminarse fácilmente (es decir sin la aparición de reacciones secundarias no deseadas) por ejemplo mediante solvolisis, reducción, fotólisis o alternativamente en condiciones fisiológicas (por ejemplo mediante escisión enzimática).

Ejemplos del grupo protector o PG, en particular para nitrógeno tal como el nitrógeno de piperidina de los compuestos descritos en el presente documento son grupos alcoxycarbonilo, sulfonilo y acilo. Los grupos protectores preferidos comprenden, por ejemplo, (i) alquilo C₁-C₂ que está mono-, di- o trisustituido con fenilo, tal como bencilo, (o) benzhidrido o tritilo, en los que el anillo de fenilo no está sustituido o está sustituido con uno o más, por ejemplo dos o tres, residuos, por ejemplo los seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, halógeno, nitro, ciano y CF₃; fenil-alcoxi C₁-C₂-carbonilo; y alilo o cinamilo. Se prefieren especialmente alcoxi (por ejemplo C₁-C₇)-carbonilo inferior, tal como terc-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo; benciloxycarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc), benciloximetilo (BOM), pivaloil-oxi-metilo (POM), tricloroetoxycarbonilo (Troc), 1-adamantiloxycarbonilo (Adoc), pero también pueden ser bencilo, cumilo, benzhidrido, tritilo, alilo, alloc (aliloxycarbonilo). El grupo protector también puede ser sililo, como trialkilsililo, especialmente trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, trimetilsililetoximetilo (SEM), y también puede ser sulfonilo sustituido o sulfenilo sustituido. El más preferido es alcoxi (por ejemplo C₁-C₇)-carbonilo inferior, tal como terc-butoxicarbonilo. El grupo protector también puede ser un grupo sulfonilo, preferiblemente un grupo arilsulfonilo tal como un grupo fenilsulfonilo sustituido o no sustituido. En este caso, fenilo, si está sustituido, puede estar mono-, di- o trisustituido, preferiblemente mono- o disustituido con un sustituyente adecuado tal como alquilo C₁-C₇, alcoxilo C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, halo-alcoxilo C₁-C₇, halo, hidroxilo, nitro, ciano, más preferiblemente nitro o metilo. Ejemplos particularmente preferidos del grupo protector sulfonilo son 2,4-dinitrofenilsulfonilo, 4-nitrofenilsulfonilo, 2-nitrofenilsulfonilo y 4-metilfenilsulfonilo.

Todas las etapas de procedimiento mencionadas anteriormente pueden llevarse a cabo en condiciones de reacción que se conocen *per se*, preferiblemente aquéllas mencionadas específicamente, en ausencia o, habitualmente, en presencia de disolventes o diluyentes, preferiblemente disolventes o diluyentes que son inertes frente a los reactivos usados y los disuelven, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralización, por ejemplo intercambiadores de iones, tales como intercambiadores de cationes, por ejemplo en la forma H⁺, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactantes a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en un intervalo de temperatura de desde aproximadamente -100°C hasta aproximadamente 190°C, preferiblemente desde aproximadamente -80°C hasta aproximadamente 150°C, por ejemplo a desde -80 hasta -60°C, a temperatura ambiente, a desde -20 hasta 40°C o a temperatura de reflujo, a presión atmosférica o en un recipiente cerrado, en caso apropiado a presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o de nitrógeno.

Los disolventes de los cuales pueden seleccionarse aquellos disolventes que son adecuados para cualquier reacción particular incluyen aquéllos mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo dietil éter, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- o 2-propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, por ejemplo como cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácido, tales como dimetilformamida o dimetilacetamida, bases, tales como bases nitrogenadas heterocíclicas, por ejemplo piridina o N-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos de ácido carboxílico, tales como anhídridos de ácido alcanoico inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, o mezclas de éstos, por ejemplo disoluciones acuosas, a menos que se indique lo contrario en la descripción de los procedimientos. Tales mezclas de disolventes también pueden usarse en el tratamiento final, por ejemplo mediante cromatografía o reparto.

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

fórmula (III) mencionados como preferidos en el presente documento.

Uso farmacéutico, preparaciones farmacéuticas y métodos

Tal como se describió anteriormente, los compuestos de fórmula (III) son inhibidores de la actividad de renina y, por tanto, pueden ser útiles para el tratamiento de hipertensión, aterosclerosis, síndrome coronario inestable, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca, cardiomiopatía posinfarto, síndrome coronario inestable, disfunción diastólica, enfermedad renal crónica, fibrosis hepática, complicaciones que resultan de diabetes, tales como nefropatía, vasculopatía y neuropatía, enfermedades de los vasos coronarios, reestenosis tras angioplastia, presión intraocular elevada, glaucoma, crecimiento vascular anómalo y/o hiperaldosteronismo, y/o deterioro cognitivo adicional, Alzheimer, demencia, estados de ansiedad y trastornos cognitivos, y similares. Se prefiere especialmente la hipertensión, al menos como componente de la enfermedad que va a tratarse, lo que significa que pueden tratarse (profiláctica y/o terapéuticamente) la hipertensión sola o en combinación con una o más de otras enfermedades (especialmente las mencionadas).

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto farmacológicamente activo de fórmula (III), solo o en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas según la presente invención son aquéllas adecuadas para la administración enteral, tal como oral o rectal, transdérmica y parenteral a mamíferos, incluyen el hombre, para inhibir la actividad de renina, y para el tratamiento de estados asociados con actividad de renina (especialmente inapropiada). Tales estados incluyen hipertensión, aterosclerosis, síndrome coronario inestable, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca, cardiomiopatía posinfarto, síndrome coronario inestable, disfunción diastólica, enfermedad renal crónica, fibrosis hepática, complicaciones que resultan de diabetes, tales como nefropatía, vasculopatía y neuropatía, enfermedades de los vasos coronarios, reestenosis tras angioplastia, presión intraocular elevada, glaucoma, crecimiento vascular anómalo y/o hiperaldosteronismo, y/o deterioro cognitivo adicional, Alzheimer, demencia, estados de ansiedad y trastornos cognitivos y similares. Se prefiere especialmente una enfermedad que comprende hipertensión, más especialmente la propia hipertensión, en la que el tratamiento con una composición farmacéutica o el uso de un compuesto de fórmula (III) para su síntesis es útil desde el punto de vista profiláctico y/o (preferiblemente) terapéutico.

Por tanto, los compuestos farmacológicamente activos de fórmula (III) pueden emplearse en la fabricación de composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de los mismos juntos o en mezcla con excipientes o portadores adecuados para su aplicación o bien enteral o bien parenteral. Se prefieren comprimidos y cápsulas de gelatina que comprenden el principio activo junto con:

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

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

c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de aluminio y magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona; si se desea

d) disgregantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, aromas y edulcorantes.

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

Dichas composiciones pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de la disolución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan según métodos de mezclado, granulación o recubrimiento convencionales, respectivamente, y contienen aproximadamente el 0,1-75%, de manera preferible aproximadamente el 1-50%, del principio activo.

Las formulaciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención con portador. Los portadores ventajosos incluyen disolventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped. De manera característica, los dispositivos transdérmicos están en forma de un vendaje que comprende un elemento de refuerzo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera que controla la velocidad para entregar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada a lo largo de un periodo de

tiempo prolongado, y medios para sujetar el dispositivo a la piel.

Por consiguiente, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas tal como se describió anteriormente para el tratamiento de estados mediados por la actividad de renina, preferiblemente, hipertensión, aterosclerosis, síndrome coronario inestable, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca, cardiomiopatía posinfarto, síndrome coronario inestable, disfunción diastólica, enfermedad renal crónica, fibrosis hepática, complicaciones que resultan de diabetes, tales como nefropatía, vasculopatía y neuropatía, enfermedades de los vasos coronarios, reestenosis tras angioplastia, presión intraocular elevada, glaucoma, crecimiento vascular anómalo y/o hiperalдостерonismo, y/o deterioro cognitivo adicional, Alzheimer, demencia, estados de ansiedad y trastornos cognitivos, así como métodos de uso.

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

15 a) agentes antidiabéticos tales como insulina, derivados insulina y miméticos; secretagogos de insulina tales como las sulfonilureas, por ejemplo, glipizida, gliburida y Amaryl; ligandos de receptor de sulfonilurea insulínotropicos tales como meglitinidas, por ejemplo, nateglinida y repaglinida; ligandos de receptor activado por proliferador de peroxisomas (PPAR); inhibidores de proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1 B) tales como PTP-112; inhibidores de GSK3 (glucógeno sintasa cinasa-3) tales como SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 y NN-57-05445; ligandos de RXR tales como GW-0791 y AGN-194204; inhibidores de cotransportador de glucosa dependiente de sodio tales como T-1095; inhibidores de glucógeno fosforilasa A tales como BAY R3401; biguanidas tales como metformina; inhibidores de alfa-glucosidasa tales como acarbosa; GLP-1 (péptido-1 similar a glucagón), análogos de GLP-1 tales como miméticos de GLP-1 y exendina-4; e inhibidores de DPPIV (dipeptidilo peptidasa IV) tales como LAF237;

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

c) agentes antiobesidad tales como orlistat; y

30 d) agentes antihipertensores, por ejemplo, diuréticos del asa tales como ácido etacrínico, furosemida y torsemida; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perinodopril, quinapril, ramipril y trandolapril; inhibidores de la bomba de membrana de Na-K-ATPasa tales como digoxina; inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de ACE/NEP tales como omapatrilat, sampatrilat y fasidotril; antagonistas de angiotensina II tales como candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, telmisartán y valsartán, en particular valsartán; bloqueadores del receptor β -adrenérgico tales como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol y timolol; agentes inotrópicos tales como digoxina, dobutamina y milrinona; bloqueadores de los canales de calcio tales como amlodipino, bepridilo, diltiazem, felodipino, nifedipino, nimodipino, nifedipino, nisoldipino y verapamilo; antagonistas del receptor de aldosterona; e inhibidores de la aldosterona sintasa.

40 Otros compuestos antidiabéticos específicos se describen por Patel Mona en Expert Opin Investig Drugs, 2003, 12(4), 623-633, en las figuras 1 a 7. Un compuesto de fórmula (III) puede administrarse o bien simultáneamente, o bien antes o bien después del otro principio activo, ya sea por separado mediante la misma vía de administración o una diferente o juntos en la misma formulación farmacéutica.

45 La estructura de los agentes terapéuticos identificados mediante códigos numéricos, nombres genéricos o comerciales pueden tomarse de la edición actual del compendio clásico "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo IMS World Publications).

Por consiguiente, la presente invención proporciona productos o composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (III) solo o en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente terapéutico, seleccionado preferiblemente de antidiabéticos, agentes hipolipidémicos, agentes antiobesidad y agentes antihipertensores, lo más preferiblemente de antidiabéticos, agentes antihipertensores y agentes hipolipidémicos tal como se describió anteriormente.

La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas tal como se describió anteriormente para su uso como medicamento.

La presente invención se refiere además al uso de composiciones farmacéuticas o combinaciones tal como se

- describió anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de estados mediados por actividad de renina (especialmente inapropiada), preferiblemente, hipertensión, aterosclerosis, síndrome coronario inestable, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca, cardiomiopatía posinfarto, síndrome coronario inestable, disfunción diastólica, enfermedad renal crónica, fibrosis hepática, complicaciones que resultan de diabetes, tales como nefropatía, vasculopatía y neuropatía, enfermedades de los vasos coronarios, reestenosis tras angioplastia, presión intraocular elevada, glaucoma, crecimiento vascular anómalo y/o hiperaldosteronismo, y/o deterioro cognitivo adicional, Alzheimer, demencia, estados de ansiedad y trastornos cognitivos, y similares.
- 5 Por tanto, la presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (III) para su uso como medicamento, al uso de un compuesto de fórmula (III) para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de estados mediados por actividad de renina (especialmente inapropiada), y a una composición farmacéutica para su uso en estados mediados por actividad de renina (especialmente inapropiada) que comprende un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un diluyente o material portador farmacéuticamente aceptable.
- 10 La presente invención proporciona además un método para la prevención y/o el tratamiento de estados mediados por actividad de renina (especialmente inapropiada), que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (III) a un animal de sangre caliente, especialmente un ser humano, que necesita tal tratamiento.
- 15 Una dosificación unitaria para un mamífero de aproximadamente 50-70 kg puede contener entre aproximadamente 1 mg y 1000 mg, ventajosamente entre aproximadamente 5-600 mg del principio activo. La dosificación terapéuticamente eficaz de compuesto activo depende de la especie de animal de sangre caliente (especialmente mamífero, más especialmente ser humano), el peso corporal, la edad y el estado individual, de la forma de administración y del compuesto implicado.
- 20 Según lo anterior, la presente invención proporciona también un producto farmacéutico que comprende una combinación terapéutica, por ejemplo, un kit, kit de partes, por ejemplo, para su uso en cualquier método según se define en el presente documento, que comprende un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarse de manera concomitante o en secuencia con al menos una composición farmacéutica que comprende al menos otro agente terapéutico, seleccionado preferiblemente de agentes antidiabéticos, agentes hipolipídemicos, agentes antiobesidad o agentes antihipertensores. El kit puede comprender instrucciones para su administración.
- 25 De manera similar, la presente invención proporciona un kit de partes que comprende: (i) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (III) según la invención; y (ii) una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado de un antidiabético, un agente hipolipídémico, un agente antiobesidad, un agente antihipertensor, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma de dos unidades separadas de los componentes (i) a (ii).
- 30 Del mismo modo, la presente invención proporciona un método según se definió anteriormente que comprende la coadministración, por ejemplo, de manera concomitante o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos una segunda sustancia farmacológica, siendo dicha segunda sustancia farmacológica preferiblemente un antidiabético, un agente hipolipídémico, un agente antiobesidad o un agente antihipertensor, por ejemplo, tal como se indicó anteriormente.
- 35 Preferiblemente, un compuesto de la invención se administra a un mamífero que lo necesita.
- Preferiblemente, un compuesto de la invención se usa para el tratamiento de una enfermedad que responde a una modulación de actividad de renina (especialmente inapropiada), especialmente una o más de las enfermedades específicas mencionadas anteriormente.
- 40 Finalmente, la presente invención proporciona un método o uso que comprende administrar un compuesto de fórmula (III) en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antidiabético, un agente hipolipídémico, un agente antiobesidad o un agente antihipertensor.
- En última instancia, la presente invención proporciona un método o uso que comprende administrar un compuesto de fórmula (III) en forma de una composición farmacéutica tal como se describe en el presente documento.
- 50 Las propiedades citadas anteriormente pueden demostrarse en pruebas *in vitro* e *in vivo* usando ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, conejos, perros, monos u órganos, tejidos y preparaciones aislados de los mismos. Dichos compuestos pueden aplicarse *in vitro* en forma de disoluciones, por ejemplo, preferiblemente disoluciones acuosas, e *in vivo* ya sea por vía enteral, por vía parenteral, ventajosamente por vía intravenosa, por

ejemplo, como suspensión o en disolución acuosa. El nivel de concentración *in vitro* puede oscilar entre concentraciones aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-10} molar. Una cantidad terapéuticamente eficaz *in vivo* puede oscilar dependiendo de la vía de administración, entre aproximadamente 0,001 y 500 mg/kg, preferiblemente entre aproximadamente 0,1 y 100 mg/kg.

