



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 320 030**

51 Int. Cl.:

C07D 209/12 (2006.01) **A61P 9/12** (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) **A61P 9/04** (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01) **A61P 31/12** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06117363 .9**

96 Fecha de presentación : **17.03.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1717226**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.11.2006**

54

Título: **Derivados de la amida del 5-amino-4-hidroxi-8-(1H-indol-5-ilo)octan 2,7-sustituidos como inhibidores de la renina para el tratamiento de la hipertensión.**

30

Prioridad: **19.03.2004 CH 46904/04**

73

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

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.05.2009

72

Inventor/es: **Herold, Peter;**
Stutz, Stefan;
Mah, Robert;
Tschinke, Vincenzo;
Stojanovic, Aleksandar;
Jotterand, Nathalie;
Quirnbach, Michael;
Behnke, Dirk y
Marti, Christiane

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.05.2009

74

Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 320 030 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).

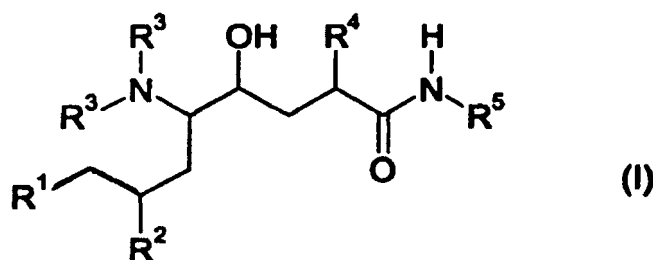
DESCRIPCIÓN

Derivados de la amida del 5-amino-4-hidroxi-8-(1H-indol-5-ilo)octan 2,7-sustituídos como inhibidores de la renina para el tratamiento de la hipertensión.

La presente invención se refiere a nuevas alcanamidas, a procesos para su preparación y a la utilización de los compuestos como fármacos, en especial como inhibidores de la renina.

Las alcanamidas utilizables como fármacos se conocen, por ejemplo, por el documento EP 678503. No obstante, especialmente con respecto a la inhibición de renina, existe todavía la necesidad de ingredientes activos muy potentes. En este contexto la mejora de las características farmacocinéticas se encuentra en primer término. Estas características dirigidas hacia una mejor biodisponibilidad son, por ejemplo, la absorción, estabilidad metabólica, solubilidad y lipofilicidad.

La invención da a conocer, por lo tanto, en primer lugar, compuestos de fórmula general:



en la que R¹ es indolilo sustituido por uno hasta cuatro radicales seleccionados entre: C₁-C₆-alquilo, C₃₋₈-cicloalquilo, C₃₋₈-cicloalcoxi, C₃₋₈-cicloalcoxi-C₁₋₆-alquilo, C₃₋₈-cicloalcoxi-C₁₋₆-alcoxi, C₁C₆-alquilamino, di-C₁-C₆-alquilamino, amino-C₁₋₆-alquilo, amino-C₂₋₇-alcoxi, polihalo-C₁₋₆-alquilo, polihalo-C₂₋₇-alcoxi, nitro, amino, oxo, óxido, C₂-C₆-alquenoilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alcanoilo, hidroxilo, halógeno, ciano, carbamoilo, carboxilo, C₁-C₆-alquilendioxo, fenilo, fenoxi, fenilito, fenil-C₁-C₆-alquilo o fenil-C₁-C₆-alcoxi, piridilcarbonilamino-C₁₋₆-alquilo, C₂₋₇-alquenoilo, C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, metoxibenciloxi, hidroxibenciloxi, metilendioxo-benciloxi, dioxolanil-C₁₋₆-alcoxi, C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₆-alquilo, C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₆-alcoxi, hidroxilo-C₂₋₇-alcoxi, carbamoilo-C₂₋₇-alcoxi, piridilcarbamoilo-C₂₋₇-alcoxi, benzoilo-C₂₋₇-alcoxi, C₁₋₆-alcoxicarbonilo, C₁₋₆-alquilcarbonilamino, C₁₋₆-alquilcarbonilamino-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquilcarbonilamino-C₂₋₇-alcoxi, (N-C₁₋₆-alquil)-C₁₋₆-alquilcarbonilamino-C₁₋₆-alquilo, (N-C₁₋₆-alquil)-C₁₋₆-alquilcarbonilamino-C₂₋₇-alcoxi, C₃₋₈-cicloalquilcarbonilamino-C₁₋₆-alquilo, C₃₋₈-cicloalquilcarbonilamino-C₂₋₇-alcoxi, C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, hidroxilo-C₁₋₆-alquilo, hidroxilo-C₂₋₇-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, hidroxilo-C₂₋₇-alcoxi-C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-alcoxicarbonilamino-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxicarbonilamino-C₂₋₇-alcoxi, C₁₋₆-alquilaminocarbonilamino-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquilaminocarbonilamino-C₂₋₇-alcoxi, C₁₋₆-alquilaminocarbonil-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquilaminocarbonil-C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-alquilaminocarbonil-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, di-C₁₋₆-alquilaminocarbonil-C₁₋₆-alquilo, di-C₁₋₆-alquilaminocarbonil-C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-alquilcarbonilo-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquilcarbonilo-C₂₋₇-alcoxi, ciano-C₁₋₆-alquilo, ciano-C₁₋₆-alcoxi, 2-oxooxazolidinil-C₁₋₆-alquilo, 2-oxooxazolidinil-C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-alcoxicarbonil-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxicarbonil-C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-alquilsulfonilamino-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquilsulfonilamino-C₁₋₆-alcoxi, (N-C₁₋₆-alquil)-C₁₋₆-alquilsulfonilamino-C₁₋₆-alquilo, (N-C₁₋₆-alquil)-C₁₋₆-alquilsulfonilamino-C₂₋₇-alcoxi, C₁₋₆-alquilamino-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquilamino-C₂₋₇-alcoxi, di-C₁₋₆-alquilamino-C₁₋₆-alquilo, di-C₁₋₆-alquilamino-C₂₋₇-alcoxi, C₁₋₆-alquilsulfonil-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquilsulfonil-C₁₋₆-alcoxi, carboxi-C₁₋₆-alquilo, carboxi-C₁₋₆-alcoxi, carboxi-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilcarbonilo, acil-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, (N-C₁₋₆-alquil)-C₁₋₆-alcoxi-carbonilamino, (N-hidroxilo)-C₁₋₆-alquilaminocarbonil-C₁₋₆-alquilo, (N-hidroxilo)-C₁₋₆-alquilaminocarbonil-C₁₋₆-alcoxi, (N-hidroxilo)aminocarbonil-C₁₋₆-alquilo, (N-hidroxilo)aminocarbonil-C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-alcoxiaminocarbonil-C₁₋₆-alquilo, 6-alcoxiaminocarbonil-C₁₋₆-alcoxi, (N-C₁₋₆-alcoxi)-C₁₋₆-alquilaminocarbonil-C₁₋₆-alquilo, (N-C₁₋₆-alcoxi)-C₁₋₆-alquilaminocarbonil-C₁₋₆-alcoxi, (N-acilo)-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilamino, C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilcarbamoilo, (N-C₁₋₆-alquil)-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilcarbamoilo, C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilcarbonilo, C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilcarbonilamino, (N-C₁₋₆-alquil)-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilcarbonilamino, 1-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilimidazol-2-ilo, 1-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquiltetrazol-5-ilo, 5-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquiltetrazol-1-ilo, 2-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquil-4-oxoimidazol-1-ilo, carbamoil-C₁₋₆-alquilo, carbamoil-C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-alquilcarbamoilo, di-C₁₋₆-alquil-carbamoilo, C₁₋₆-alquilsulfonilo, C₁₋₆-alquilamidinilo, acetamidinil-C₁₋₆-alquilo, O-metiloximil-C₁₋₆-alquilo, O,N-dimetilhidroxilamino-C₁₋₆-alquilo, C₃₋₆-cicloalquil-C₁₋₆-alcanoilo, aril-C₁₋₆-alcanoilo o heterociclicil-C₁₋₆-alcanoilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por halógeno, C₁-C₆-alcoxi, C₁₋₆-alcoxi, hidroxilo, C₁-C₆-alquilamino, di-C₁-C₆-alquilamino, C₁₋₆-alcoxicarbonilo, hidroxilo-C₁₋₆-alquilo o trifluorometilo, y también piridilo, piridilo, piridilio, piridilamino, piridil-C₁₋₆-alquilo, piridil-C₁₋₆-alcoxi, pirimidinilo, pirimidinilo, pirimidinilio, pirimidinilio, pirimidinilamino, pirimidinil-C₁₋₆-alquilo, pirimidinil-C₁₋₆-alcoxi, tienilo, tienil-C₁₋₆-alquilo, tienil-C₁₋₆-alcoxi, furilo, furil-C₁₋₆-alquilo o furil-C₁₋₆-alcoxi, piperidinoalquilo, piperidinoalcoxi, piperidinoalcoxi-alquilo, morfolinoalquilo, morfolinoalcoxi, morfolinoalcoxi-alquilo, piperazinoalquilo, piperazinoalcoxi, piperazinoalcoxi-alquilo, [1,2,4]triazol-1-ilalquilo, [1,2,4]triazol-1-ilalcoxi, [1,2,4]triazol-4-ilalquilo, [1,2,4]triazol-4-ilalcoxi, [1,2,4]oxadiazol-5-ilalquilo, [1,2,4]oxadiazol-5-ilo-alcoxi, 3-metil[1,2,4]oxadiazol-5-ilalquilo, 3-metil[1,2,4]oxadiazol-5-ilal-