- 5 Tal como se describió anteriormente, los compuestos de la presente invención tienen propiedades de inhibición enzimática. En particular, inhiben la acción de la enzima renina natural. La renina pasa de los riñones a la sangre donde efectúa la escisión de angiotensinógeno, liberando el decapeptido angiotensina I que entonces se escinde en los pulmones, los riñones y otros órganos formando el octapéptido angiotensina II. El octapéptido aumenta la tensión arterial tanto directamente mediante vasoconstricción arterial como indirectamente liberando de las glándulas suprarrenales la hormona de retención de ión sodio aldosterona, acompañado por un aumento en el volumen de fluido extracelular, aumento que puede atribuirse a la acción de la angiotensina II. Los inhibidores de la actividad enzimática de la renina conducen a una reducción de la formación de angiotensina I, y en consecuencia se produce una menor cantidad de angiotensina II. La concentración reducida de esa hormona peptídica activa es una causa directa del efecto hipotensor de los inhibidores de renina.
- 10
- 15 La acción de los inhibidores de renina puede demostrarse entre otros experimentalmente por medio de pruebas *in vitro*, midiéndose la reducción de la formación de angiotensina I en diversos sistemas (plasma humano, renina humana purificada junto con sustrato de renina sintético o natural).

Entre otros, pueden usarse las siguientes pruebas *in vitro*:

- 1) Se incuba renina humana recombinante (expresada en células de ovario de hámster chino y purificada usando métodos convencionales) a una concentración de 7,5 nM con compuesto de prueba a diversas concentraciones durante 1 h a TA en tampón Tris-HCl 0,1 M, pH 7,4, que contiene NaCl 0,05 M, EDTA 0,5 mM y CHAPS al 0,05%. Se añade sustrato peptídico sintético Arg-Glu(EDANS)-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Thr-Lys(DABCYL)-Arg9 hasta una concentración final de 2 μ M y se registra el aumento de fluorescencia a una longitud de onda de excitación de 350 nm y a una longitud de onda de emisión de 500 nm en un espectrofluorímetro de microplacas. Se calculan los valores de CI₅₀ a partir del porcentaje de inhibición de la actividad de renina en función de la concentración de compuesto de prueba (ensayo de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia, FRET). Los compuestos de fórmula (III), en este ensayo, pueden mostrar preferiblemente valores de CI₅₀ en el intervalo de desde 1 nM hasta 20 μ M).
- 2) Alternativamente, se incuba renina humana recombinante (expresada en células de ovario de hámster chino y purificada usando métodos convencionales) a una concentración de 0,5 nM con compuesto de prueba a diversas concentraciones durante 2 h a 37°C en tampón Tris-HCl 0,1 M, pH 7,4, que contiene NaCl 0,05 M, EDTA 0,5 mM y CHAPS al 0,05%. Se añade sustrato peptídico sintético Arg-Glu(EDANS)-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Thr-Lys(DABCYL)-Arg9 hasta una concentración final de 4 μ M y se registra el aumento de fluorescencia a una longitud de onda de excitación de 340 nm y a una longitud de onda de emisión de 485 nm en un espectrofluorímetro de microplacas. Se calculan los valores de CI₅₀ a partir del porcentaje de inhibición de la actividad de renina en función de la concentración de compuesto de prueba (ensayo de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia, FRET). Los compuestos de fórmula (III), en este ensayo, pueden mostrar preferiblemente valores de CI₅₀ en el intervalo de desde 1 nM hasta 20 μ M).
- 3) En otro ensayo, se incuba plasma humano con adiciones conocidas de renina humana recombinante (expresada en células de ovario de hámster chino y purificada usando métodos convencionales) a una concentración de 0,8 nM con compuesto de prueba a diversas concentraciones durante 2 h a 37°C en Tris/HCl 0,1 M pH 7,4 que contiene NaCl 0,05 M, EDTA 0,5 mM y CHAPS al 0,025% (p/v). Se añade sustrato peptídico sintético Ac-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Asn-Lys-[DY-505-X5] hasta una concentración final de 2,5 μ M. Se detiene la reacción enzimática añadiendo un exceso de un inhibidor bloqueante. Se separa el producto de la reacción mediante electroforesis capilar y se cuantifica mediante medición espectrofotométrica a una longitud de onda de 505 nm. Se calculan los valores de CI₅₀ a partir del porcentaje de inhibición de la actividad de renina en función de la concentración de compuesto de prueba. Los compuestos de fórmula (III), en este ensayo, pueden mostrar preferiblemente valores de CI₅₀ en el intervalo de desde 1 nM hasta 20 μ M).
- 4) En otro ensayo, se incuba renina humana recombinante (expresada en células de ovario de hámster chino y purificada usando métodos convencionales) a una concentración de 0,8 nM con compuesto de prueba a diversas concentraciones durante 2 h a 37°C en Tris/HCl 0,1 M pH 7,4 que contiene NaCl 0,05 M, EDTA 0,5 mM y CHAPS al 0,025% (p/v). Se añade sustrato peptídico sintético Ac-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Asn-Lys-[DY-505-X5] hasta una concentración final de 2,5 μ M. Se detiene la reacción enzimática añadiendo un exceso de un inhibidor bloqueante. Se separa el producto de la reacción mediante electroforesis capilar y se cuantifica mediante medición espectrofotométrica a una longitud de onda de 505 nm. Se calculan los valores de CI₅₀ a partir del porcentaje de inhibición de la actividad de renina en función de la concentración de compuesto de prueba. Los compuestos de fórmula (III), en este ensayo, muestran preferiblemente valores de CI₅₀ en el intervalo de desde 1 nM hasta 20 μ M.

En animales deficientes en sal, los inhibidores de renina provocan una reducción de la tensión arterial. La renina humana puede diferir de la renina de otras especies. Con el fin de someter a prueba inhibidores de renina humana, pueden usarse primates, por ejemplo, titíes (*Callithrix jacchus*), porque la renina humana y la renina de primates son sustancialmente homólogas en la región enzimáticamente activa. Entre otros, pueden usarse las siguientes pruebas *in vivo*:

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

Se ha encontrado que los nuevos compuestos, además de ser potentes inhibidores de renina, también muestran una biodisponibilidad mejorada. La biodisponibilidad es preferiblemente igual o superior al 20%, más preferiblemente igual o superior al 30%. La biodisponibilidad puede determinarse tal como sigue.

Se investigan los perfiles farmacocinéticos en ratas Sprague-Dawley macho en las que se implantan catéteres en la vena yugular. Se administran los compuestos por vía oral en disolución acuosa de metilcelulosa al 0,5% o por vía intravenosa en *N*-metilpirrolidinona-PEG200 (10:90, v/v). Dosis típicas son 6 mg/kg por vía oral y 2 mg/kg por vía i.v., respectivamente. Se toman en serie muestras de sangre a través de los catéteres venosos en tubos heparinizados en diversos puntos de tiempo hasta 32 h tras la dosis y se separa el plasma mediante centrifugación. Las concentraciones plasmáticas de los compuestos descritos en esta invención se miden mediante cromatografía de líquidos-espectrometría de masas en tándem tras extracción con acetonitrilo.

Los parámetros farmacocinéticos se calculan usando un método no compartimental.

Abreviaturas

Boc	terc-butoxicarbonilo
BopCl	cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico
CAN	nitrato de amonio y cerio (IV)
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDCI.HCl	clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida
Et	etilo
EtOAc	acetato de etilo
h	hora(s)
HOAT	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
ml	mililitro
Me	metilo
EM	espectrometría de masas
NMP	N-metilpirrolidinona
Ph	fenilo
i-Pr	isopropilo
TA	temperatura ambiente

TcBocCl	cloroformiato de 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletilo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
CCF	cromatografía en capa fina
t_R	tiempo de retención

Se miden las temperaturas en grados Celsius. A menos que se indique lo contrario, las reacciones tienen lugar a TA. A menos que se indique lo contrario, las reacciones de hidrogenación en presencia de H_2 tienen lugar a presión atmosférica. La irradiación con microondas se realiza usando una máquina "Biotage Initiator 60".

Condición de HPLC-A:

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

Velocidad de flujo: 2,0 ml/min

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

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

Detección: UV a 215 nm

- 10 Condición de HPLC-B:

Columna: ACQUITY UPLC™ BEH C_{18} 1,7 μm , 50 x 2,1 mm.

Velocidad de flujo: 0,5 ml/min

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

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

Detección: UV a 215 nm

Condición de HPLC-C:

Columna: ACQUITY UPLC™ BEH C_{18} 1,7 μm , 50 x 2,1 mm.

Velocidad de flujo: 0,5 ml/min

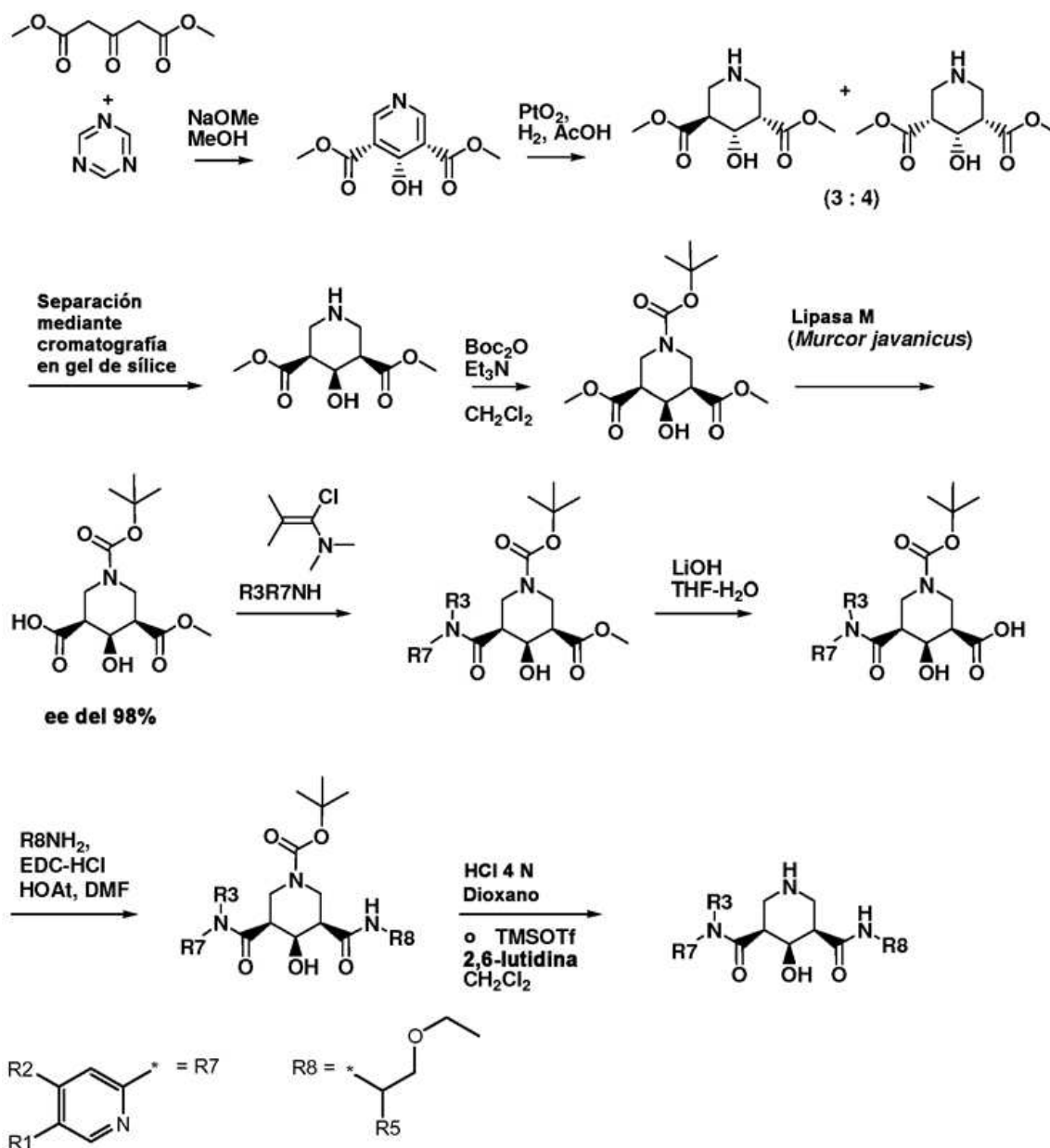
- 20 Fase móvil: A) TFA/agua (0,1/100, v/v), B) TFA/acetonitrilo (0,1/100, v/v)

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

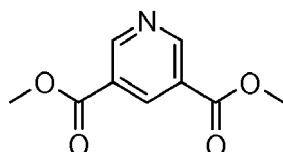
Detección: UV a 215 nm

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

A continuación se describen en detalle métodos para preparar compuestos de fórmula (III). Debe indicarse que la breve descripción en cada una de las flechas para cada conversión se ha añadido sólo con fines ilustrativos y no debe interpretarse como limitativa con respecto a la secuencia o cada etapa individual.

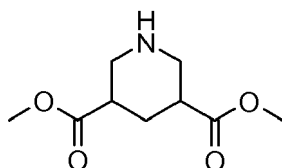


A: Éster dimetilico del ácido piridin-3,5-dicarboxílico



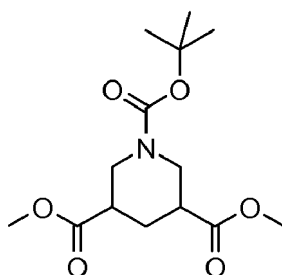
- 5 Se calientan ácido 3,5-piridinodicarboxílico (1,5 g, 63 mmol) y H_2SO_4 conc. (0,9 ml) en MeOH (15 ml) en un horno microondas a 120°C durante 2 h. Se evapora el disolvente para dar un residuo que se reparte entre acetato de etilo y NaHCO_3 ac. sat. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora para dar un sólido de color amarillo claro. EM (CL-EM): 196 $[\text{M}+\text{H}]^+$. CCF, Rf (acetato de etilo/hexano 1:1) = 0,56.

B: Éster dimetilico del ácido piperidin-3,5-dicarboxílico



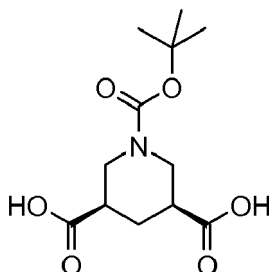
Se agitan éster dimetílico del ácido piridin-3,5-dicarboxílico (5,3 g, 27 mmol) y Rh/PtO₂ (0,5 g) en MeOH (200 ml) bajo hidrógeno durante la noche. Se filtra la mezcla resultante y se evaporan los disolventes para dar un aceite marrón. EM (CL-EM): 202 [M+H]⁺.

5 C: Éster 3,5-dimetílico y éster 1-terc-butílico del ácido piperidin-1,3,5-tricarboxílico



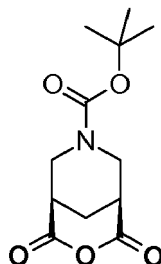
10 Se trata una disolución de éster dimetílico del ácido piperidin-3,5-dicarboxílico (5,4 g, 26,8 mmol) en CH₂Cl₂ (55 ml) con Boc₂O (6,4 g, 29,5 mmol) y se agita la reacción a ta durante la noche. Se extingue la reacción con HCl ac. 0,1 N y se lava la fase orgánica con HCl ac. 0,1 N. Se extraen las fases acuosas combinadas 2 veces con CH₂Cl₂/MeOH (9/1) antes de que las fases orgánicas combinadas se sequen sobre Na₂SO₄, se filtren y se evaporen. Se purifica el residuo resultante mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH 95:5) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. EM (CL-EM): 302 [M+H]⁺. CCF, R_f (CH₂Cl₂/MeOH 95:5) = 0,5.

D: Éster 1-terc-butílico del ácido piperidin-1,3,5-tricarboxílico



15 A una disolución de éster 3,5-dimetílico y éster 1-terc-butílico del ácido piperidin-1,3,5-tricarboxílico (6,8 g, 22,5 mmol) en MeOH/agua (4:1, 120 ml) se le añade K₂CO₃ (9,4 g, 68 mmol). Se agita la mezcla de reacción a reflujo durante la noche. Se evapora el MeOH y se extrae el residuo con diclorometano y HCl ac. 1 N. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora para dar un sólido de color amarillo claro. EM (CL-EM): 274 [M+H]⁺.

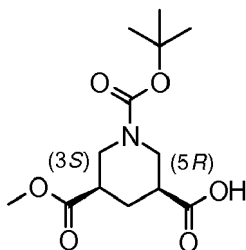
20 E: Éster terc-butílico del ácido 2,4-dioxo-3-oxa-7-aza-biciclo[3.3.1]nonano-7-carboxílico



Se calienta a reflujo durante 2 h una suspensión de éster 1-terc-butílico del ácido piperidin-1,3,5-tricarboxílico (1 g, 3,6 mmol) en anhídrido acético (20 ml). Se evapora la mezcla de reacción tres veces con tolueno antes de que se

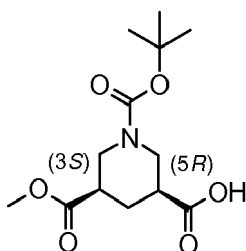
seque a alto vacío a *ta* durante la noche para dar un sólido amarillo. EM (CL-EM): 278 [M+Na]⁺.

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



- 5 A una disolución de (3S, 5R)-material de partida-F (ee del 67%) (47 g, 162 mmol) en EtOH caliente (162 ml) se le añade (S)-(-)-1-feniletilamina (20,6 ml, 162 mmol) a 80°C. Se enfría la disolución hasta t.a. y se permite que repose durante la noche, lo que da como resultado la precipitación de una sal. Se recoge la sal mediante filtración. Tras repetir el mismo procedimiento de recristalización en EtOH tres veces, se disuelve la sal resultante en agua, se acidifica con HCl 5 N y 1 N, y se extrae con AcOEt. Se lavan las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secan sobre MgSO₄. La concentración a presión reducida da (3S, 5R)-material de partida-F: cristal incoloro; ES-EM:
- 10 M+H = 288; *b*t_{Ret} = 2,67 min. HPLC quiral (columna: CHIRALPAH AD-H (0,46 cmX25 cm), eluyente: hexano/*i*-PrOH/TFA al 0,1% = 95/5, velocidad de flujo: 0,5 ml/min, detección: UV 210 nm, temperatura: *ta*) *t*_R = 37 min.

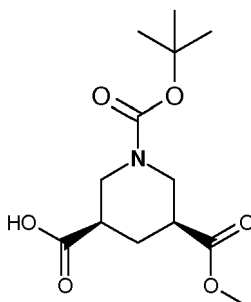
(3S, 5R)-Material de partida-F (ee del 98%)



- 15 A la disolución de material de partida-E (401,5 mg, 1,57 mmol) y (DHQD)₂AQN disponible comercialmente (423,6 mg, 0,47 mmol, pureza del 95%)^a en Et₂O (60 ml) y THF (20 ml) bajo N₂ se le añade MeOH (0,64 ml, 15,67 mmol) a -40°C. Tras agitar a esa temperatura durante 24 h, se añade ácido cítrico ac. sat. Se extrae la mezcla de reacción con EA. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se somete a cromatografía sobre sílice para dar (3S, 5R)-material de partida-F en un ee del 98% como un material amorfo blanco. ES-EM:
- 20 M+H-tBu = 232; HPLC: *c*t_{Ret} = 2,73 min. HPLC quiral (columna: CHIRALPAH AD-H (0,46 cmX25 cm), eluyente: hexano/*i*-PrOH = 95/5, velocidad de flujo: 0,5 ml/min, detección: UV 210 nm, temperatura: *ta*) *t*_R = 33,25 min.

(3R, 5S)-material de partida-F, 35,56 min para (3S, 5R)-material de partida-F, ^a Chen, Y.; Tian, S-K.; Deng, Li. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122,9542-9543.

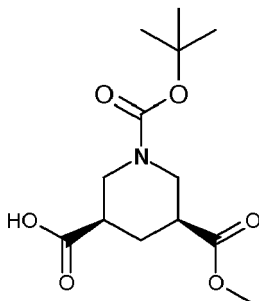
(3R, 5S)-Material de partida-F



- 25 A una disolución de (3R, 5S)-material de partida-F (ee del 72%) (4,2 g, 14,6 mmol) en EtOH caliente (20 ml) se le añade (R)-1-feniletilamina (1,79 g, 14,76 mmol) a 70°C. Se enfría la disolución hasta *ta* y se permite que repose durante 1 h, lo que da como resultado la precipitación de una sal. Se recoge la sal mediante filtración. Tras repetir el mismo procedimiento de recristalización tres veces, se disuelve la sal resultante en agua, se acidifica con HCl ac.

1 M y se extrae cinco veces con éter. Se lavan las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secan con MgSO_4 . La concentración a presión reducida da (3R, 5S)-material de partida-F: cristal incoloro; ES-EM: $M+H = 288$: $t_{\text{Ret}} = 2,67$ min. HPLC quiral: AD-H, i-PrOH al 5%/hexano, flujo 0,5 ml/min, 210 nm, $t_{\text{Ret}} = 33$ (principal), 36 (secundario).

(3R, 5S)-Material de partida-F (ee del 72%)

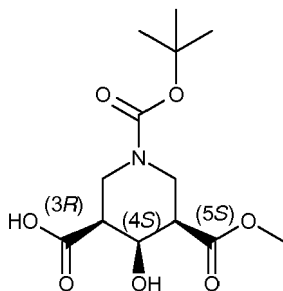


5

A una disolución de material de partida-E (200 mg, 0,78 mmol) en THF (10 ml) y éter (30 ml) se le añade $(\text{DHQ})_2\text{AQN}$ (67 mg, 0,08 mmol) y MeOH (0,32 ml) a 0°C bajo N_2 . Se agita la mezcla resultante durante 5 h a 0°C . Tras añadir HCl ac. 1 M, se extrae la mezcla con EtOAc. Se lavan las fases orgánicas con salmuera y se secan con MgSO_4 . La concentración a presión reducida y la cromatografía ultrarrápida en gel de sílice dan (3R, 5S)-material de partida-F: ES-EM: $M+H = 288$: $t_{\text{Ret}} = 2,67$ min. HPLC quiral: ee del 72%, AD-H, i-PrOH al 5%/hexano, flujo 0,5 ml/min, 210 nm, $t_{\text{Ret}} = 33$ (principal), 36 (secundario).

10

(3R,4S,5S)-Material de partida-G (éster 3-metílico del ácido (3R,4S,5S)-N-terc-butiloxycarbonil-4-hidroxi-piperidin-3,5-dicarboxílico)

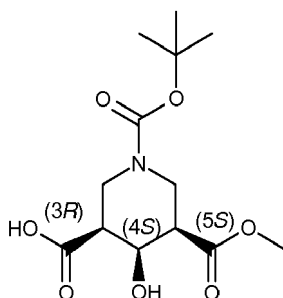


Se disuelve una mezcla de éster 3-metílico del ácido (3R,4S,5S) y (3S,4R,5R)-N-terc-butiloxycarbonil-4-hidroxi-piperidin-3,5-dicarboxílico (ee del 96%) (78 g, 0,26 mol) en MeOH (500 ml) y se añade (S)-(-)-1-feniletilamina (33 ml, 0,26 mol) a temperatura ambiente. Se agita la mezcla durante 30 min a temperatura ambiente y se concentra a presión reducida para proporcionar una sal como un producto amorfo incoloro. Se disuelve el residuo resultante en CH_3CN (1,3 l) a 70°C y se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 20 h. Se recoge una sal cristalina blanca mediante filtración, se lava con Et_2O . Tras repetir el mismo procedimiento de recristalización (disolución en CH_3CN y agitación a temperatura ambiente) dos o tres veces, se disuelve la sal resultante en agua, se acidifica hasta pH 3 con HCl 5 N y 1 N, y se extrae con AcOEt. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 . La concentración a presión reducida da (3R,4S,5S)-material de partida-G puro enantiomérico como un sólido blanco: ES-EM: $M+H = 304$: $t_{\text{Ret}} = 2,37$ min. HPLC quiral: ee >99,9%, AD-H, i-PrOH al 7,5%/hexano/TFA al 0,1%, flujo 0,75 ml/min, 210 nm, $t_{\text{Ret}} = 24$ min.

20

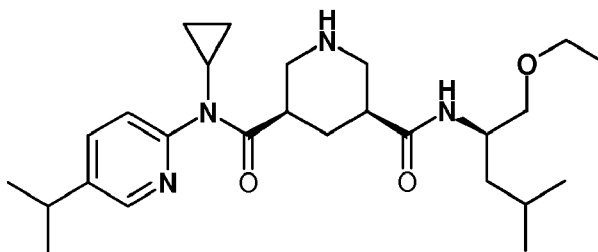
25

(3R,4S,5S)-Material de partida-G (ee del 96%)



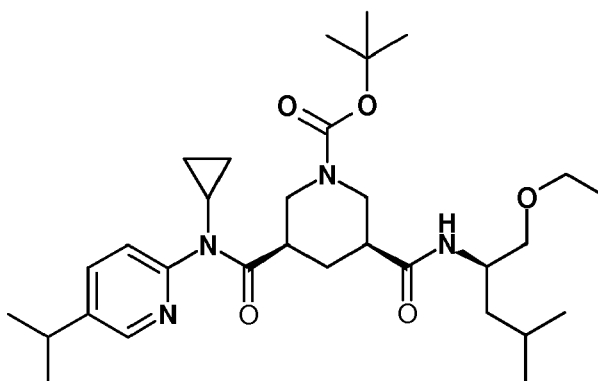
- 5 A una disolución de éster dimetílico del ácido (3,4-*cis*-4,5-*cis*)-*N*-*tert*-butiloxycarbonil-4-hidroxi-piperidin-3,5-dicarboxílico (18 g, Liang, X.; Lohse, A.; Bols, M. J. Org. Chem. 2000, 65, 7432.) en tampón fosfato (0,2 M, pH 7,5, 540 ml) se le añade lipasa M (*Mucor javanicus*) (5,4 g) a temperatura ambiente. Se agita la mezcla de reacción durante 6 días a 35°C y luego se acidifica hasta pH 3 con HCl 5 N y 1 N. Se extrae la mezcla con EtOAc, se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄. La concentración a presión reducida da (3*R*,4*S*,5*S*)-material de partida-G como un sólido blanco: ES-EM: M+H = 304: c_{Ret} = 2,37 min. HPLC quiral: ee del 95,8%, AD-H, i-PrOH al 7,5%/hexano/TFA al 0,1%, flujo 0,75 ml/min, 210 nm, t_{Ret} = 24 min (3*R*,4*S*,5*S*), 26 min (3*S*,4*R*,5*R*).

Ejemplo de referencia 1



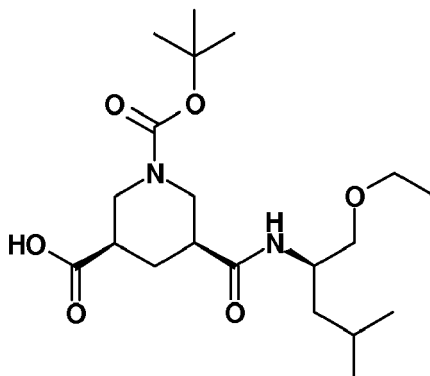
- 10 Se agita a temperatura ambiente una mezcla de producto intermedio 1.1 (70 mg, 0,125 mmol) en HCl 4 N en dioxano (2 ml). Tras agitar durante 1 h, se concentra la mezcla de reacción a vacío para dar el ejemplo 1: ES-EM: M+H = 459: c_{Ret} = 3,26 min.

Producto intermedio 1.1



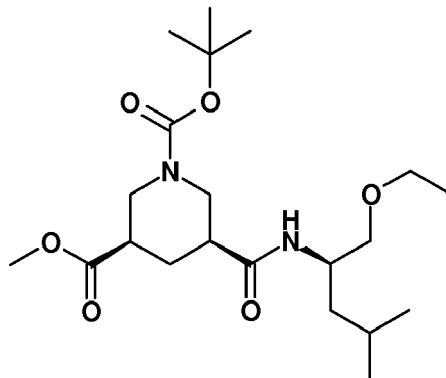
- 15 A una disolución de producto intermedio 1.4 (27 mg, 0,150 mmol) y producto intermedio 1.9 (50 mg, 0,125 mmol) en CH₂Cl₂ se le añaden BopCl (47 mg, 0,188) y Et₃N (19 mg, 0,188 mmol). Tras agitar durante 16 h a temperatura ambiente, se diluye la mezcla de reacción con H₂O (10 ml) y se extrae con EtOAc (50 ml). Se lava sucesivamente la fase orgánica con NaHCO₃ ac. al 5%, H₂O y salmuera, luego se seca sobre Na₂SO₄. Se concentra la fase orgánica a vacío para dar el residuo en bruto, que se purifica mediante cromatografía en columna de SiO₂ para dar el producto intermedio 1.1 como un material amorfo blanco; ES-EM: M+H = 559; HPLC: c_{Ret} = 4,23 min.
- 20

Producto intermedio 1.2



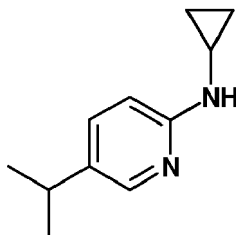
A una disolución de producto intermedio 1.3 (450 mg, 1,09 mmol) en THF/H₂O (5/5 ml) se le añade LiOH.H₂O (84 mg, 2 mmol) a 0°C. Tras agitar durante 1 h a la misma temperatura, se extingue la reacción mediante KHSO₄ acuoso al 5% (20 ml) y se extrae con EtOAc (200 ml). Se lava la fase orgánica con H₂O y salmuera, luego se seca sobre Na₂SO₄. Se concentra la fase orgánica a vacío para dar el producto intermedio 1.2 como un material amorfo blanco; ES-EM: M+H = 401; c_{Ret} = 3,30.