ES 2 320 030 T3

coxi, 5-metil[1,2,4]oxadiazol-3-ilalquilo, 5-metil[1,2,4]oxadiazol-3-ilalcoxi, tetrazol-1-ilalquilo, tetrazol-1-ilalcoxi, tetrazol-2-ilalquilo, tetrazol-2-ilalcoxi, tetrazol-5-ilalquilo, tetrazol-5-ilalcoxi, 5-metiltetrazol-1-ilalquilo, 5-metil-tetrazol-1-ilalcoxi, tiazol-4-ilalquilo, tiazol-4-ilalcoxi, oxazol-4-ilalquilo, oxazol-4-ilalcoxi, 2-oxopirrolidinilalquilo, 2-oxopirrolidinilalcoxi, imidazolilalquilo, imidazolilalcoxi, 2-metilimidazolilalquilo, 2-metilimidazolilalcoxi o N-metilpiperazinoalquilo, N-metilpiperazinoalcoxi, N-metilpiperazinoalcoxilalquilo, dioxolanil, dioxanil, ditiolanil, diti-anil, pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, pirrolil, 4-metilpiperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, 2-hidroximetilpirrolidi-nil, 3-hidroxipirrolidinil, 3,4-dihidroxipirrolidinil, 3-acetamidometilpirrolidinil, 3-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilpirrolidinil, 4-hidroxipiperidinil, 4-oxopiperidinil, 3,5-dimetilmorfolinil, 4,4-dioxotiomorfolinil, 4-oxotiomorfolinil, 2,6-dimetil-morfolinil, 2-oxoimidazolidinil, 2-oxooxazolidinil, 2-oxopirrolidinil, 2-oxo[1,3]oxazinil, 2-oxotetrahidropirimidinil, cada uno de los cuales está sustituido por halógeno, C₁₋₆-alquil, C₁₋₆-alcoxi o dihidroxi-C₁₋₆-alquilaminocarbonil, y el radical O-CH₂CH(OH)CH₂NR_x en el que NR_x es un radical mono- o di-C₁₋₆-alquilamino, piperidino, morfolino, piperazino o N-metilpiperazino,

R² es C₁-C₆-alquilo o C₃-C₆-cicloalquilo;

cada uno de R³ son independientemente H, C₁C₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxicarbonilo o C₁-C₆-alcanoilo;

R⁴ es C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₂-C₆-alquenilo o aril-C₁-C₆-alquilo sustituido o no sustituido;

R⁵ es C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-hidroxialquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcanoiloxi-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-aminoalquilo, C₁-C₆-alquilamino-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-dialquilamino-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcanoilamido-C₁-C₆-alquilo, HO(O)C-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquil-O-(O)C-C₁-C₆-alquilo, H₂N-C(O)-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquil-HN-C(O)-C₁-C₆-alquilo, (C₁-C₆-alquil)₂N-C(O)-C₁-C₆-alquilo, C₂-C₈-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, ciano-C₁-C₆-alquilo, halo-C₁-C₆-alquilo, aril-C₀-C₆-alquilo opcionalmente sustituido, C₃-C₈-cicloalquil-C₀-C₆-alquilo opcionalmente sustituido o heterociclil-C₀-C₆-alquilo opcionalmente sustituido,

o una sal de los mismos, en particular una sal utilizable farmacéuticamente.

Como alquilo R² y R⁴ pueden ser lineales o ramificados y pueden tener preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono. Son ejemplos: metilo, etilo, n- e i-propilo, n-, i- y t-butilo, pentilo y hexilo. En una realización preferente R² y R⁴ de los compuestos de fórmula (I) son cada uno de ellos isopropilo.

Como alquilo, R⁵ puede ser lineal o ramificado y preferentemente puede contener de 1 a 4 átomos de carbono. Se han especificado en lo anterior ejemplos de alquilo. Se dará preferencia a: metilo, etilo, n- e i-propilo, n-, i- y t-butilo.

Como C₁-C₆-hidroxialquilo, R⁵ puede ser lineal o ramificado, y puede contener preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos son 2-hidroxiet-1-ilo, 2-hidroxiprop-1-ilo, 3-hidroxiprop-1-ilo, 2-, 3- o 4-hidroxibut-1-ilo, hidroxipentilo e hidroxihexilo.

Como C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo, R⁵ puede ser lineal o ramificado. El grupo alcoxi contiene preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono y el grupo alquilo preferentemente de 2 a 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos son 2-metoxiet-1-ilo, 2-metoxiprop-1-ilo, 3-metoxiprop-1-ilo, 2-, 3- o 4-metoxibut-1-ilo, 2-etoxietil-1-ilo, 2-etoxiprop-1-ilo, 3-etoxiprop-1-ilo y 2-, 3- o 4-etoxibut-1-ilo.

Como C₁-C₆-alcanoiloxi-C₁-C₆-alquilo, R⁵ puede ser lineal o ramificado. El grupo alcanoilo contiene preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono y el grupo alquilo contiene preferentemente de 2 a 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos son formiloximetilo, formiloxietilo, acetiloxietilo, propioniloxietilo y butiriloxietilo.

Como C₁-C₆-aminoalquilo, R⁵ puede ser lineal o ramificado y contener preferentemente de 2 a 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos son 2-aminoetilo, 2- o 3-aminoprop-1-ilo y 2-, 3- o 4-aminobut-1-ilo.

Como C₁-C₆-alquilamino-C₁-C₆-alquilo y C₁-C₆-dialquilamino-C₁-C₆-alquilo, R⁵ puede ser lineal o ramificado. El grupo alquilamino contiene preferentemente grupos C₁-C₄-alquilo y el grupo alquilo comprende preferentemente de 2 a 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos son 2-metilaminoet-1-ilo, 2-dimetil-aminoet-1-ilo, 2-etilaminoet-1-ilo, 2-etilaminoet-1-ilo, 3-metilaminoprop-1-ilo, 3-dimetilaminoprop-1-ilo, 4-metilaminobut-1-ilo y 4-dimetilaminobut-1-ilo.

Como C₁-C₆-alcanoilamido-C₁-C₆-alquilo, R⁵ puede ser lineal o ramificado. El grupo alcanoilo contiene preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono y el grupo alquilo contiene preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos son 2-formamidoet-1-ilo, 2-acetamidoet-1-ilo, 3-propionil-amidoet-1-ilo y 4-butililamidoet-1-ilo.

Como HO(O)C-C₁-C₆-alquilo, R⁵ puede ser lineal o ramificado, y el grupo alquilo contiene preferentemente de 2 a 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos son carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo y carboxibutilo.

Como C₁-C₆-alquil-O-(O)C-C₁-C₆-alquilo, R⁵ puede ser lineal o ramificado y los grupos alquilo contienen preferentemente cada uno de ellos de forma independiente de 1 a 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos son metoxicarbonilmetilo, 2-metoxicarbonilet-1-ilo, 3-metoxicarbonilprop-1-ilo, 4-metoxicarbonilbut-1-ilo, etoxicarbonilmetilo, 2-etoxicarbonilet-1-ilo, 3-etoxicarbonilprop-1-ilo, 4-etoxicarbonilbut-1-ilo.

ES 2 320 030 T3

Como H₂N-C(O)-C₁-C₆-alquilo, R⁵ puede ser lineal o ramificado y el grupo alquilo contiene preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos son carbamidometilo, 2-carbamidoet-1-ilo, 2-carbamido-2,2-dimetil-1-ilo, 2- ó 3-carbamidoprop-1-ilo, 2-, 3- ó 4-carbamidobut-1-ilo, 3-carbamido-2-metilprop-1-ilo, 3-carbamido-1,2-dimetilprop-1-ilo, 3-carbamido-3-metilprop-1-ilo, 3-carbamido-2,2-dimetilprop-1-ilo, 2-, 3-, 4- ó 5-carbamidopent-1-ilo, 4-carbamido-3,3- o -2,2-dimetilbut-1-ilo.

Como C₁-C₆-alquil-HN-C(O)-C₁-C₆-alquilo o (C₁-C₆-alquil)₂N-C(O)-C₁-C₆-alquilo, R⁵ puede ser lineal o ramificado, y el grupo NH-alquilo contiene preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono y el grupo alquilo contiene preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono. Son ejemplos los grupos carbamidoalquilo antes mencionados cuyos átomos de nitrógeno están sustituidos por uno o dos metilo, etilo, propilo o butilo.

Halógeno significa, por ejemplo, F, Cl, Br o I, preferentemente F o Cl.

Son ejemplos de los radicales C₁-C₆-alquilo y -alcoxi: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, y metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y tert-butoxi respectivamente.

Los radicales C₁-C₆-alquilendioxi son preferentemente metilendioxi, etilendioxi y propilendioxi. Son ejemplos de radicales C₁-C₆-alcanoilo: acetilo, propionilo y butirilo.