Producto intermedio 1.3



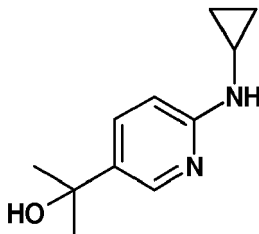
Se sintetiza el producto intermedio 1.3 mediante reacción de acoplamiento de producto intermedio 1.7 con (3S, 5R)-material de partida-F de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1: ES-EM: M+H = 415; c_{Ret} = 3,69 min.

Producto intermedio 1.4



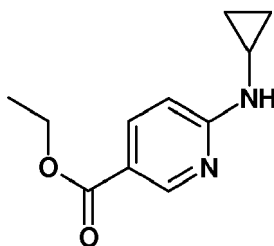
A una disolución de producto intermedio 1.5 (230 mg, 1,20 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le añaden Et₃SiH (728 mg, 6,26 mmol) y TFA (1,48 g, 12,9 mmol) a 0°C, luego se agita la mezcla a temperatura ambiente. Tras agitar durante 15 h, se concentra la mezcla de reacción a vacío. Se suspende el residuo en NaHCO₃ acuoso al 5% y se extrae con CH₂Cl₂. Se lava la fase orgánica con H₂O y salmuera, luego se seca sobre Na₂SO₄. Se concentra la fase orgánica a vacío y se purifica el residuo resultante mediante cromatografía en columna de SiO₂ para dar el producto intermedio 1.4 como un material amorfo blanco; ES-EM: M+H = 177; HPLC: c_{Ret} = 2,24 min.

Producto intermedio 1.5



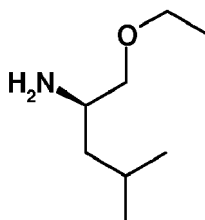
A una disolución de producto intermedio 1.6 (300 mg, 1,45 mmol) en THF (10 ml) se le añade MeLi (1 M en Et₂O, 7,25 mmol) a 0°C, luego se agita la mezcla a temperatura ambiente. Tras agitar durante 1 h, se enfría la mezcla de reacción hasta 0°C y se extingue con NaHCO₃ acuoso al 5% (50 ml). Entonces se extrae la mezcla de reacción con EtOAc (200 ml). Se lava la fase orgánica con H₂O y salmuera, y luego se seca sobre Na₂SO₄. Se concentra la fase orgánica a vacío para dar el residuo en bruto, que se purifica mediante cromatografía en columna de SiO₂ para dar el producto intermedio 1.5 como un material amorfo blanco; ES-EM: M+H = 193; HPLC: c_{Ret} = 1,74 min.

Producto intermedio 1.6



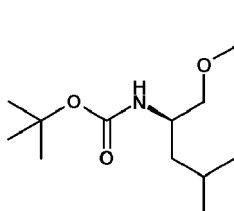
5 A una disolución de éster etílico del ácido 6-cloronicotínico (1 g, 5,4 mmol) en NMP (10 ml) se le añaden ciclopropilamina (4,12 g, 72,2 mmol) y K_2CO_3 (2,2 g, 16 mmol) a temperatura ambiente, luego se agita la mezcla a 70°C. Tras agitar durante 12 h, se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se extingue con H_2O (100 ml). Se extrae la mezcla de reacción con EtOAc (200 ml). Se lava la fase orgánica con H_2O y salmuera, luego se seca sobre Na_2SO_4 . Se concentra la fase orgánica a vacío para dar el residuo en bruto, que se recrystaliza en n-hexano/ Et_2O para dar el producto intermedio 1.6 como un material amorfo blanco; ES-EM: $M+H = 207$; HPLC: $c_{Ret} = 1,98$ min.

Producto intermedio 1.7



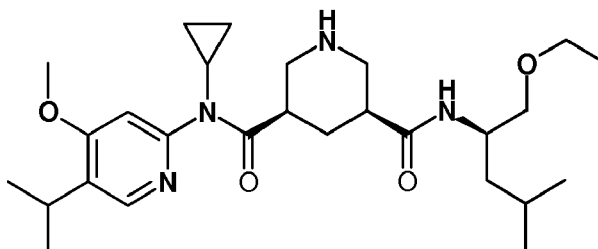
10 Se sintetiza el producto intermedio 1.7 mediante desprotección del producto intermedio 1.8 de manera análoga a la preparación del ejemplo 1: ES-EM: $M+H = 146$; $b_{Ret} = 1,32$ min.

Producto intermedio 1.8

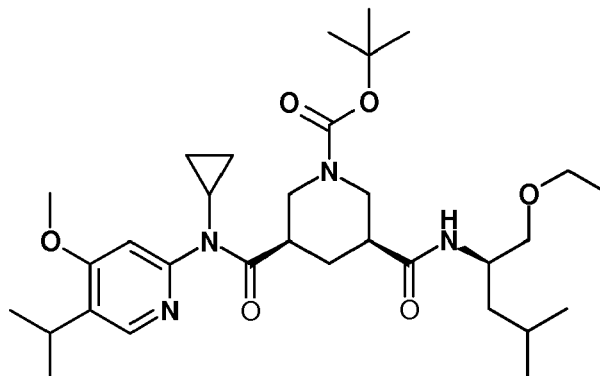


15 A una disolución de Boc-D-leucinol (277,9 mg, 1,278 mmol) en DMF (5 ml) bajo N_2 a 0°C se le añade NaH (80,3 mg al 60% en peso en aceite mineral, 2,00 mmol). Tras agitar a la misma temperatura durante unos cuantos min, se añade EtI (0,122 ml, 1,53 mmol). Se agita la disolución resultante a ta durante 2 h. Se extingue la reacción con H_2O y se extrae la mezcla con EtOAc, y se seca sobre Na_2SO_4 . La concentración a presión reducida da el producto en bruto. Se purifica el producto en bruto mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto intermedio 1,8: ES-EM: $M+H-Boc = 146$; $b_{Ret} = 2,11$ min.

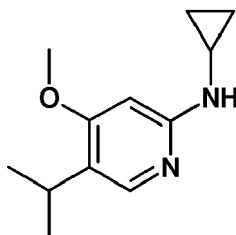
Ejemplo de referencia 4



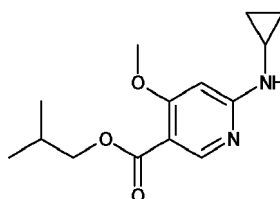
Se sintetiza el ejemplo 4 mediante desprotección del producto intermedio 4.1 (18 mg, 0,03 mmol) de manera análoga a la preparación del ejemplo 1. Ejemplo 4: ES-EM: $M+H = 489$; $c_{Ret} = 2,84$ min.

Producto intermedio 4.1

- 5 Se agita a t.a. durante 4 h una disolución de producto intermedio 4.2 (468 mg, 2,27 mmol), producto intermedio 1.2 (1 g, 2,5 mmol), BopCl (1,73 g, 6,81 mmol) y trietilamina (688 mg, 6,81 mmol). Tras añadir KHSO_4 ac. sat., se extrae la mezcla con EtOAc. Se lava la fase orgánica con agua, NaHCO_3 ac. sat., salmuera y se seca sobre MgSO_4 . La cromatografía en columna de gel de sílice da el producto intermedio 4.1: aceite incoloro, ES-EM: $\text{M}+\text{H} = 589$: $\text{bt}_{\text{Ret}} = 1,92$ min.

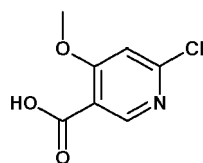
Producto intermedio 4.2

- 10 Se disuelve el producto intermedio 4.3 (2 g, 9 mmol) en CH_2Cl_2 (14 ml). A la disolución se le añade trietilsilano (14 ml) y TFA (14 ml) a t.a. y se agita la mezcla a 50°C durante 3 h. Se elimina el disolvente a vacío y se diluye el residuo con AcOEt. Se lava la mezcla resultante con NaHCO_3 ac. sat., salmuera y se seca sobre MgSO_4 . La cromatografía en columna de gel de sílice da el producto intermedio 4.2: cristal incoloro, ES-EM: $\text{M}+\text{H} = 207$: $\text{bt}_{\text{Ret}} = 1,51$ min.

Producto intermedio 4.3

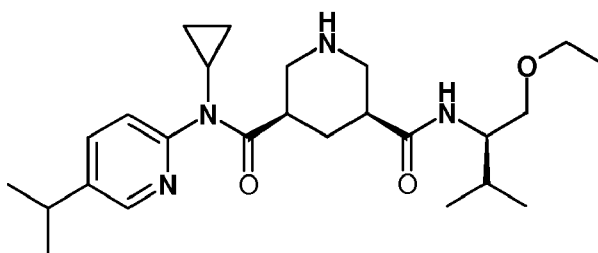
- 20 A una disolución de producto intermedio 4.4 (2,5 g, 2,63 mmol) en NMP (20 ml) se le añade K_2CO_3 (9,2 g, 66,6 mmol) y yoduro de isobutilo (2,3 ml, 20 mmol). Se agita la mezcla resultante a 80°C durante 40 min. Entonces se añade ciclopropilamina (4,6 ml, 66,6 mmol) y se agita la mezcla de reacción durante la noche a 110°C . Tras añadir agua, se extrae la mezcla con AcOEt. Se lava la fase orgánica con agua, salmuera y se seca sobre MgSO_4 . La recristalización en EtOAc-n-hexano da el producto intermedio 4.3: cristal incoloro, ES-EM: $\text{M}+\text{H} = 265$: $\text{bt}_{\text{Ret}} = 1,54$ min.

Producto intermedio 4.4



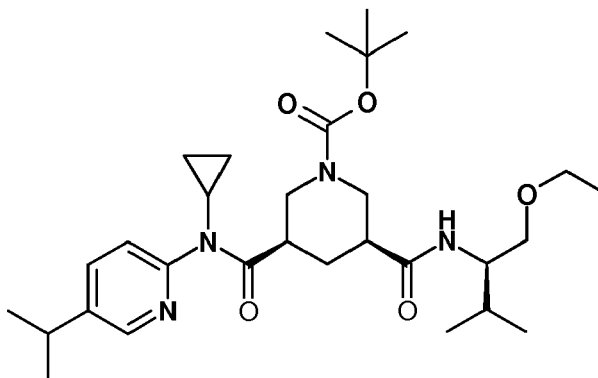
- 5 A una suspensión de NaH (5,2 g, 130 mmol) en THF (100 ml) se le añade MeOH (4,2 g, 130 mmol) a 0°C. Tras agitar a t.a. durante 30 min, se añade gota a gota a 0°C una disolución de ácido 4,6-dicloronicotínico (10 g, 52,9 mmol, patente estadounidense 2005049419.) en THF (100 ml). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Tras añadir agua, se lava la mezcla con éter. Se acidifica la fase acuosa con KHSO₄ y entonces se extrae con éter. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca sobre MgSO₄. La concentración a presión reducida da el producto intermedio 4.4: cristal incoloro, ES-EM: M+H = 188: *c*t_{Ret} = 1,80 min.

Ejemplo de referencia 7



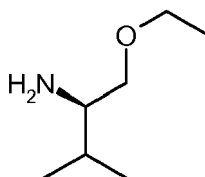
- 10 Se sintetizó el ejemplo 7 mediante desprotección del producto intermedio 7.1 de manera análoga a la preparación del ejemplo 1. Producto intermedio 7.1: ES-EM: M+H = 445: *c*t_{Ret} = 3,44 min.

Producto intermedio 7.1



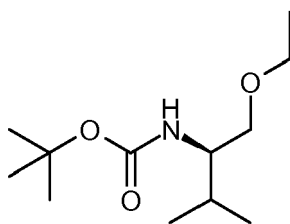
- 15 Se sintetiza el producto intermedio 7.1 mediante reacción de acoplamiento de producto intermedio 2.2 con producto intermedio 7.2 de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Producto intermedio 7.1: ES-EM: M+H = 545: *c*t_{Ret} = 4,30 min.

Producto intermedio 7.2



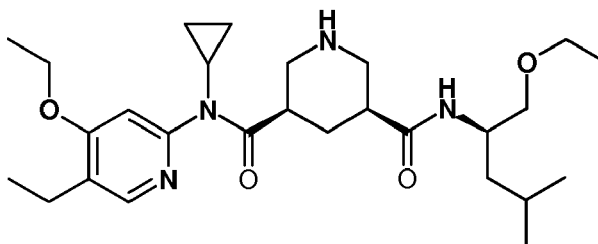
- 20 Se sintetiza el producto intermedio 7.2 mediante desprotección del producto intermedio 7.3 de manera análoga a la preparación del ejemplo 1. Producto intermedio 7.2: ES-EM: M+H = 132: *b*t_{Ret} = 1,17 min.

Producto intermedio 7.3



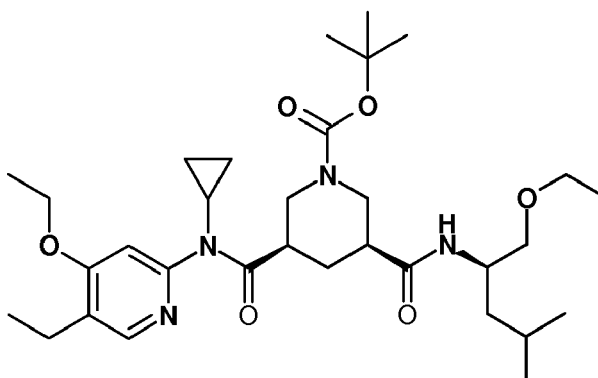
Se sintetiza el producto intermedio 7.3 mediante alquilación de Boc-D-valinol [Journal of Organic Chemistry, 2000, 65 (16), 5037-5042] de manera análoga a la preparación del ejemplo 1.8. Producto intermedio 7.3: ES-EM: M+H-Boc = 132: t_{Ret} = 2,03 min.

5 Ejemplo de referencia 8



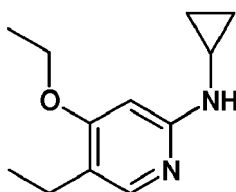
Se sintetiza el ejemplo 8 mediante desprotección del producto intermedio 8.1 de manera análoga a la preparación del ejemplo 1. Ejemplo 8: ES-EM: M+H = 589: t_{Ret} = 3,50 min.

Producto intermedio 8.1

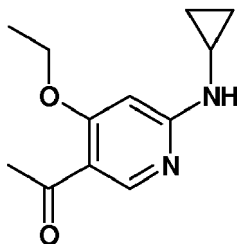


10 A una disolución de producto intermedio 8.2 (49 mg, 0,239 mmol) y producto intermedio 1.2 (80 mg, 0,20 mmol) en CH_2Cl_2 se le añaden BopCl (153 mg, 0,60 mmol) y Et_3N (61 mg, 0,60 mmol). Tras agitar durante 25 h a temperatura ambiente, se diluye la mezcla de reacción con H_2O (10 ml) y se extrae con EtOAc (50 ml). Se lava sucesivamente la fase orgánica con NaHCO_3 ac. al 5%, H_2O y salmuera, luego se seca sobre Na_2SO_4 . Se concentra la fase orgánica a vacío para dar el residuo en bruto, que se purifica mediante cromatografía en columna de SiO_2 para dar el producto intermedio 8.1 como un material amorfo blanco; ES-EM: M+H = 589; HPLC: t_{Ret} = 3,50 min.

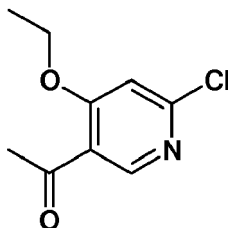
Producto intermedio 8.2



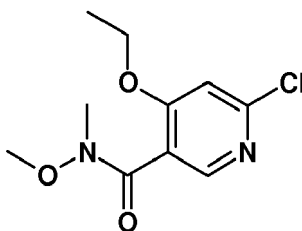
20 Se sintetiza el producto intermedio 8.2 mediante reducción del producto intermedio 8.3 de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.4. Producto intermedio 8.2: ES-EM: M+H = 207: t_{Ret} = 3,71 min.

Producto intermedio 8.3

A una disolución de producto intermedio 8.4 (500 mg, 2,5 mmol) en DMSO (10 ml) se le añaden ciclopropilamina (1,65 g, 28,9 mmol) y K_2CO_3 (415 mg, 7,5 mmol) a temperatura ambiente. Entonces se agita la mezcla resultante a 80°C. Tras agitar durante 5 h, se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se extingue con H_2O (50 ml). Se extrae la mezcla resultante con EtOAc (100 ml). Se lava la fase orgánica con H_2O y salmuera, y luego se seca sobre Na_2SO_4 . Se concentra la fase orgánica a vacío para dar el residuo en bruto, que se purifica mediante cromatografía en columna de SiO_2 para dar el producto intermedio 8.3 como un material amorfo amarillo; ES-EM: $M+H=221$; HPLC: $ct_{Ret}=2,34$ min.

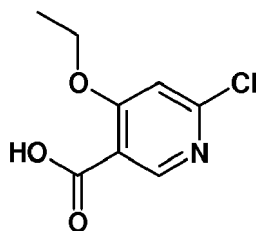
Producto intermedio 8.4

A una disolución de producto intermedio 8.5 (1,85 g, 7,56 mmol) en THF (40 ml) se le añade MeLi (1 M en Et_2O , 9,07 mmol) a 0°C, luego se agita la mezcla a temperatura ambiente. Tras agitar durante 1 h a temperatura ambiente, se enfría la mezcla de reacción hasta 0°C y se extingue con $KHSO_4$ acuoso al 5% (100 ml). Entonces se extrae la mezcla de reacción con CH_2Cl_2 (100 ml). Se lava la fase orgánica con $NaHCO_3$ acuoso al 5%, H_2O y salmuera, y luego se seca sobre Na_2SO_4 . Se concentra la fase orgánica a vacío para dar el producto intermedio 8.4 como un material amorfo amarillo; ES-EM: $M+H=200$; HPLC: $ct_{Ret}=2,82$ min.

Producto intermedio 8.5

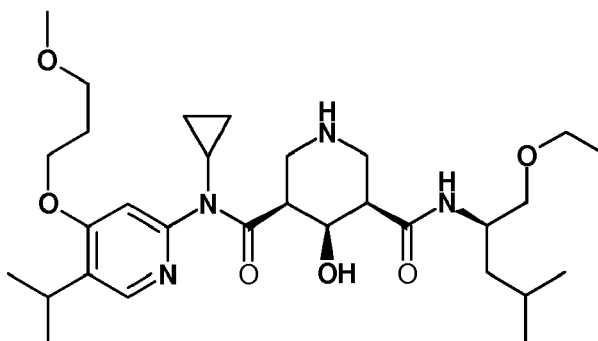
A una disolución de producto intermedio 8.6 (2 g, 10 mmol) en $ClCH_2CH_2Cl$ se le añaden $SOCl_2$ (2 ml) y DMF (0,1 ml) a temperatura ambiente, luego se agita la mezcla a 60°C. Tras agitar durante 3 h a 60°C, se concentra la mezcla de reacción a vacío para dar un material gomoso que se usa en la siguiente reacción sin purificación adicional. A una disolución del producto en bruto en CH_2Cl_2 se le añade clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1,46 g, 15 mmol) y Et_3N (1,52 g, 15 mmol) a 0°C, luego se agita la mezcla a temperatura ambiente. Tras agitar durante 19 h a temperatura ambiente, se extingue la mezcla de reacción con H_2O (100 ml) y se extrae con CH_2Cl_2 (100 ml). Se lava sucesivamente la fase orgánica con $NaHCO_3$ ac. al 5%, H_2O y salmuera, y luego se seca sobre Na_2SO_4 . Se concentra la fase orgánica a vacío para dar el residuo en bruto, que se purifica mediante cromatografía en columna de SiO_2 para dar el producto intermedio 8.5 como un aceite marrón; ES-EM: $M+H=245$; HPLC: $ct_{Ret}=2,27$ min.

Producto intermedio 8.6



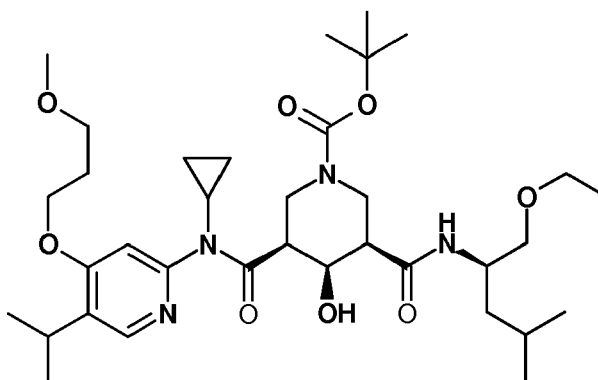
Se sintetiza el producto intermedio 8.6 mediante reacción de ácido 2,4-dicloronicotínico (patente estadounidense 2005049419) con etóxido de sodio, de manera análoga a la preparación del producto intermedio 4.6. Producto intermedio 8.6: ES-EM: M+H = 202; t_{Ret} = 2,12 min.

5 Ejemplo 9



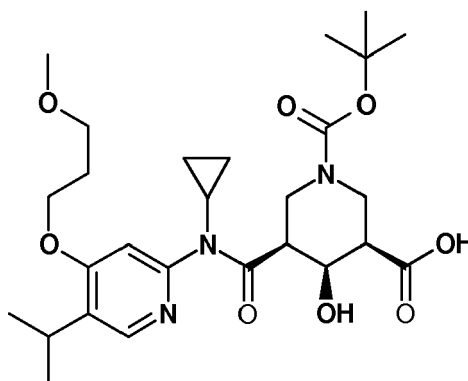
Se agita a 0°C durante 15 min una disolución de producto intermedio 9.1 (13 mg, 0,02 mmol) en HCl 4 N-dioxano (4 ml) bajo N₂. Entonces, se calienta la disolución hasta temperatura ambiente y se agita a TA durante 1 h. Se concentra la mezcla a presión reducida para dar el ejemplo 9 como un material amorfo blanco. ES-EM: M+H = 563; t_{Ret} = 2,48 min.

Producto intermedio 9.1



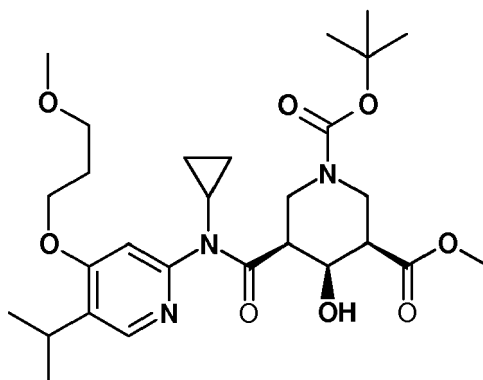
A una disolución de producto intermedio 9.2 (20 mg, 0,037 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) bajo N₂ a 0°C se le añaden EDCI.HCl (11,6 mg, 0,075 mmol) y HOAt (10,1 mg, 0,075 mmol). Tras agitar a la misma temperatura durante 5 min, se añaden producto intermedio 1.7 (13,6 mg, 0,075 mmol) y Et₃N (0,04 ml, 0,22 mmol) a la mezcla de reacción. Se calienta la disolución resultante hasta TA y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se extingue la reacción con H₂O y se extrae con CH₂Cl₂. Se lavan los extractos orgánicos combinados con H₂O y salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran a vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar el producto de acoplamiento deseado, producto intermedio 9,1 como un material amorfo blanco. ES-EM: M+H = 663; HPLC: t_{Ret} = 3,71 min.

Producto intermedio 9.2



5 A una disolución de producto intermedio 9.3 (20 mg, 0,04 mmol) en THF seco (1 ml) se le añade una disolución 0,22 M de LiOH (0,5 ml, 0,11 mmol) a 0°C. Se agita la disolución resultante a TA durante 2 h. Se extingue la reacción con disolución de KHSO₄ saturada (1 ml) y se extrae con EtOAc. Tras secar con Na₂SO₄, la concentración a presión reducida da el producto intermedio 9.2 como un sólido. Se usa este material en la siguiente etapa sin purificación adicional. ES-EM: M+H = 536: *c*_{tRet} = 2,93 min.

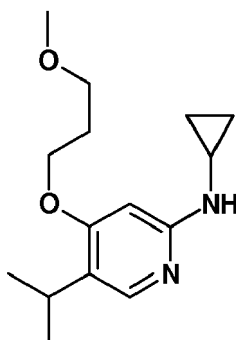
Producto intermedio 9.3



10 A una disolución de (3*R*,4*S*,5*S*)-material de partida-G (100 mg, 0,33 mmol) en THF seco (5 ml) bajo N₂ se le añade (1-cloro-2-metil-propenil)-dimetil-amina (0,066 ml, 0,69 mmol) con enfriamiento en un baño de hielo. Tras agitar a la misma temperatura durante 5 min, se calienta la reacción hasta TA y se agita adicionalmente durante 20 min. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida para dar éster 3-metílico y éster 1-terc-butílico del ácido (3*R*,4*R*,5*S*)-5-clorocarbonil-4-hidroxi-piperidin-1,3-dicarboxílico. Se usa este material en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 A una disolución de producto intermedio 9.4 (87 mg, 0,33 mmol) y Et₃N (0,13 ml, 0,99 mmol) en THF seco (2 ml) se le añade gota a gota una disolución del cloruro de acilo en THF (2 ml) a 0°C, y se agita la mezcla resultante durante 2 h a TA. Se extingue la mezcla con NaHCO₃ ac. sat. y se lava con agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía de fase inversa para proporcionar el producto intermedio 9.3 como un aceite. ES-EM: M+H = 550: *c*_{tRet} = 3,74 min.

Producto intermedio 9.4

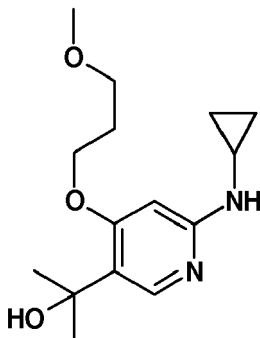


20

Se disuelve el producto intermedio 9.5 (4,3 g, 15,3 mmol) en CH₂Cl₂ (51 ml). A la disolución se le añade trietilsilano

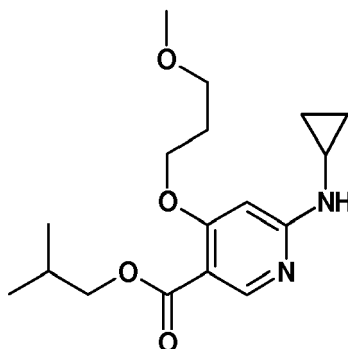
(24,4 ml, 153 mmol) y TFA (22,7 ml, 306 mmol) a TA y se agita la mezcla a 35°C durante 10 h. Se elimina el disolvente a vacío, y se diluye el residuo con AcOEt. Se lava la fase orgánica con NaHCO₃ ac. sat., salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. La cromatografía en columna de gel de sílice da el producto intermedio 9.4: Cristal incoloro, ES-EM: M+H = 265: c_{Ret} = 2,53 min.

5 Producto intermedio 9.5



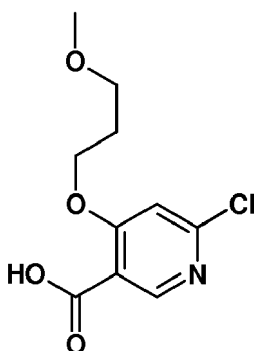
10 Se disuelve el producto intermedio 9.6 (5,3 g, 16,4 mmol) en THF (84 ml). A la disolución se le añade MeMgBr 0,97 M en THF (85 ml, 82,2 mmol) a 0°C y se agita la mezcla durante 1 h a la misma temperatura. Tras añadir agua, se extrae la mezcla con AcOEt. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. La cromatografía en columna de gel de sílice da el producto intermedio 9.5: Cristal incoloro, ES-EM: M+H = 281: c_{Ret} = 1,75 min.

Producto intermedio 9.6



15 Se disuelve el producto intermedio 9.7 (22,1 g, 90,2 mmol) en NMP (250 ml). A la disolución se le añade K₂CO₃ (37,2 g, 270,6 mmol) y yoduro de isobutilo (15,5 ml, 135,3 mmol) y se agita la mezcla a 80°C durante 1 h, entonces se añade ciclopropilamina (33,9 ml, 451,0 mmol) y se agita la mezcla durante la noche a 110°C. Tras añadir agua, se extrae la mezcla con AcOEt. Se lava la fase orgánica con agua, salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. La cromatografía en columna de gel de sílice da el producto intermedio 9.6: Cristal incoloro, ES-EM: M+H = 323: c_{Ret} = 2,61 min.

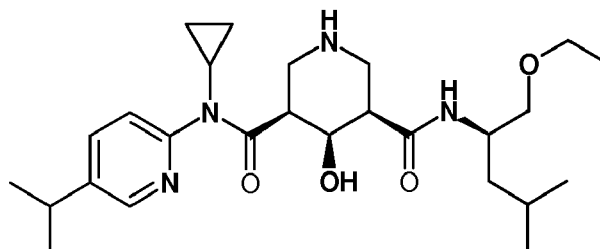
Producto intermedio 9.7



20 Se disuelve ácido 4,6-dicloronicotínico (20 g, 104,7 mmol, patente estadounidense 2005049419.) en THF (120 ml). Se añade la disolución a una disolución de NaH (11,4, 262 mmol) y 3-metoxi-propan-1-ol (23,6 g, 262 mmol) en THF

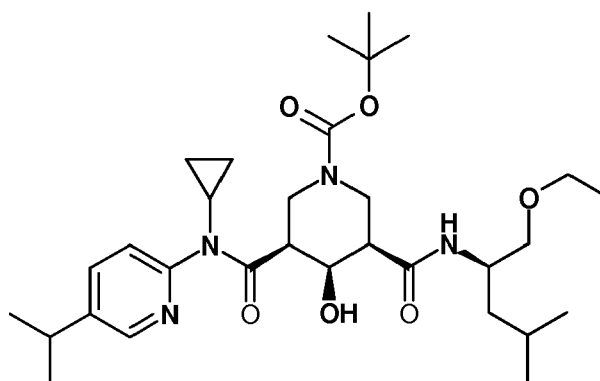
(120 ml) a 0°C y se agita la mezcla resultante durante 2 h a TA. Tras añadir agua, se lava la mezcla con éter. Se acidifica la fase acuosa con HCl ac. 1 N y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente a vacío da el producto intermedio 9.7: Cristal incoloro, ES-EM: M+H = 246: c_{Ret} = 2,14 min.