Cicloalquilo significa un radical hidrocarburo cíclico saturado que tiene 3-8 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Los radicales C₁-C₆-alquilenos son, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, tetra-, penta- y hexametileno; son radicales C₂-C₆-alquilenos, por ejemplo, vinileno y propenileno; son radicales C₂-C₆-alquinileno, por ejemplo, etinileno; son radicales acilo los radicales alcanoilo, preferentemente radicales C₁-C₆-alcanoilo o radicales aroilo tales como benzoilo. Arilo indica radicales mono- o policíclicos aromáticos que pueden ser mono- o polisustituidos, por ejemplo, fenilo, fenilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido, tetrahidronaftilo o tetrahidronaftilo sustituido.

Son ejemplos de sustituyentes en radicales arilo, radicales heterocíclicos y policíclicos; radicales de hidrocarburos no saturados son:

C₁-C₆-alquil, C₃₋₈-cicloalquil, C₃₋₈-cicloalcoxi, C₃₋₈-cicloalcoxi-C₁₋₆-alquil, C₃₋₈-cicloalcoxi-C₁₋₆-alcoxi, C₁-C₆-alquilamino, di-C₁-C₆-alquilamino, amino-C₁₋₆-alquil, amino-C₂₋₇-alcoxi, polihalo-C₁₋₆-alquilo, en particular trifluorometilo, polihalo-C₂₋₇-alcoxi, nitro, amino, C₂-C₆-alquilenilo, C₂-C₆-alquinilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alcanoilo, hidroxilo, halógeno, oxo, oxide, ciano, carbamoilo, carboxilo, C₁-C₆-alquilendioxi, fenilo, fenoxi, feniltio, fenil-C₁-C₆-alquilo, fenil-C₁-C₆-alcoxi, C₁₋₆-alcoxicarbonilfenilo, hidroxil-C₁₋₆-alquilfenilo, benciloxi, piridilcarbonilamino-C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alquilenilo, C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, metoxibenciloxi, hidroxibenciloxi, feniltio, metilenedioxibenciloxi, dioxolanil-C₁₋₆-alcoxi, ciclopropil-C₁₋₆-alquilo, ciclopropil-C₁₋₆-alcoxi, hidroxil-C₁₋₆-alcoxi, carbamoilo-C₁₋₆-alcoxi, piridilcarbamoilo C₁₋₆-alcoxi, benzoiloxi-C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-alcoxicarbonilo, C₁₋₆-alquilcarbonilamino, C₁₋₆-alquilcarbonilamino-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquilcarbonilamino-C₂₋₇-alcoxi, (N-C₁₋₆-alquil)-C₁₋₆-alquilcarbonilamino-C₁₋₆-alquilo, (N-C₁₋₆-alquil)-C₁₋₆-alquilcarbonilamino-C₂₋₇-alcoxi, C₃₋₈-cicloalquilcarbonilamino-C₁₋₆-alquilo, C₃₋₈-cicloalquilcarbonilamino-C₂₋₇-alcoxi, C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, hidroxil-C₁₋₆-alquilo, hidroxil-C₂₋₇-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, hidroxil-C₂₋₇-alcoxi-C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-alcoxicarbonilamino-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxicarbonilamino-C₂₋₇-alcoxi, C₁₋₆-alquilamino-carbonilamino-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquilaminocarbonilamino-C₂₋₇-alcoxi, C₁₋₆-alquilaminocarbonil-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquilaminocarbonil-C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-alquilaminocarbonil-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, di-C₁₋₆-alquilaminocarbonil-C₁₋₆-alquilo, di-C₁₋₆-alquilaminocarbonil-C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-alquilcarboniloxi-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquilcarboniloxi-C₁₋₆-alcoxi, ciano-C₁₋₆-alquilo, ciano-C₁₋₆-alcoxi, 2-oxooxazolidinil-C₁₋₆-alquilo, 2-oxooxazolidinil-C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-alcoxicarbonil-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxicarbonil-C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-alquil-sulfonilamino-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquilsulfonilamino-C₁₋₆-alcoxi, (N-C₁₋₆-alquil)-C₁₋₆-alquilsulfonilamino-C₁₋₆-alquilo, (N-C₁₋₆-alquil)-C₁₋₆-alquilsulfonilamino-C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-alquilamino-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquilamino-C₂₋₇-alcoxi, di-C₁₋₆-alquilamino-C₁₋₆-alquilo, di-C₁₋₆-alquilamino-C₂₋₇-alcoxi, C₁₋₆-alquilsulfonil-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquilsulfonil-C₁₋₆-alcoxi, carboxil-C₁₋₆-alquilo, carboxil-C₁₋₆-alcoxi, carboxil-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxicarbonilamino, acil-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, (N-C₁₋₆-alquil)-C₁₋₆-alcoxicarbonilamino, (N-hidroxil)-C₁₋₆-alquilaminocarbonil-C₁₋₆-alquilo, (N-hidroxil)-C₁₋₆-alquilaminocarbonil-C₁₋₆-alcoxi, (N-hidroxil)aminocarbonil-C₁₋₆-alquilo, (N-hidroxil)aminocarbonil-C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-alcoxiaminocarbonil-C₁₋₆-alquilo, 6-alcoxiaminocarbonil-C₁₋₆-alcoxi, (N-C₁₋₆-alcoxi)-C₁₋₆-alquilaminocarbonil-C₁₋₆-alquilo, (N-C₁₋₆-alcoxi)-C₁₋₆-alquilaminocarbonil-C₁₋₆-alcoxi, (N-acil)-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilamino, C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilcarbamoilo, (N-C₁₋₆-alquil)-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilcarbamoilo, C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilcarbonilo, C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilcarbonilamino, (N-C₁₋₆-alquil)-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilcarbonilamino, 1-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilimidazol-2-ilo, 1-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquiltetrazol-5-ilo, 5-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquiltetrazol-1-ilo, 2-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquil-4-oxo-imidazol-1-ilo, carbamoil-C₁₋₆-alquilo, carbamoil-C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-alquilcarbamoilo, di-C₁₋₆-alquilcarbamoilo, C₁₋₆-alquilsulfonilo, C₁₋₆-alquilamidinilo, acetamidinil-C₁₋₆-alquilo, O-metiltioxil-C₁₋₆-alquilo, O,N-dimetilhidroxilamino-C₁₋₆-alquilo, C₃₋₆-cicloalquil-C₁₋₆-alcanoilo, aril-C₁₋₆-alcanoilo o heterocíclicil-C₁₋₆-alcanoilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por halógeno, C₁-C₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxi, hidroxilo, C₁-C₆-alquilamino, di-C₁-C₆-alquilamino, C₁₋₆-alcoxicarbonilo, hidroxil-C₁₋₆-alquilo o trifluorometil; y piridilo, piridiloxi, piridiltio, piridilamino, piridil-C₁₋₆-alquilo, piridil-C₁₋₆-alcoxi, pirimidinilo, pirimidinilo, pirimidinilo, pirimidinilo, pirimidinilo, pirimidinilo, pirimidinilo, tienilo, tienil-C₁₋₆-alquilo, tienil-C₁₋₆-

ES 2 320 030 T3

alcoxi, furilo, furil-C₁₋₆-alquilo o furil-C₁₋₆-alcoxi, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por halógeno, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxilo o dihidroxi-C₁₋₆-alquilaminocarbonilo.

5 El término radical hidrocarburo no saturado policíclico, indica radicales tales como naftilo, ciclohexenofenilo, indanilo y acenaftilo, por ejemplo.