5 Ejemplo 10



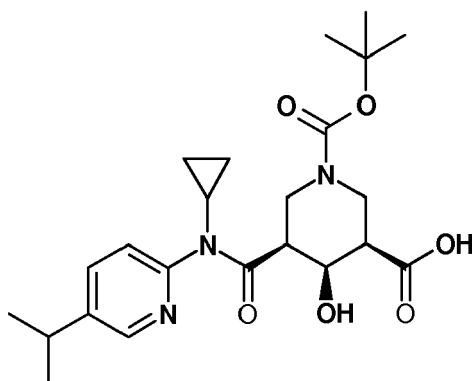
10 Se agita a TA durante 40 min una disolución de producto intermedio 10.1 (262 mg, 0,46 mmol) en HCl 4 N en dioxano (3 ml) bajo N₂. La concentración a presión reducida da la sal de HCl. Entonces, se añade NaHCO₃ ac. sat. Se extrae la fase acuosa con EtOAc. Se secan los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄. La concentración a presión reducida da el residuo en bruto, que se purifica mediante cromatografía en gel de sílice seguido por HPLC de fase inversa preparativa para dar la amina deseada (170,2 mg, 0,358 mmol). A una disolución de amina en tolueno (3 ml) se le añade HCl 4N-dioxano (3 ml). La concentración a presión reducida da el ejemplo 10 deseado (sal de HCl) como un material blanco: ES-EM: M+H = 475: c_{Ret} = 2,87 min.

Producto intermedio 10.1



15 A una disolución de producto intermedio 10.2 (174,5 mg, 0,39 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml), bajo N₂ a TA, se le añaden EDCI.HCl (130 mg, 0,57 mmol) y HOAt (100 mg, 0,73 mmol). Se agita la mezcla de reacción a la misma temperatura durante unos cuantos minutos. Entonces, se añaden producto intermedio 1.7 (117 mg, 0,64 mmol) y trietilamina (0,19 ml, 1,36 mmol) a 0°C. Se agita la disolución resultante a TA durante la noche, y luego se añade H₂O a la
20 mezcla de reacción. Se extrae la fase acuosa con CH₂Cl₂. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄. La concentración a presión reducida da el residuo en bruto, que se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto intermedio 10.1 como un material amorfo blanco; ES-EM: M = 575; HPLC: c_{Ret} = 3,90 min.

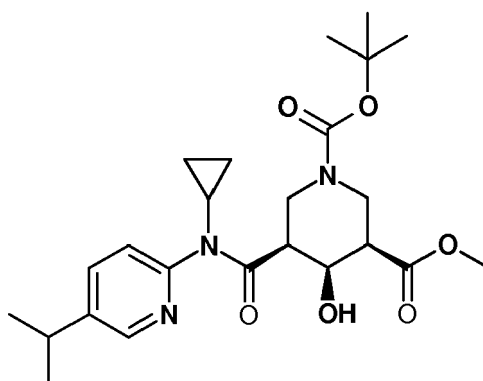
Producto intermedio 10.2



5

A una disolución de producto intermedio 10.3 (180 mg, 0,39 mmol) en THF (7 ml) a 0°C se le añade lentamente LiOH acuoso (40,7 mg, 0,97 mmol en H₂O (7 ml)). Se agita la disolución resultante a la misma temperatura durante 25 min. Se diluye la mezcla de reacción con H₂O y luego se lava con Et₂O. Se acidifica la fase acuosa con KHSO₄ ac. sat. y luego se extrae con Et₂O. Se secan los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄. La concentración a presión reducida da el producto intermedio 10.2 como un material amorfo blanco; ES-EM: M = 448; HPLC: c_{Ret} = 3,00 min.

Producto intermedio 10.3

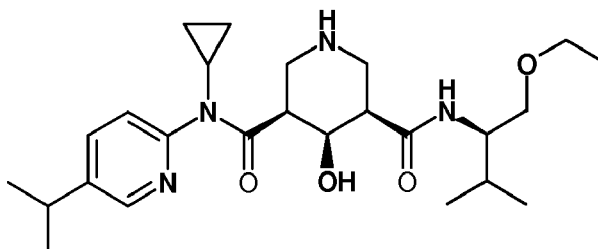


10

A una disolución de (3R,4S,5S)-material de partida-G (200 mg, 0,65 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml), bajo N₂ a 0°C, se le añade 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina (0,1 ml, 0,76 mmol). Se agita la disolución a la misma temperatura durante 60 min. Entonces, se añade producto intermedio 1.4 (229 mg, 1,3 mmol) a 0°C. Se calienta la disolución resultante hasta TA y se agita durante 20 min, luego se añade H₂O y se extrae la mezcla con CH₂Cl₂. Se secan los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄. La concentración a presión reducida da el residuo en bruto, que se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para dar el producto intermedio 10.3. ES-EM: M = 462; HPLC: c_{Ret} = 3,66 min.

15

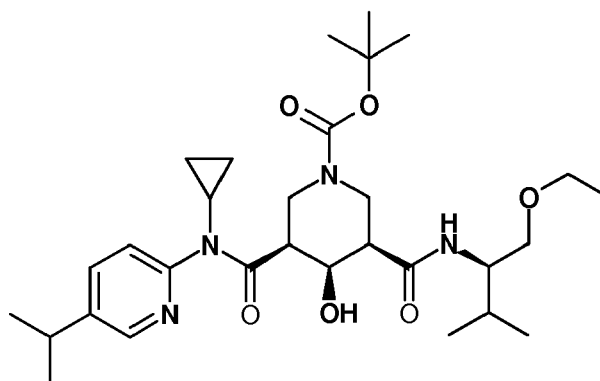
Ejemplo 11



20

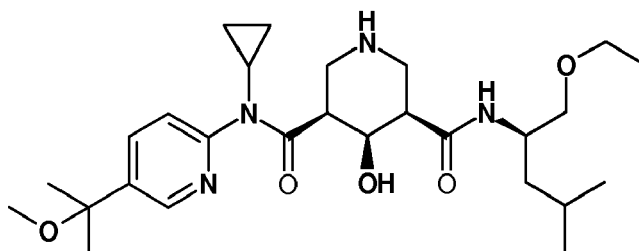
Se sintetiza el ejemplo 11 mediante desprotección del producto intermedio 11.1 de manera análoga a la preparación del ejemplo 1. Ejemplo 11: ES-EM: M+H = 461: c_{Ret} = 3,80 min.

Producto intermedio 11.1



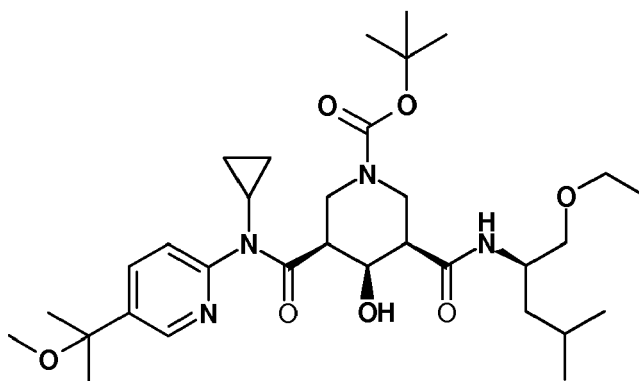
Se sintetiza el producto intermedio 11.1 mediante reacción de acoplamiento de producto intermedio 10.2 con producto intermedio 7.2 de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Producto intermedio 11.1: ES-EM: M+H = 561: c_{Ret} = 4,14 min.

5 Ejemplo 12



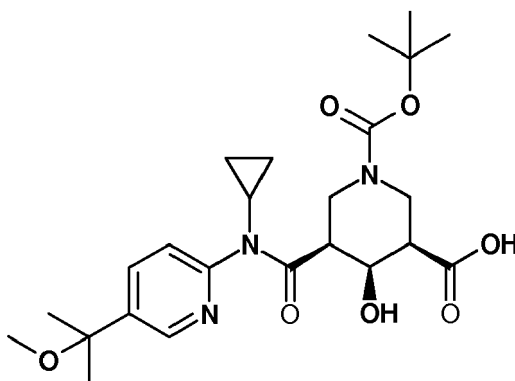
Se agita a 0°C durante 15 min una disolución de producto intermedio 12.1 (9,3 mg, 0,015 mmol) en HCl 4 N-dioxano (1 ml), bajo N₂. Entonces, se calienta la disolución hasta TA y se agita a temperatura ambiente durante 20 min. Se concentra la mezcla a presión reducida para dar el ejemplo 12 como un material amorfo blanco. ES-EM: M+H = 505: c_{Ret} = 2,94 min.

Producto intermedio 12.1



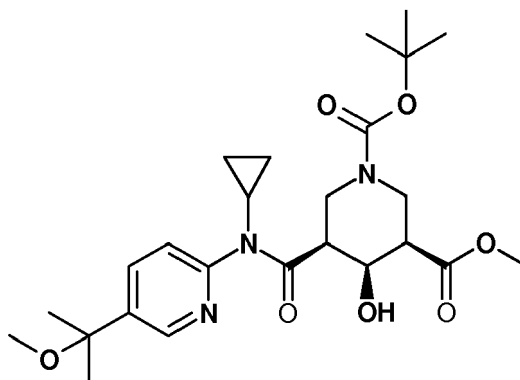
A una disolución de producto intermedio 12.2 (63 mg, 0,13 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) bajo N₂ a 0°C se le añaden EDCI.HCl (33,0 mg, 0,21 mmol) y HOAt (29,0 mg, 0,21 mmol). Tras agitar a la misma temperatura durante 5 min, se añaden producto intermedio 1.7 (38,0 mg, 0,21 mmol) y Et₃N (0,06 ml, 0,42 mmol) a la mezcla de reacción. Se calienta la disolución resultante hasta TA y se agita a TA durante la noche. Se extingue la reacción con H₂O y se extrae con CH₂Cl₂. Se lavan los extractos orgánicos combinados con H₂O y salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran a vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar el producto intermedio 12.1 como un material amorfo blanco. ES-EM: M+H = 605; HPLC: c_{Ret} =3,93 min.

Producto intermedio 12.2



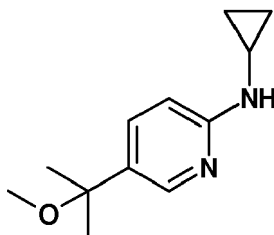
5 A una disolución de producto intermedio 12.3 (68 mg, 0,14 mmol) en THF seco (1 ml) se le añade una disolución 0,4 M de LiOH (1,0 ml, 0,41 mmol) a 0°C. Se agita la disolución resultante a TA durante 2 h. Se extingue la reacción con KHSO₄ ac. sat. (1 ml) y se extrae con EtOAc. Tras secar con Na₂SO₄, la concentración a presión reducida da el producto intermedio 12.2 como un sólido. Se usa este material en la siguiente etapa sin purificación adicional. ES-EM: M+H = 478: *A_{tRet}* = 2,77 min.

Producto intermedio 12.3



10 A una disolución de (3R,4S,5S)-material de partida-G (132 mg, 0,44 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml), bajo N₂, se le añade (1-cloro-2-metil-propenil)-dimetil-amina (0,06 ml, 0,66 mmol) con enfriamiento en un baño de hielo. Tras agitar a la misma temperatura durante 5 min, se calienta la reacción hasta TA y se agita adicionalmente durante 20 min. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida para dar éster 3-metílico y éster 1-terc-butílico del ácido (3R,4R,5S)-5-clorocarbonil-4-hidroxi-piperidin-1,3-dicarboxílico. Se usa este material en la siguiente etapa sin purificación adicional. A una disolución de producto intermedio 12.4 (90 mg, 0,44 mmol) y Et₃N (0,18 ml, 1,32 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml) se le añade gota a gota una disolución del cloruro de acilo en CH₂Cl₂ (2 ml) a 0°C. Se agita la mezcla resultante durante 2 h a temperatura ambiente. Se extingue la mezcla con NaHCO₃ (3 ml) ac. sat., se lava con agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el producto intermedio 12.3 como un aceite. ES-EM: M+H = 492: *A_{tRet}* = 3,10 min.

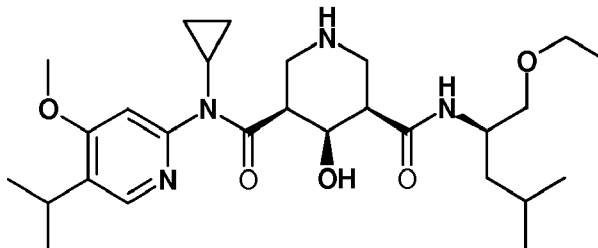
20 Producto intermedio 12.4



25 En un recipiente para microondas de vidrio de 5 ml se colocan producto intermedio 1.5 (100 mg, 0,52 mmol) y CAN (123,4 mg, 0,21 mmol) en MeOH seco (2 ml). Se calienta la reacción con irradiación de microondas usando un instrumento Biotage Initiator 60 EXP a 100°C durante 15 min. Se elimina el disolvente y se lava el residuo con NaHCO₃ ac. sat., agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo mediante

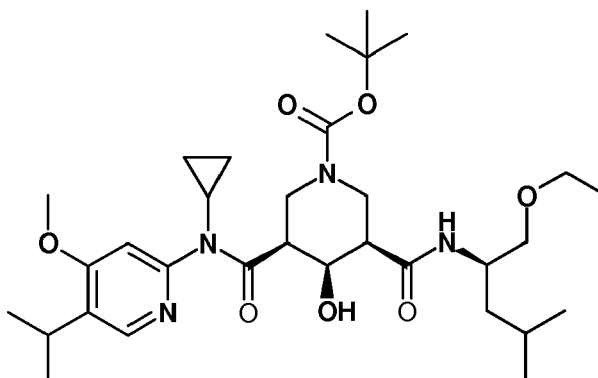
cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar el producto intermedio 12.4 como un material sólido blanco. ES-EM: M+H = 207; c_{Ret} = 3,02 min.

Ejemplo 13



- 5 Se agita a TA durante 40 min una disolución de producto intermedio 13.1 (107 mg, 0,177 mmol) en HCl 4 N en dioxano (3 ml) bajo N₂. La concentración a presión reducida da la sal de HCl en bruto. Se purifica el producto en bruto mediante HPLC de fase inversa preparativa para dar el ejemplo 13 como un material blanco: ES-EM: M+H = 505; c_{Ret} = 2,63 min.

Producto intermedio 13.1

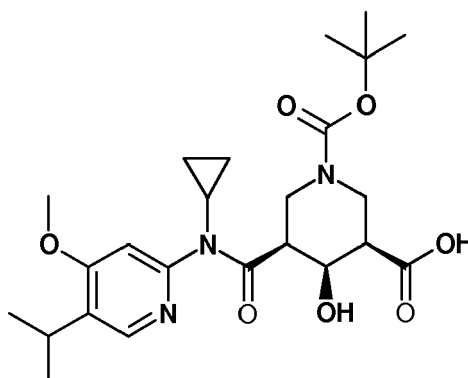


10

A una disolución de producto intermedio 13.2 (122,7 mg, 0,257 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) bajo N₂ a TA se le añaden EDCI.HCl (83 mg, 0,363 mmol) y HOAt (60,9 mg, 0,447 mmol). Se agita la mezcla de reacción a la misma temperatura durante unos cuantos minutos. Entonces, se añaden a TA producto intermedio 1.7 (69 mg, 0,38 mmol) y trietilamina (0,11 ml, 0,82 mmol). Se agita la disolución resultante a la misma temperatura durante la noche. La concentración a presión reducida da el residuo en bruto, que se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto intermedio 13.1 como un material amorfo blanco; ES-EM: M=605; HPLC: c_{Ret} = 3,39 min.

15

Producto intermedio 13.2

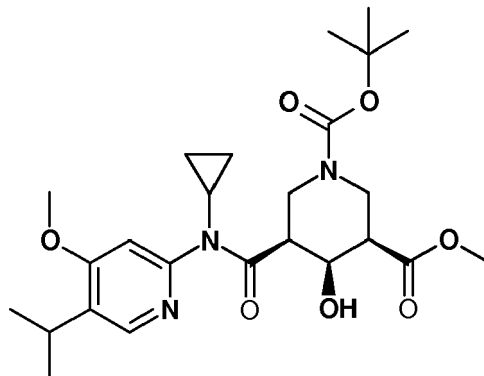


A una disolución de producto intermedio 13.3 (168 mg, 0,34 mmol) en THF (10 ml) a 0°C se le añade lentamente LiOH acuoso (27,65 mg, 0,659 mmol en H₂O (10 ml)). Se agita la disolución resultante a la misma temperatura durante 40 min. Se diluye la mezcla de reacción con H₂O y se lava con Et₂O. Se acidifica la fase acuosa con KHSO₄ ac. sat. y se extrae con Et₂O. Se secan los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄. La concentración a

20

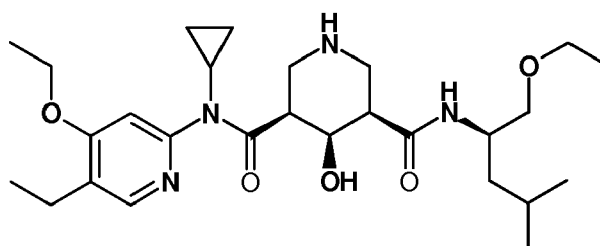
presión reducida da el producto intermedio 13.2 como un material amorfo blanco; ES-EM: M = 478; HPLC: t_{Ret} = 1,61 min.

Producto intermedio 13.3



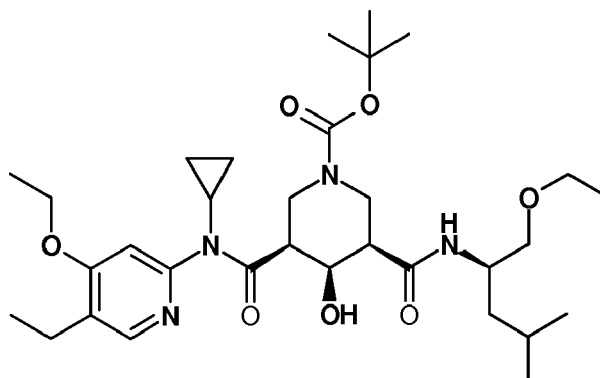
- 5 A una disolución de (3R,4S,5S)-material de partida-G (499,7 mg, 1,647 mmol) en CH_2Cl_2 (33 ml) bajo N_2 a 0°C se le añade 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina (0,22 ml, 1,65 mmol). Se agita la disolución a la misma temperatura durante 60 min. Entonces, se añade producto intermedio 4.4 (683,3 mg, 3,3 mmol) a 0°C . Se calienta la disolución resultante hasta TA y se agita durante 60 min. Entonces, se diluye la mezcla con H_2O y se extrae con CH_2Cl_2 . Se secan los extractos orgánicos combinados sobre Na_2SO_4 . La concentración a presión reducida da el residuo en
- 10 bruto, que se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para dar el producto intermedio 13.3. ES-EM: M = 492; HPLC: t_{Ret} = 2,96 min.

Ejemplo 14



- 15 Se agita a TA durante 40 min una disolución de producto intermedio 14.1 (65 mg, 0,107 mmol) en HCl 4 N en dioxano (2 ml) bajo N_2 . La concentración a presión reducida da la sal de HCl en bruto. Se purifica el producto en bruto mediante HPLC de fase inversa preparativa para dar el ejemplo 14 como un material blanco: ES-EM: M+H = 505: t_{Ret} = 2,79 min.

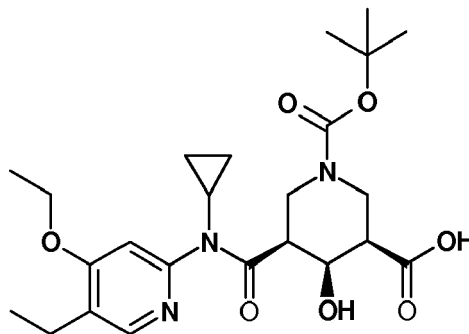
Producto intermedio 14.1



- 20 A una disolución de producto intermedio 14.2 (150 mg, 0,314 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) bajo N_2 a TA se le añaden EDCI.HCl (90 mg, 0,471 mmol) y HOAt (64 mg, 0,471 mmol). Se agita la mezcla de reacción a la misma temperatura durante unos cuantos minutos. Entonces, se añaden a TA producto intermedio 1.7 (69 mg, 0,38 mmol) y trietilamina

(0,066 ml, 0,471 mmol). Se agita la disolución resultante a la misma temperatura durante la noche. La concentración a presión reducida da el residuo en bruto, que se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto intermedio 14.1 como un material amorfo blanco; ES-EM: M=605; HPLC: c_{tRet} = 3,56 min.

Producto intermedio 14.2

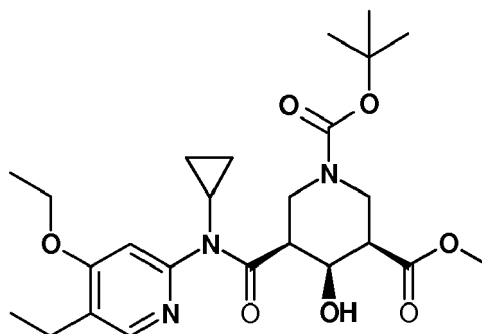


5

A una disolución de producto intermedio 14.3 (500 mg, 1,02 mmol) en THF (10 ml) a 0°C se le añade lentamente LiOH acuoso (84 mg, 2,10 mmol en H₂O (10 ml)). Se agita la disolución resultante a la misma temperatura durante 40 min. Se diluye la mezcla de reacción con H₂O y se lava con Et₂O. Se acidifica la fase acuosa con KHSO₄ ac. sat. y se extrae con Et₂O. Se secan los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄. La concentración a presión reducida da el producto intermedio 14.2 como un material amorfo blanco; ES-EM: M = 478; HPLC: c_{tRet} = 2,79 min.

10

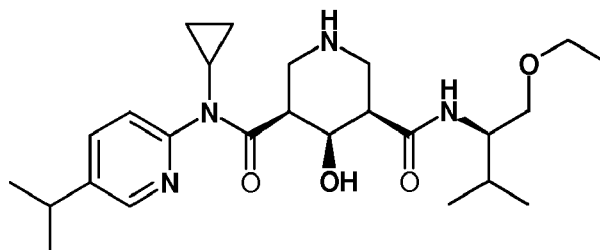
Producto intermedio 14.3



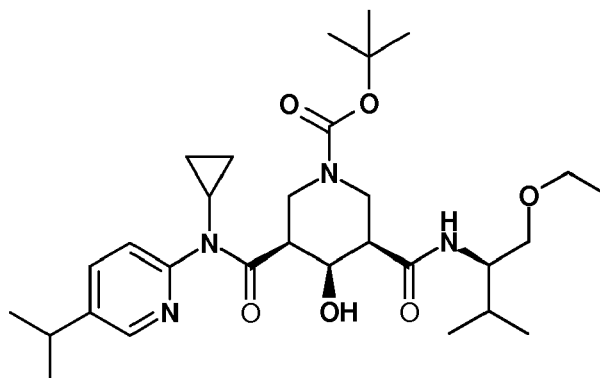
A una disolución de (3R,4S,5S)-material de partida-G (1 g, 3,3 mmol) en CH₂Cl₂ (33 ml) bajo N₂ a 0°C se le añade 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina (0,523 ml, 3,95 mmol). Se agita la disolución a la misma temperatura durante 60 min. Entonces, se añaden a 0°C producto intermedio 8.2 (817 mg, 3,95 mmol) y Et₃N (0,552 ml, 3,95 mmol). Se calienta la disolución resultante hasta TA y se agita durante 60 min. Entonces, se diluye la mezcla con H₂O y se extrae con CH₂Cl₂. Se secan los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄. La concentración a presión reducida da el residuo en bruto, que se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para dar el producto intermedio 14.3. ES-EM: M = 492; HPLC: c_{tRet} = 3,01 min.

15

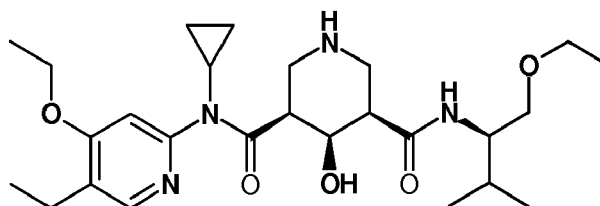
20 Ejemplo 16



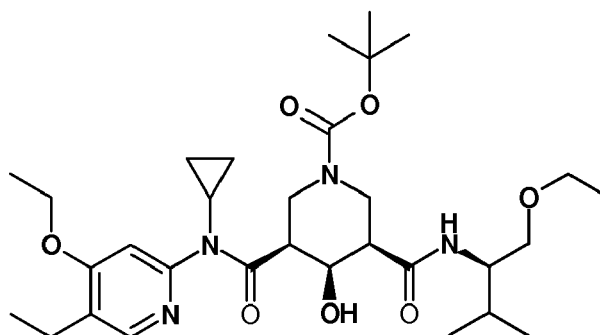
Se agita a TA durante 2 h una disolución de producto intermedio 16.1 (65 mg, 0,116 mmol) en HCl 4 N en dioxano (2 ml) bajo N₂. La concentración a presión reducida da el ejemplo 16 como un material blanco: ES-EM: M+H = 461: c_{tRet} = 3,80 min.

Producto intermedio 16.1

A una disolución de producto intermedio 10.2 (80 mg, 0,179 mmol) y producto intermedio 7.2 (36 mg, 0,215 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se le añaden EDCI·HCl (54 mg, 0,281 mmol), HOAt (38 mg, 0,281 mmol) y Et_3N (28 mg, 0,281 mmol) a temperatura ambiente, luego se agita la mezcla a la misma temperatura durante 2 h. Se extingue la reacción mediante H_2O (10 ml) y se extrae con EtOAc (50 ml). Se lavaron los extractos orgánicos con NaHCO_3 ac. al 5%, H_2O y salmuera, luego se secaron sobre Na_2SO_4 . Se concentró la fase orgánica a vacío para dar un residuo en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de SiO_2 para dar el producto intermedio de Boc (65 mg, 0,116 mmol, 65%) como un producto amorfo incoloro; ES-EM: $\text{M}+\text{H}=561$, HPLC: $t_{\text{Ret}} = 4,64$ min.

10 **Ejemplo 18**

Se agita a temperatura ambiente durante 1 h una mezcla de la forma de producto intermedio 18.1 (180 mg, 0,305 mmol) y HCl en dioxano (disolución 4 M, 2 ml). Se concentra la mezcla de reacción a vacío para dar el ejemplo 18 (170 mg) como un producto amorfo incoloro; ES-EM: $\text{M}+\text{H}=491$, HPLC: $t_{\text{Ret}} = 2,46$ min.

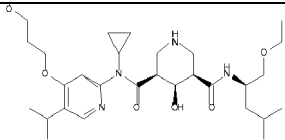
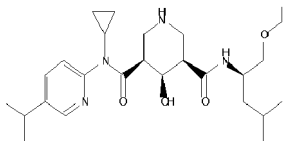
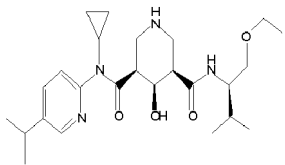
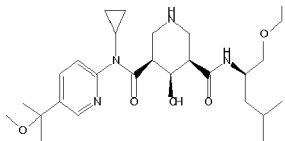
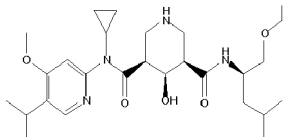
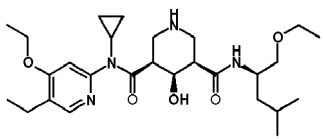
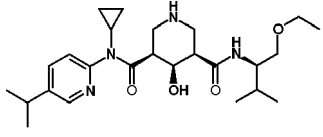
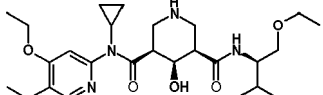
15 Producto intermedio 18.1

A una disolución de producto intermedio 14.2 (200 mg, 0,419 mmol) y producto intermedio 7.2 (105 mg, 0,628 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se le añaden EDCI·HCl (120 mg, 0,628 mmol), HOAt (85 mg, 0,628 mmol) y Et_3N (64 mg, 0,628 mmol) a temperatura ambiente, luego se agita la mezcla a la misma temperatura durante 2 h. Se extingue la reacción mediante H_2O (50 ml) y se extrae con EtOAc (100 ml). Se lavan los extractos orgánicos con NaHCO_3 ac. al 5%, H_2O y salmuera, luego se secan sobre Na_2SO_4 . Se concentra la fase orgánica a vacío para dar un residuo en bruto, que se purifica mediante cromatografía en columna de SiO_2 para dar el producto intermedio 18.1 (180 mg, 0,305 mmol, 73%) como un producto amorfo incoloro; ES-EM: $\text{M}+\text{H}=591$, HPLC: $t_{\text{Ret}} = 3,37$ min.