El término heterociclicil indica radicales heterocíclicos saturados y no saturados, monocíclicos o bicíclicos, que tienen de 1 a 4 átomos de hidrógeno y 1 ó 2 átomos de azufre, cada uno de los cuales puede ser mono- o polisustituido, en particular, mono-, di- o trisustituido. Además, el término heterociclicil comprende los radicales oxosustituidos anteriormente indicados. Son ejemplos de radicales heterociclicil: azepanil, aziridinil, dioxolanil, dioxanil, ditiolanil, ditianil, oxepanil, pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, piridil, tiepanil, tienil, pirazinil, triazolil, imidazolil, benzotiazolil, furil, piranil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, tetrahidrotiofenil, tetrahidrotiopiranil, azetidil, pirimidinil, morfolinil, tiomorfolinil, quinazolinil, quinolil, quinoxalinil, isoquinolil, benzo[b]tienil, isobenzofuranil, benzoimidazolil, oxazolil, tiazolil, indolil, pirrolil, pirazolil, triazinil, dihidrobenzofuranil, tetrahidro-quinoxalinil, dihidro-3H-benzo [1,4]oxazinil, 1H-pirrolizil, ptalazinil, [1,5]naftiridil, dihidro-2H-benzo[1,4]tiazinil, dihidro-1H-pirido[2,3-b][1-4] oxazinil, 1H-pirrolo[2,3-b]piridil, benzo[1,3]dioxolil, benzooxazolil, 2,3-dihidroindolil, indazolil o benzofuranil. Son ejemplos de radicales heterociclicil sustituidos: 1-metilpiperidinil, 1-metilpirrolidinil, 4-metilpiperazinil, 2-hidroximetilpirrolidinil, 3-hidroxipirrolidinil, 3,4-dihidroxipirrolidinil, 4-hidroxipiperidinil, 4-oxopiperidinil, 3,5-dimetilmorfolinil, 4,4-dioxotiomorfolinil, 4-oxotiomorfolinil, 2,6-dimetilmorfolinil, 2-oxoimidazolidinil, 2-oxooxazolidinil, 2-oxopiperidinil, 2-oxopirrolidinil, 2-oxo[1,3]oxazinil, 2-oxobencimidazolil, 2-oxodihidrobenzo[d][1,3]oxazinil, 4-oxodihidroimidazolil, 5-oxo-4H-[1,2,4]triazinil, 3-oxo-4H-benzo[1,4]tiazinil, 1,1,3-trioxodihidro-2H-1H-1 λ^6 -benzo[1,4] tiazinil, 1-oxopiridil, 2-oxotetrahydrobenzo[e][1,4]diazepinil, 2-oxodihidrobenzo[e][1,4]diazepinil, 1-oxo-3H-isobenzofuranil, 4-oxo-3H-tieno[2,3-d]pirimidinil, 3-oxo-4H-benzo[1,4]oxazinil, 1,1-dioxodihidro-2H-benzo[1,4]tiazinil, 2-oxo-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazinil, 2-oxobenzo-oxazolil, 2-oxo-1,3-dihidroindolil, 1-metil-1H-indazolil, 3-metil-1H-indazolil, 3-metil-1H-indolil, 1-metil-1H-indolil, metoxipiridil, 2-oxoazepanil o 2-oxotetrahidropirimidinil.

En el caso de R¹ y R⁵ los radicales heterociclicil pueden ser asimismo adicionalmente sustituidos por heterociclicilalquilo, heterociclicilalcoxi, heterociclicilalcoxialquilo o heterociclicilo, por ejemplo piperidinoalquilo, piperidinoalcoxi, piperidinoalcoxialquilo, morfolinoalquilo, morfolinoalcoxi, morfolinoalcoxialquilo, piperazinoalquilo, piperazinoalcoxi, piperazinoalcoxialquilo, [1,2,4]triazol-1-ilalquilo, [1,2,4]triazol-1-ilalcoxi, [1,2,4]triazol-4-ilalquilo, [1,2,4]triazol-4-ilalcoxi, [1,2,4]oxadiazol-5-ilalquilo, [1,2,4]oxadiazol-5-ilalcoxi, 3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilalquilo, 3-metil[1,2,4]oxadiazol-5-ilalcoxi, 5-metil[1,2,4]oxadiazol-3-ilalquilo, 5-metil[1,2,4]oxa-diazol-3-ilalcoxi, tetrazol-1-ilalquilo, tetrazol-1-ilalcoxi, tetrazol-2-ilalquilo, tetrazol-2-ilalcoxi, tetrazol-5-ilalquilo, tetrazol-5-ilalcoxi, 5-metiltetrazol-1-ilalquilo, 5-metiltetrazol-1-ilalcoxi, tiazol-4-ilalquilo, tiazol-4-ilalcoxi, oxazol-4-ilalquilo, oxazol-4-ilalcoxi, 2-oxopirrolidinilalquilo, 2-oxopirrolidinilalcoxi, imidazolilalquilo, imidazolilalcoxi, 2-metilimidazolilalquilo, 2-metilimidazolilalcoxi o N-metilpiperazinoalquilo, N-metilpiperazinoalcoxi, N-metilpiperazinoalcoxialquilo, dioxolanil, dioxanil, ditiolanil, ditianil, pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, pirrolil, 4-metilpiperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, 2-hidroximetilpirrolidinil, 3-hidroxipirrolidinil, 3,4-dihidroxipirrolidinil, 3-acetamidometilpirrolidinil, 3-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilpirrolidinil, 4-hidroxipiperidinil, 4-oxopiperidinil, 3,5-dimetilmorfolinil, 4,4-dioxotiomorfolinil, 4-oxotiomorfolinil, 2,6-dimetilmorfolinil, 2-oxoimidazolidinil, 2-oxooxazolidinil, 2-oxopirrolidinil, 2-oxo-[1,3]oxazinil, 2-oxotetrahidropirimidinil, o por el radical -O-CH₂CH(OH)CH₂NR_x en el que NR_x es un radical mono- o di-C₁₋₆-alquilamino, piperidino, morfolino, piperazino o N-metilpiperazino.

El termino polihidroxialquilo indica radicales C₁-C₇alquilo que pueden estar sustituidos por grupos 2-6 hidroxilo, por ejemplo glicerilo, arabitilo, sorbitilo, etc.

Los compuestos de fórmula (I) tienen como mínimo cuatro átomos de carbono asimétricos y, por lo tanto, pueden presentarse en forma de diastereómeros ópticamente puros, mezclas de diastereómeros, racematos diastereoméricos, mezclas de racematos diastereoméricos o como compuestos meso. La invención comprende todas estas formas. Las mezclas de diastereómeros, racematos diastereoméricos o mezclas de racematos diastereoméricos se pueden separar por métodos habituales, por ejemplo por cromatografía de columna, cromatografía de capa delgada, HPLC y similares.

Las sales de compuestos que tienen grupos de formación de sales son, en particular, sales por adición de ácidos, sales con bases o, en presencia de una serie de grupos formadores de sales, en algunos casos también sales mixtas o sales internas.

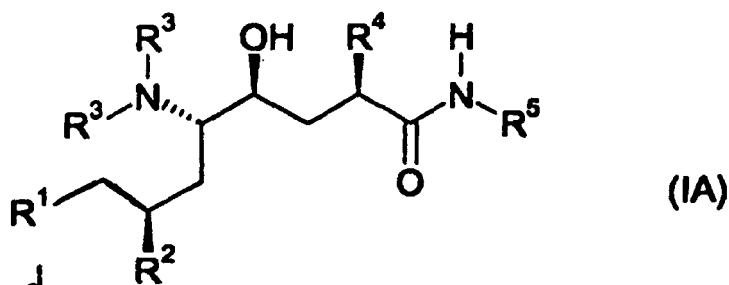
Las sales son básicamente las sales no tóxicas o farmacéuticamente utilizables de los compuestos de fórmula (I).

Estas sales son formadas, por ejemplo, a partir de compuestos de la fórmula (I) con un grupo ácido, por ejemplo, un grupo carboxilo o sulfo y son, por ejemplo, las sales de los mismos con bases adecuadas tales como sales de metales no tóxicas derivadas de metales de los grupos Ia, Ib, IIa y IIb de la Tabla Periódica de Elementos, por ejemplo, metales alcalinos, en particular sales de litio, sodio o potasio, sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de magnesio o de calcio, y asimismo sales de zinc o sales de amonio, incluyendo las sales formadas con aminas orgánicas tales como mono-, di- o trialquilaminas opcionalmente sustituidas por hidroxil, en particular, mono-, di- o tri (alquil inferior)aminas, o con bases de amonio cuaternario, por ejemplo, metil-, etil-, dietil- o trietilamina, mono-, bis- o tris(2-hidroxil(alquilo inferior)aminas, tales como etano, dietanol- o trietanolamina, tris(hidroximetil)metilamina o 2-hidroxil-tert-butilamina, N,N-di(alquilo inferior)-N-(hidroxil(alquilo inferior)aminas, tales como N,N-dimetil-N-(2-hidroxietil)amina, o N-metil-D-glucamina, o hidróxidos de amonio cuaternario tales como hidróxido de tetrabutila-

monio. Los compuestos de fórmula (I) que tienen un grupo básico, por ejemplo, un grupo amino, pueden formar sales por adición de ácido, por ejemplo con ácidos inorgánicos adecuados, por ejemplo ácidos hidrohálidos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico con sustitución de uno o ambos protones, ácido fosfórico con sustitución de uno o ambos protones, por ejemplo ácido ortofosfórico o ácido metafosfórico, o ácido pirofosfórico con sustitución de uno o varios protones o con ácidos orgánicos carboxílico, sulfónico, sulfo o fosfónico, o ácidos sulfámicos N-sustituídos, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido glucónico, ácido glucárico, ácido glucurónico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido 2-fenoxibenzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido embónico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, y asimismo aminoácidos, por ejemplo, los α -aminoácidos mencionados anteriormente, y asimismo el ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido bencensulfónico, ácido 4-metilbencensulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, 2- ó 3-fosfoglicerato, glucosa-6-fosfato, ácido N-ciclohexilsulfámico (con formación de ciclamatos) o con otros compuestos orgánicos ácidos tales como ácido ascórbico. Los compuestos de fórmula (I) con grupos ácidos y básicos pueden también formar sales internas.

Para el aislamiento y purificación también se podrían utilizar sales farmacéuticamente adecuadas.

Los compuestos preferentes de la invención son los de la fórmula general (IA)



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son cada uno de ellos los definidos anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

Otros grupos de compuestos preferentes de fórmula (I) o de modo más preferente de la fórmula (IA) son los compuestos en los que uno y de manera más preferente todos los sustituyentes son los definidos a continuación:

R^2 es C_1 - C_6 -alquilo;

R^3 es H;

R^4 es C_1 - C_6 -alquilo;

R^5 es C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_6 -alquilo, halo- C_1 - C_6 -alquilo, C_2 - C_8 -alquino, ciano- C_1 - C_6 -alquilo, C_3 - C_6 -cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_3 - C_8 -cicloalquil- C_1 - C_6 -alquilo, arilo opcionalmente sustituido, heterociclil- C_0 - C_6 -alquil opcionalmente sustituido que por C_0 -alquilo está unido por intermedio de un átomo de carbono o H_2N -C(O)- C_1 - C_6 -alquilo;

y sales farmacéuticamente utilizables de los mismos.

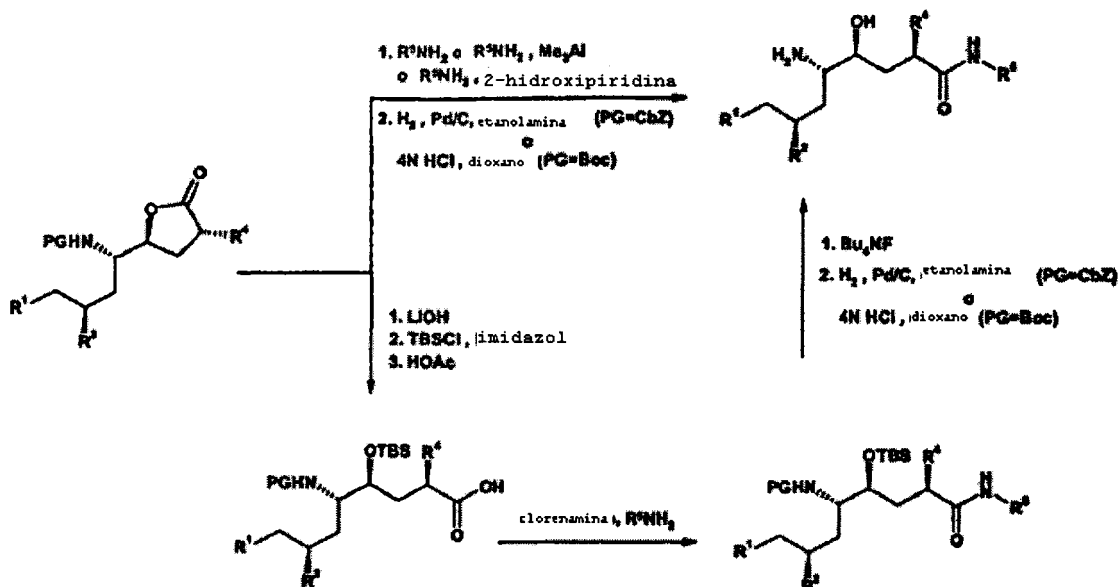
Un radical R^1 especialmente preferente es indolilo sustituido por 1 a 4 radicales seleccionados entre hidroxilo, halógeno, oxo, óxido, carbamoilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alcoxi, hidroxil- C_{1-6} -alcoxi, C_{1-6} -alcoxi- C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alcoxi- C_{1-6} -alcoxi, di- C_{1-6} -alquilamino, 2,3-dihidroxipropoxi, 2,3-dihidroxipropoxi- C_{1-6} -alcoxi, 2,3-dimetoxipropoxi, metoxibenciloxi, hidroxibenciloxi, fenetiloxi, metilenedioxibenciloxi, dioxolanil- C_{1-6} -alcoxi, ciclopropil- C_{1-6} -alcoxi, piridilcarbamoilo- C_{1-6} -alcoxi, 3-morfolino-2-hidroxipropoxi, benciloxi- C_{1-6} -alcoxi, picolifoxi, C_{1-6} -alcoxicarbonilo, C_{1-6} -alcoxi- C_{1-6} -alcoxi- C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alquilcarbonilamino, C_{1-6} -alquilcarbonilamino- C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alquilcarbonilamino- C_{1-6} -alcoxi, (N- C_{1-6} -alquil)- C_{1-6} -alquilcarbonilamino- C_{1-6} -alquilo, (N- C_{1-6} -alquil)- C_{1-6} -alquilcarbonilamino- C_{1-6} -alcoxi, C_3 - C_6 -cicloalquilcarbonilamino- C_{1-6} -alquilo, C_3 - C_6 -cicloalquil-carbonilamino- C_{1-6} -alcoxi, C_{1-6} -alcoxi- C_{1-6} -alquilo, hidroxil- C_{1-6} -alquilo, hidroxil- C_{1-6} -alcoxi- C_{1-6} -alquilo, hidroxil- C_{1-6} -alcoxi- C_{1-6} -alcoxi, C_{1-6} -alcoxicarbonilamino- C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alcoxicarbonilamino- C_{1-6} -alcoxi, C_{1-6} -alquilaminocarbonil- C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alquilaminocarbonil- C_{1-6} -alcoxi, C_{1-6} -alquilaminocarbonil- C_{1-6} -alcoxi- C_{1-6} -alquilo, di- C_{1-6} -alquilaminocarbonil- C_{1-6} -alquilo, di- C_{1-6} -alquilaminocarbonil- C_{1-6} -alcoxi, C_{1-6} -alquilcarbonilo- C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alquilcarbonilo- C_{1-6} -alcoxi, ciano- C_{1-6} -alquilo, ciano- C_{1-6} -alcoxi, 2-oxooxazolidinil- C_{1-6} -alquilo, 2-oxooxazolidinil- C_{1-6} -alcoxi, C_{1-6} -alcoxicarbonil- C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alcoxicarbonil- C_{1-6} -alcoxi, C_{1-6} -alquilsulfonilamino- C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alquilsulfonilamino- C_{1-6} -alcoxi, (N- C_{1-6} -alquil)- C_{1-6} -alquilsulfonilamino- C_{1-6} -alquilo, (N- C_{1-6} -alquil)- C_{1-6} -alquilsulfonilamino- C_{1-6} -alcoxi, C_{1-6} -alquilamino- C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alquilamino- C_{1-6} -alcoxi, di- C_{1-6} -alquilamino- C_{1-6} -

ES 2 320 030 T3

alquilo, di-C₁₋₆-alquilamino-C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-alquilsulfonil-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquilsulfonil-C₁₋₆-alcoxi, carboxi-C₁₋₆-alquilo, carboxi-C₁₋₆-alcoxi, carboxi-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilcarbonilo, acil-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, (N-C₁₋₆-alquilo)-C₁₋₆-alcoxicarbonilamino, (N-hidroxi)-C₁₋₆-alquilaminocarbonil-C₁₋₆-alquilo, (N-hidroxi)-C₁₋₆-alquilaminocarbonil-C₁₋₆-alcoxi, (N-hidroxi)aminocarbonil-C₁₋₆-alquilo, (N-hidroxi)aminocarbonil-C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-alcoxi-aminocarbonil-C₁₋₆-alquilo, 6-alcoxiaminocarbonil-C₁₋₆-alcoxi, (N-C₁₋₆-alcoxi)-C₁₋₆-alquilaminocarbonil-C₁₋₆-alquilo, (N-C₁₋₆-alcoxi)-C₁₋₆-alquilaminocarbonil-C₁₋₆-alcoxi, (N-acil)-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilamino, C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilcarbamoiilo, (N-C₁₋₆-alquil)-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilcarbamoiilo, C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilcarbonilo, C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilcarbonilamino, (N-C₁₋₆-alquil)-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilcarbonilamino, 1-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilimidazol-2-ilo, 1-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquiltetrazol-5-ilo, 5-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquiltetrazol-1-ilo, 2-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquil-4-oxoimidazol-1-ilo, carbamoiil-C₁₋₆-alquilo, carbamoiil-C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-alquil-carbamoiilo, di-C₁₋₆-alquilcarbamoiilo, C₁₋₆-alquilsulfonilo, piperidinoalquilo, piperidinoalcoxi, piperidinoalcoxialquilo, morfolinoalquilo, morfolinoalcoxi, morfolinoalcoxialquilo, piperazinoalquilo, piperazinoalcoxi, piperazinoalcoxialquilo, [1,2,4]triazol-1-ilalquilo, [1,2,4]triazol-1-ilalcoxi, [1,2,4]triazol-4-ilalquilo, [1,2,4]triazol-4-ilalcoxi, [1,2,4]oxadiazol-5-ilalquilo, [1,2,4]oxadiazol-5-ilalcoxi, 3-metil[1,2,4]oxadiazol-5-ilalquilo, 3-metil[1,2,4]oxadiazol-5-il-alcoxi, 5-metil[1,2,4]oxadiazol-3-ilalquilo, 5-metil[1,2,4]oxadiazol-3-ilalcoxi, tetrazol-1-il-alquilo, tetrazol-1-ilalcoxi, tetrazol-2-ilalquilo, tetrazol-2-ilalcoxi, tetrazol-5-ilalquilo, tetrazol-5-il-alcoxi, 5-metiltetrazol-1-ilalquilo, 5-metiltetrazol-1-ilalcoxi, tiazol-4-ilalquilo, tiazol-4-il-alcoxi, oxazol-4-ilalquilo, oxazol-4-ilalcoxi, 2-oxopirrolidinilalquilo, 2-oxopirrolidinilalcoxi, imidazolilalquilo, imidazolilalcoxi, 2-metilimidazolilalquilo, 2-metilimidazolilalcoxi, N-metilpiperazinoalquilo, N-metilpiperazinoalcoxi, N-metilpiperazinoalcoxialquilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolilo, 4-metilpiperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 2-hidroxiimetilpirrolidinilo, 3-hidroxi pirrolidinilo, 3,4-dihidroxi pirrolidinilo, 3-acetamidometilpirrolidinilo, 3-C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilpirrolidinilo, 4-hidroxi piperidinilo, 4-oxopiperidinilo, 3,5-dimetilmorfolinilo, 4,4-dioxotiomorfolinilo, 4-oxotiomorfolinilo, 2,6-dimetilmorfolinilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxo-[1,3]oxazinilo y 2-oxotetrahidropirimidinilo.