Pruebas biológicas

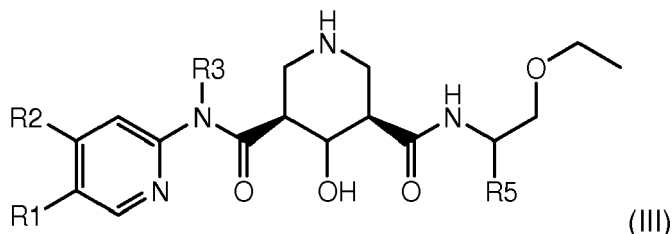
Se evaluó la actividad inhibidora de renina *in vitro* mediante el método explicado de manera resumida anteriormente en el punto 2).

Resultados para compuestos representativos de fórmula (III)

Estructura	CI50 (FRET) nM
	0,4
	2
	2,5
	2
	0,8
	0,3
	2,5
	0,6

REIVINDICACIONES

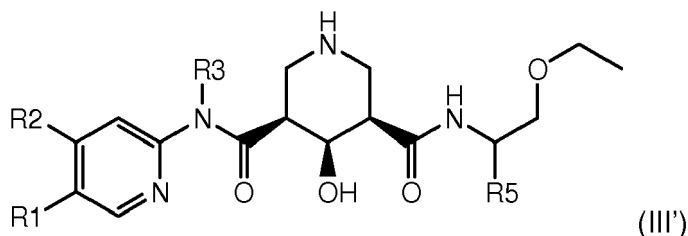
1. Compuesto que tiene una estructura según la fórmula III



en la que

- 5 R1 es alquilo C₁₋₇, que está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halo y alcoxilo C₁₋₇;
- R2 es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, halo-alcoxilo C₁₋₇ o alcoxi C₁₋₇-alcoxilo C₁₋₇;
- R3 es alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₈; y
- 10 R5 es alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₈;
- o una sal del mismo.

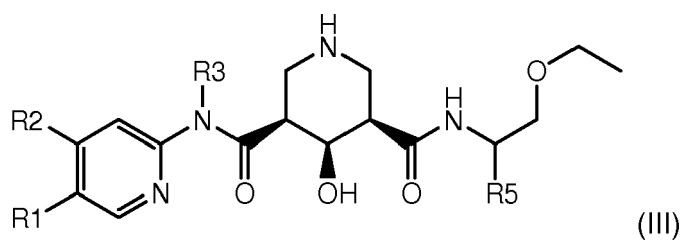
2. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene una estructura según la fórmula III'



en la que

- 15 R1 es alquilo C₁₋₇, que está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halo y alcoxilo C₁₋₇;
- R2 es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, halo-alcoxilo C₁₋₇ o alcoxi C₁₋₇-alcoxilo C₁₋₇;
- R3 es alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₈; y
- 20 R5 es alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₈;
- o una sal del mismo.
3. Compuesto o sal según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R1 es alquilo C₁₋₇, que está sustituido opcionalmente con alcoxilo C₁₋₇.
4. Compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R2 es hidrógeno o alcoxilo C₁₋₇.
- 25 5. Compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R3 es ciclopropilo o alquilo C₄₋₆ ramificado.

6. Compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R5 es alquilo C₁₋₄ o ciclohexilo.
7. Compuesto según las reivindicaciones 1, seleccionado de los compuestos de fórmula:



5 tal como se representa en la siguiente tabla:

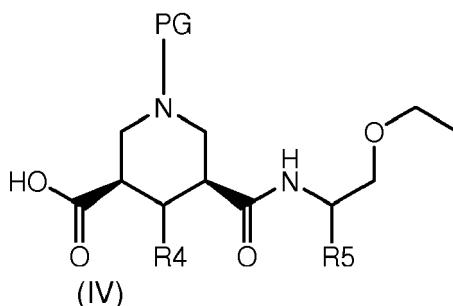
ejemplo	R1	R2	R3	R5
9				
10		H		
11		H		
12		H		
13				
14				

ejemplo	R1	R2	R3	R5
16		H		
18				

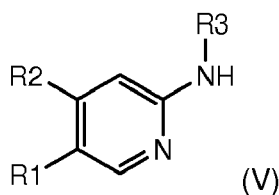
o una sal del mismo, respectivamente.

- 5 8. Compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en el diagnóstico o tratamiento terapéutico de un animal de sangre caliente.
9. Compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en el tratamiento de hipertensión, aterosclerosis, síndrome coronario inestable, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca, cardiomiopatía posinfarto, síndrome coronario inestable, disfunción diastólica, enfermedad renal crónica, fibrosis hepática, nefropatía, vasculopatía, neuropatía, enfermedades de los vasos coronarios, reestenosis tras angioplastia, presión intraocular elevada, glaucoma, crecimiento vascular anómalo, hiperaldosteronismo, deterioro cognitivo, Alzheimer, demencia, estados de ansiedad y trastornos cognitivos.
- 10 10. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en el tratamiento de hipertensión.
- 15 11. Formulación farmacéutica, que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y al menos un material portador farmacéuticamente aceptable.
12. Combinación, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente terapéuticamente activo.
- 20 13. Procedimiento para la fabricación de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, comprendiendo dicho procedimiento:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV,

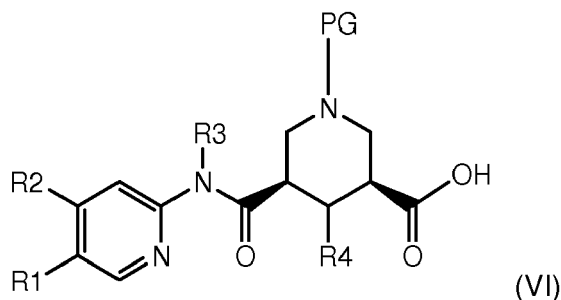


- 25 en la que PG es un grupo protector y R4 es hidrógeno y R5 es según se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o un derivado activado del mismo, con un compuesto de fórmula V,

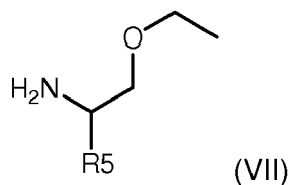


en la que R1, R2 y R3 son según se definieron en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7; o

hacer reaccionar un compuesto de fórmula VI,



- 5 en la que PG es un grupo protector y R1, R2 y R3 son según se definieron en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y R4 es hidrógeno o un derivado activado del mismo, con un compuesto de fórmula VII,



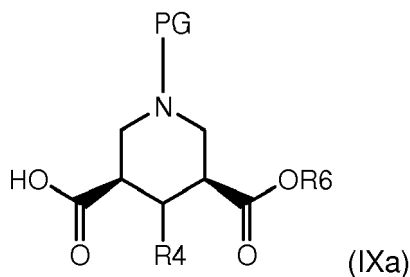
en la que R5 es según se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7;

- 10 y, si se desea, posteriormente a uno cualquiera o más de los procedimientos mencionados anteriormente convertir un compuesto obtenible de fórmula III o III' o una forma protegida del mismo en un compuesto diferente de fórmula III o III', convertir una sal de un compuesto obtenible de fórmula III o III' en el compuesto libre o una sal diferente, convertir un compuesto libre obtenible de fórmula III o III' en una sal del mismo, y/o separar una mezcla obtenible de isómeros de un compuesto de fórmula III o III' en isómeros individuales;
- 15

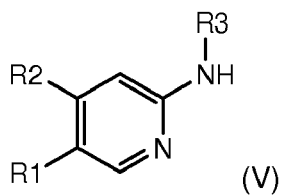
en el que en cualquiera de los materiales de partida, además de los grupos protectores específicos mencionados, pueden estar presentes grupos protectores adicionales, y se elimina cualquier grupo protector o resina unida en una fase apropiada con el fin de obtener un compuesto correspondiente de fórmula III o III', o una sal del mismo.

- 20 14. Procedimiento para la fabricación de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, comprendiendo dicho procedimiento

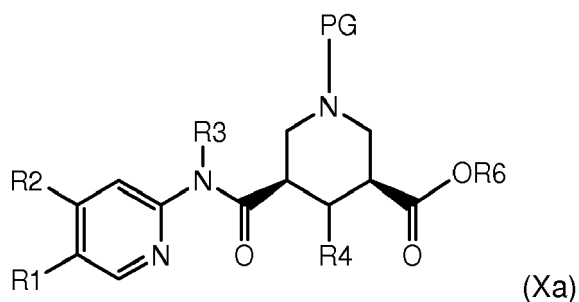
hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IXa)



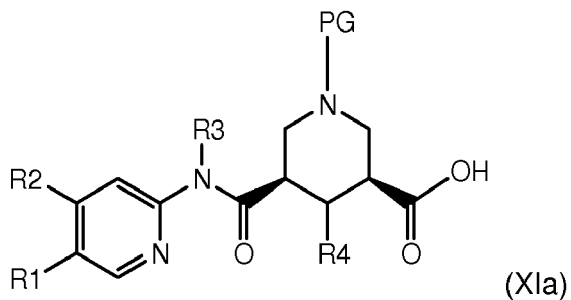
en la que PG es un grupo protector, R4 es hidrógeno y R6 es alquilo o alquenilo sustituido o no sustituido, o un derivado activado del mismo, con un compuesto de fórmula V,



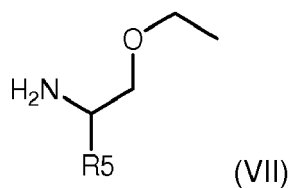
5 en la que R1, R2 y R3 son según se definieron en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7; para obtener la amida de fórmula Xa



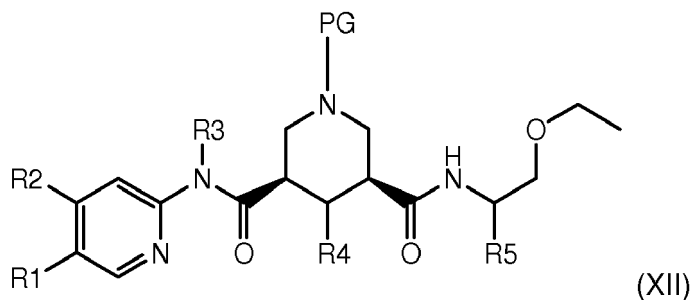
que se somete a hidrólisis del resto éster para obtener un compuesto de fórmula Xla



10 compuesto o derivado activado del mismo que puede hacerse reaccionar a su vez con un compuesto de fórmula VII,



en la que R5 es según se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para obtener un compuesto de fórmula XII

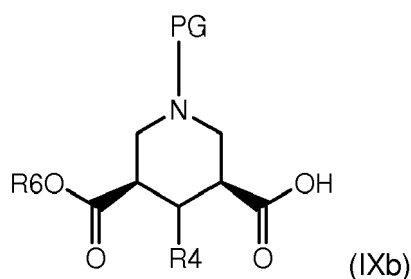


y, si se desea, posteriormente a uno cualquiera o más de los procedimientos mencionados anteriormente convertir un compuesto obtenible de fórmula III o III' o una forma protegida del mismo en un compuesto diferente de fórmula III o III', convertir una sal de un compuesto obtenible de fórmula III o III' en el compuesto libre o una sal diferente, convertir un compuesto libre obtenible de fórmula III o III' en una sal del mismo, y/o separar una mezcla obtenible de isómeros de un compuesto de fórmula III o III' en isómeros individuales;

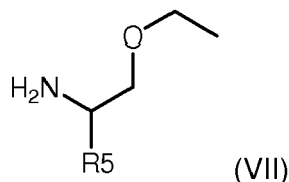
en el que en cualquiera de los materiales de partida, además de los grupos protectores específicos mencionados, pueden estar presentes grupos protectores adicionales, y se elimina cualquier grupo protector o resina unida en una fase apropiada con el fin de obtener un compuesto correspondiente de fórmula III o III', o una sal del mismo.

15. Procedimiento para la fabricación de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, comprendiendo dicho procedimiento

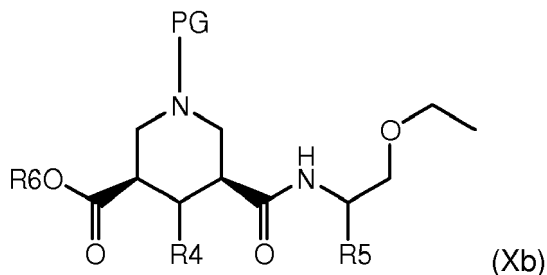
hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IXb)



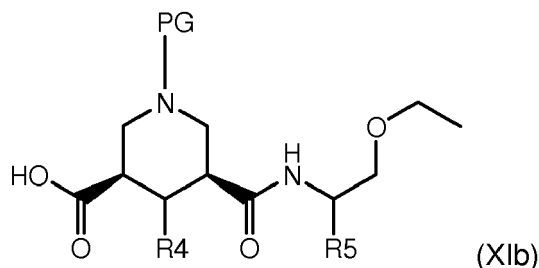
en la que PG es un grupo protector, R4 es hidrógeno y R6 es alquilo o alquenilo sustituido o no sustituido, o un derivado activado del mismo, con un compuesto de fórmula VII,



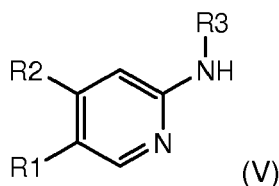
en la que R5 es según se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para obtener la amida de fórmula Xb



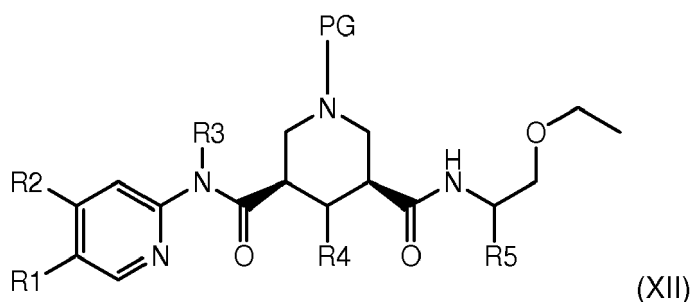
que se somete a hidrólisis del resto éster para obtener un compuesto de fórmula XIb



compuesto o derivado activado del mismo que puede hacerse reaccionar a su vez con un compuesto de fórmula V,



5 en la que R1, R2 y R3 son según se definieron en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para obtener un compuesto de fórmula XII



10 y, si se desea, posteriormente a uno cualquiera o más de los procedimientos mencionados anteriormente convertir un compuesto obtenible de fórmula III o III' o una forma protegida del mismo en un compuesto diferente de fórmula III o III', convertir una sal de un compuesto obtenible de fórmula III o III' en el compuesto libre o una sal diferente, convertir un compuesto libre obtenible de fórmula III o III' en una sal del mismo, y/o separar una mezcla obtenible de isómeros de un compuesto de fórmula III o III' en isómeros individuales;

15 en el que en cualquiera de los materiales de partida, además de los grupos protectores específicos mencionados, pueden estar presentes grupos protectores adicionales, y se elimina cualquier grupo protector o resina unida en una fase apropiada con el fin de obtener un compuesto correspondiente de fórmula III o III', o una sal del mismo.