Otro R¹ especialmente preferente es indolilo sustituido por uno hasta cuatro radicales seleccionados entre hidroxi, halógeno, oxo, óxido, carbamoiilo, carboxilo, ciano, trifluorometilo, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxi, hidroxi-C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo y C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alcoxi.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser preparados de manera análoga a los procesos de preparación conocidos por la literatura. Se describen procesos de preparación similares, por ejemplo, en los documentos EP 678503, WO 01/09079, WO 01/09083, WO 02/02487, WO 02/02500, WO 02/02508, WO 02/08172, WO 02/092828 y en Helvetica Chemica Acta 86 (2003), 2848-2870 y literatura citada en los mismos (esquema).



Los detalles de las variantes de preparación específicas pueden ser adoptados de los ejemplos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados también en forma ópticamente pura. La separación en antípodos se puede efectuar por métodos conocidos por sí mismos o bien preferentemente en una etapa sintéticamente prevista por formación de sal con un ácido ópticamente activo, por ejemplo ácido mandélico (+) o (-) y separación de las sales diastereoméricas por cristalización fraccionada o preferentemente en una etapa más tardía por derivatización con un componente auxiliar quiral, por ejemplo cloruro de canfanoilo (+) o (-), y separación de los productos diastereoméricos por cromatografía y/o cristalización y subsiguiente fraccionamiento del enlace con el auxiliar quiral. Para determinar la configuración absoluta de la presente piperidina, las sales diastereoméricas puras y derivados se pueden

analizar con los métodos habituales espectroscópicos, de los que un método especialmente adecuado está constituido por la espectroscopia de rayos X sobre cristales individuales.

Los derivados profármaco de los compuestos descritos en el presente contexto son derivados de los mismos que en la aplicación *in vivo* liberan el compuesto original por un proceso químico o fisiológico. Un profármaco puede ser convertido en el compuesto original, por ejemplo, cuando se consigue el pH fisiológico o por conversión enzimática. Los derivados profármaco pueden ser, por ejemplo, ésteres de ácidos carboxílicos libremente disponibles, derivados S- y O-acilo de tioles, alcoholes o fenoles, y el grupo acilo es el definido en el presente contexto. Se dará preferencia a derivados éster utilizables farmacéuticamente que son convertidos por solvólisis en medio fisiológico en el ácido carboxílico original, por ejemplo alquil ésteres de cadena corta, cicloalquil ésteres, alquenil ésteres de cadena corta, bencil ésteres, alquil ésteres de cadena corta mono- o disustituidos tales como ω -(amino, mono- o dialquilamino, carboxilo, alcoxicarbonilo inferior)-alquil ésteres de cadena corta o tales como α -(alcanoioloxi, alcoxicarbonilo o dialquilaminocarbonilo)-alquil ésteres de cadena corta; como tales, los pivaloiloximetil ésteres y ésteres similares son utilizados de manera convencional.

Debido a la relación íntima entre un compuesto libre, un derivado profármaco y un compuesto de sal, un determinado compuesto de esta invención comprende también su derivado profármaco y forma de sal en el caso de que ello sea posible y apropiado.

Los compuestos de fórmula (I) incluyen también los compuestos en los que uno o varios átomos están sustituidos por sus isótopos estables no radioactivos; por ejemplo un átomo de hidrógeno por deuterio.

Los compuestos de fórmula (I) y los de la fórmula (IA) y las sales farmacéuticamente utilizables de los mismos tienen una acción inhibitoria sobre la renina de enzima natural. Esta última pasa desde los riñones a la sangre y en ella produce el fraccionamiento de los angiotensinógenos para formar el decapeptido angiotensina I que es fraccionado a continuación en el pulmón, los riñones y otros órganos en el octapeptido angiotensina II. La angiotensina II incrementa la presión de la sangre tanto de manera directa por constricción arterial como indirectamente por la liberación de la hormona aldosterona que inhibe la liberación del ion sodio de las glándulas adrenales, lo cual se asocia con el aumento del volumen líquido extracelular. Este aumento puede ser atribuido a la acción de la propia angiotensina II o del heptapeptido angiotensina III formado a partir de aquella como producto de fraccionamiento. Los inhibidores de la actividad enzimática de la renina producen una reducción de la formación de la angiotensina I y, como consecuencia de ello, la formación de una cantidad menor de angiotensina II. La concentración reducida de esta hormona péptido activa es la causa inmediata de la acción hipotensiva de los inhibidores de renina.

Un método experimental para la detección de la acción de los inhibidores de renina tiene lugar por medio de pruebas *in vitro*, en las que se mide la reducción de la formación de angiotensina I en diferentes sistemas (plasma humano, renina humana purificada junto con un sustrato de renina sintética o natural). Una prueba *in vitro* que es utilizada es la de Nussberger y otros (1987) J. Cardiovascular Farmacol., Vol. 9, p. 39-44 que se explica a continuación. Esta prueba mide la formación de angiotensina I en el plasma humano. La cantidad de angiotensina I formada es determinada en un radioinmunoensayo subsiguiente. Se comprueba que acción tienen los inhibidores en la formación de angiotensina I en este sistema por la adición de diferentes concentraciones de estas sustancias. El IC_{50} se refiere a la concentración de un inhibidor específico que reduce la formación de angiotensina I en 50%. Los compuestos de la presente invención muestran acciones inhibitorias en los sistemas *in vitro* con concentraciones mínimas de aproximadamente 10^{-6} hasta 10^{-10} mol/l.

En animales que han agotado las sales los inhibidores de renina producen una disminución de la presión sanguínea. La renina humana difiere de la renina de otras especies. Para la prueba de inhibidores de la renina humana se utilizan primates (titís, *Callithrix jacchus*) porque la renina humana y la renina de los primates son sustancialmente homólogas en la región enzimáticamente activa. Una prueba *in vivo* que es utilizada es la siguiente: los compuestos de prueba son probados en titís normotensivos de ambos géneros con un peso corporal de aproximadamente 350 g que se encuentran conscientes, son capaces de moverse libremente y en sus jaulas normales. Se miden la presión sanguínea y el ritmo cardíaco utilizando un catéter en la aorta descendente y se registra radiométricamente. La liberación endógena de renina es estimulada por la combinación de una dieta de una semana con poca sal con una única inyección intramuscular de furosemida (ácido 5-(aminosulfonil)-4-cloro-2-[(2-furanilmetil)amino]benzoico) (5 mg/kg). 16 horas después de la inyección de la furosemida, las sustancias de la prueba son administradas directamente en la arteria femoral por medio de una cánula de inyección o en el estómago por cebadura como suspensión o solución y se evalúa su efecto en la presión de la sangre y en el ritmo cardíaco. Los compuestos de la presente invención reducen de manera efectiva la presión sanguínea en la prueba *in vivo* descrita para dosis aproximadas de 0,003 hasta aproximadamente 0,3 mg/kg i.v. (por vía intravenosa) y en dosis de aproximadamente 0,3 hasta 30 mg/kg p.o. (por vía bucal).

Los compuestos de fórmula (I) y preferentemente los de fórmula (IA) y las sales farmacéuticamente utilizables de los mismos pueden ser utilizadas como fármacos, por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos pueden ser administrados por vía entérica, tal como oralmente, por ejemplo en forma de tabletas, tabletas recubiertas, tabletas recubiertas de azúcar, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones; por vía nasal, por ejemplo en forma de pulverizaciones nasales; en forma rectal, por ejemplo, en forma de supositorios; o por vía transdérmica, por ejemplo en forma de ungüentos o parches. La administración pueden ser también parenteral, tal como intramuscular o intravenosa, por ejemplo en forma de soluciones de inyección.

ES 2 320 030 T3

Para preparar tabletas, tabletas con recubrimiento, tabletas con recubrimientos de azúcar y cápsulas de gelatina dura, los compuestos de fórmula (I) y preferentemente los de fórmula (IA) y sales farmacéuticamente utilizables en los mismos pueden ser procesados con excipientes farmacéuticamente inertes, inorgánicos u orgánicos. Dichos excipientes utilizados, por ejemplo para tabletas, tabletas recubiertas y cápsulas de gelatina dura, pueden ser lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sales de los mismos, etc.

Son excipientes adecuados para cápsulas blandas de gelatina, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, etc. Son excipientes adecuados para la preparación de soluciones y jarabes, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc. Son excipientes adecuados para soluciones para inyecciones, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, ácidos blicos, lecitina, etc.

Son excipientes adecuados para supositorios, por ejemplo, aceites naturales o tratados, ceras, grasas, polioles semisólidos o líquidos, etc. Los preparados farmacéuticos pueden comprender también adicionalmente conservantes, solubilizantes, sustancias para incremento de la viscosidad, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, agentes de sabor, sales para alterar la presión osmótica, tampones, recubrimientos y antioxidantes. También pueden comprender otras sustancias terapéuticamente valiosas.

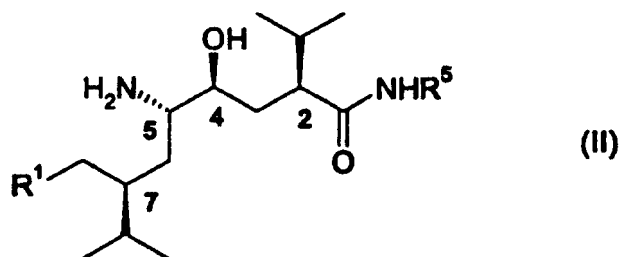
La presente invención da a conocer además la utilización de los compuestos de fórmula (I) y preferentemente de la fórmula (IA), y las sales farmacéuticamente utilizables de las mismas en el tratamiento y prevención de hipertensión y de fallo cardíaco, y también de glaucoma, infarto cardíaco, fallo renal y restenosis.

Los compuestos de fórmula (I) y preferentemente de fórmula (IA) y las sales farmacéuticamente utilizables de los mismos pueden ser administrados también en combinación con uno o varios agentes que tienen acción cardiovascular, por ejemplo α y β bloqueantes tales como fentolamina, fenoxibenzamina, prazosin, terazosin, tolazina, atenolol, metoprolol, nadolol, propranolol, timolol, carteolol etc.; vasodilatadores tales como hidralazina, minoxidil, diazoxido, nitroprusida, flosequinan etc.; antagonistas de calcio tales como amrinona, benciclan, diltiazem, fendilina, flunarizina, nicardipina, nimodipina, perhexileno, verapamil, gallopamil, nifedipina etc.; inhibidores ACE tales como cilazapril, captopril, enalapril, lisinopril etc; activadores del potasio tales como pinacidil; antiserotoninérgicos tales como quetanserín; inhibidores de tromboxano-sintetasa; inhibidores neutros de la endopeptidasa (inhibidores NEP); antagonistas de angiotensina II; y asimismo diuréticos tales como clorhidrato de tiacida, clorotiacida acetazolamida, amilorida, bumetanida, benztiacida, ácido etacrínico, furosemida, indacrinona, metolazona, espironolactona, triamteren, clortalidona etc; simpatolíticos tales como metildopa, donidina, guanabenz, reserpina; y otros agentes que son adecuados para el tratamiento de la hipertensión, fallo cardíaco o enfermedades vasculares en humanos y animales que están asociadas con la diabetes o alteraciones renales tales como fallo renal agudo o crónico. Estas combinaciones se pueden utilizar separadamente o en preparados que comprenden una serie de componentes.

Otras sustancias que pueden ser utilizadas en combinación con los compuestos de las fórmulas (I) o (IA) son los compuestos de clases (i) a (ix) de la página 1 del documento WO02/40007 (y asimismo las referencias y ejemplos que se indicarán en este documento) y las sustancias especificadas en las páginas 20 y 21 del documento WO03/027091.

La dosis puede variar dentro de amplios límites y tiene que ser adaptada desde luego a las circunstancias individuales en cada caso separado. En general, para la administración oral, una dosis diaria de unos 3 mg a unos 3 g, preferentemente unos 10 mg hasta 1 g aproximadamente, por ejemplo 300 mg por adulto (70 kg), dividido preferentemente en 1-3 dosis individuales que, por ejemplo pueden ser de igual tamaño, puede ser apropiada, si bien el límite superior especificado puede ser superado si se considera apropiado; de manera típica los niños pueden recibir una dosis más baja de acuerdo con su edad y peso corporal.

Los ejemplos siguientes explican la presente invención. Todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados y las presiones en mbar. Si no se indica de otro modo, las reacciones tendrán lugar a temperatura ambiente. La abreviatura "Rf = xx (A)" significa, por ejemplo, que el valor xx de Rf es obtenido en el sistema de disolvente A. La proporción de los disolventes entre si se indica siempre en partes en volumen. Los nombres químicos de productos finales y de los intermediarios han sido obtenidos con ayuda del programa AutoNom 2000 (Automatic Nomenclature) ("Nomenclatura automática"). Si no se indica de otro modo, la estereoquímica absoluta de los "sustituyentes de cadena principales" es (2S,4S,5S,7S) (ver fórmula II).



ES 2 320 030 T3

Gradientes HPLC en Hypersil BDS C-18 (5 μ m); columna: 4 x 125 mm

I 90% agua */10% acetonitrilo* con respecto a 0% agua */100% acetonitrilo* en 5 minutos + 2,5 minutos (1,5 ml/min)

5

II 95% agua */5% acetonitrilo* con respecto a 0% agua */100% acetonitrilo* en 40 minutos (0,8 ml/min)

* contiene 0,1% de ácido trifluoroacético

10

Se utilizan las siguientes abreviaturas:

Rf relación de distancia recorrida por una sustancia hasta la separación del frente eluyente con respecto al punto inicial en cromatografía de capa delgada

15

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

p.f. punto de fusión (temperatura)

20

Método general A

Desprotección N-CbZ

25

Una solución de 1 mmol de "derivado de N-CbZ" en 30 ml de etanol es hidrogenado en presencia de 0,1 mmol de etanolamina y 0,150 g de 10% Pd/C a una temperatura de 0-10°C durante 1-3 horas. La mezcla de reacción es aclarada por filtrado y el filtrado es concentrado por evaporación. El residuo es mezclado con 30 ml de una solución de bicarbonato sódico 1 M y se extrae con tert-butil metil éter (2x). Las fases orgánicas combinadas son secadas sobre sulfato sódico y filtradas, y el filtrado es configurado por evaporación. El compuesto del título es obtenido del residuo por medio de cromatografía "flash" (SiO₂ 60F).

30

Método general B

35 *Amidación de lactona I*

Una mezcla de 1 mmol de "lactona", "amina" (5-30 equivalentes) (se utiliza metilamina/etilamina como solución al 10% en trietilamina) y 2-hidroxipiridina (1,0 equivalentes) es agitada a una temperatura de 40-50°C durante 2-16 horas. La mezcla de reacción es mezclada con 30 ml de una solución de bicarbonato sódico 1 M y extraída con tert-butil metil éter (2x). Las fases orgánicas combinadas son secadas sobre sulfato sódico y filtradas, y el filtrado es concentrado por evaporación. El compuesto del título es obtenido a partir del residuo por medio de cromatografía flash (SiO₂ 60F).

40

45 Método general C

Amidación de lactona II

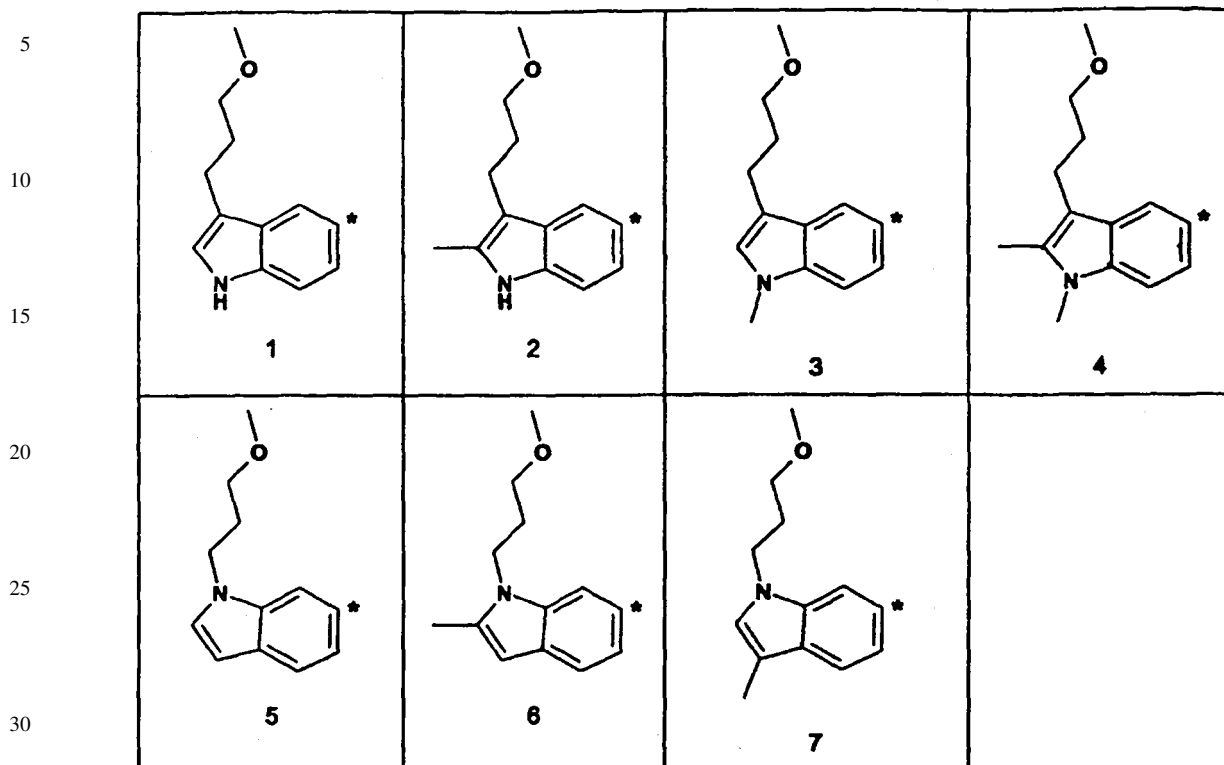
Una solución de 1,1 mmol de trimetilaluminio en solución (2M en heptano) a -78°C es mezclada con una solución de 1,2 mmol de "amina" en 1-2 ml de tolueno. La mezcla de reacción es calentada a temperatura ambiente, agitada durante otros 30-60 minutos y a continuación es concentrada por evaporación. El residuo es mezclado con una solución de 1 mmol de "lactona" en 2 ml de tolueno y agitada a 80°C durante un tiempo de 2-4 horas. La mezcla de reacción es enfriada hasta temperatura ambiente, mezclada con 10 ml de 1 N HCl y a continuación agitada durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción es diluida con salmuera y extraída con tolueno (2x), las fases orgánicas son secadas sobre sulfato sódico y concentradas por evaporación. El compuesto del título es obtenido a partir del residuo por medio de cromatografía flash (SiO₂ 60F).

50

55

60

65

Residuos R¹:

Los residuos R¹ opcionalmente protegidos (derivados bromuro o ioduro) son preparados de la forma siguiente:

1 *5-Bromo-3-(3-metoxipropil)-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-indol*

Una solución de 1,0 g de 5-bromo-3-(3-metoxiprop-(E,Z)-enil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indol en 40 ml de acetato de etilo es mezclada a 0°C con 0,152 ml de ácido acético y 0,402 g de 10% Pd/C. La mezcla es hidrogenada a 0°C durante una hora, a continuación es aclarada por filtrado y el filtrado es lavado sucesivamente con solución de bicarbonato sódico 1 M (en frío) y salmuera. La fase orgánica es secada sobre sulfato sódico y es filtrada y el filtrado es concentrado por evaporación. El compuesto del título es obtenido en forma de un aceite amarillento del residuo por medio de cromatografía flash (SiO₂ 60F). R_f = 0,25 (1:4 EtOAc-heptano). R_t = 6,26 (gradiente I).

Los materiales iniciales son preparados del modo siguiente:

a) *5-Bromo-3-(3-metoxiprop-(E,Z)-enil)-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-indol*

95,3 ml de una solución de bis(trimetilsilil)amida sódica (1 M en tetrahidrofurano) se añaden gota a gota a 0°C durante 10 minutos a la mezcla agitada de 37,9 g de bromuro de (2-metoxietil)trifenilfosfonio [55894-16-1] en tetrahidrofurano. La mezcla es agitada a 0°C durante otros 30 minutos y se añade gota a gota una solución de 22,2 g de 5-bromo-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-indol-3-carbaldehído en 100 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción es agitada a 0°C durante una hora adicional, la reacción es interrumpida con una solución de cloruro amónico 1 M, diluida con agua y extraída con tert-butil metil éter (2x). Las fases orgánicas combinadas son lavadas con agua y salmuera, secadas sobre sulfato sódico y filtradas, y el filtrado es concentrado por evaporación. El compuesto del título (mezcla E,Z) es obtenido en forma de un aceite marrón del residuo por medio de cromatografía flash (SiO₂ 60F). R_f = 0,46 (1:2 EtOAc-heptano). R_t = 6,20 (gradiente I).

b) *5-Bromo-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-indol-3-carbaldehido*

La solución agitada de 25 g de 5-bromo-1 H-indol-3-carbaldehido [877-03-2] en 250 ml de N,N-dimetilformamida es mezclada a 0°C con 4,59 g de hidruro sódico (60% en aceite mineral) en porciones. La mezcla se agitó durante 1 hora y a continuación es mezclada gota a gota con 22,5 ml de 2-(trimetilsilil)etoximetil cloruro (SEM-Cl). La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción resultante es vertida sobre 350 ml de la solución de bicarbonato sódico 1 M (en frío) y extraída con tert-butil metil éter (2x). Las fases orgánicas combinadas son lavadas progresivamente con agua (3x) y salmuera, secadas sobre sulfato sódico y filtradas, y el filtrado es concentrado por evaporación. El compuesto del título es obtenido en forma de sólido de color blanco a

ES 2 320 030 T3

partir del residuo por medio de cristalización (a partir de diisopropil éter). Rf = 0,23 (1:2 EtOAc-heptano). Rt = 5,58 (gradiente I). p.f. 105-106°C.

5 6-Bromo-1-(3-metoxipropil)-1H-indol

La solución agitada de 25 g de 6-bromo-1H-indol [52415-29-9] en 250 ml de DMPU es mezclada a 0°C con 11,2 g de hidruro sódico (60% de aceite mineral) en porciones. La mezcla es agitada durante 1 hora y luego es mezclada con 60,9 g de 1-cloro-3-metoxipropano y 4,71 g de yoduro de tetrabutilamonio (reacción exotérmica). La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 1 hora adicional. La mezcla de reacción resultante es vertida sobre 2 l de agua (fría) y extraída con tert-butil metil éter (2x). Las fases orgánicas combinadas son lavadas sucesivamente con agua (3x) y salmuera, secadas sobre sulfato sódico y filtradas, y el filtrado es configurado por evaporación. El compuesto del título es obtenido en forma de aceite ligeramente amarillento desde el residuo por medio de cromatografía flash (SiO₂ 60F). Rf = 0,31 (1:2 EtOAc-heptano). Rt = 5,10 (gradiente I).

De acuerdo con el proceso descrito para los residuos 1 y 5 se preparan los siguientes residuos en forma análoga:

2 5-Bromo-3-(3-metoxipropil)-2-metil-1H-indol

3 5-Bromo-3-(3-metoxipropil)-1-metil-1H-indol

4 5-Bromo-3-(3-metoxipropil)-1,2-dimetil-1H-indol

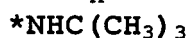
6 6-Bromo-1-(3-metoxipropil)-2-metil-1H-indol

7 6-Bromo-1-(3-metoxipropil)-3-metil-1H-indol

Residuos NHR⁵:



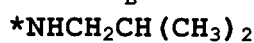
A



E



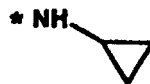
B



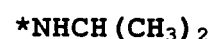
F



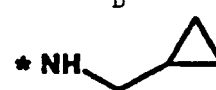
C



G



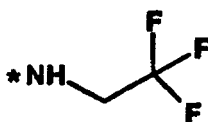
D



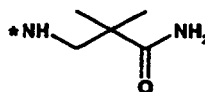
H



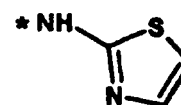
I



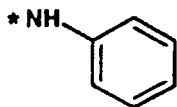
J



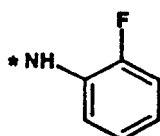
K



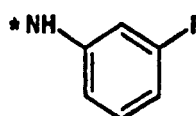
L



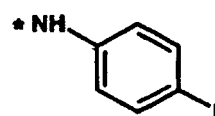
M



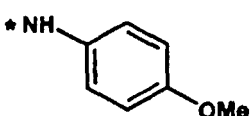
N



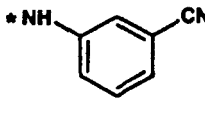
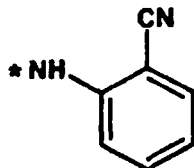
O



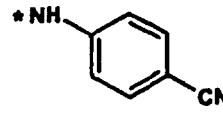
P



Q



S



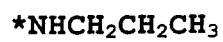
T



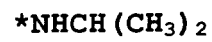
A



B

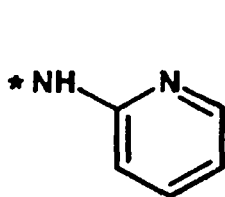


C

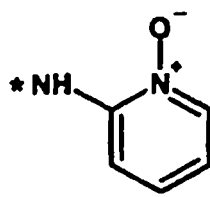


D

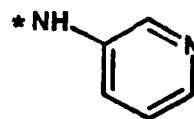
5



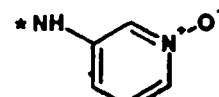
U



V



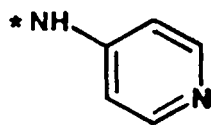
W



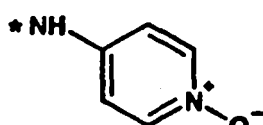
X

10

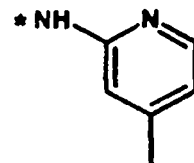
15



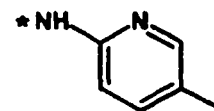
Y



Z



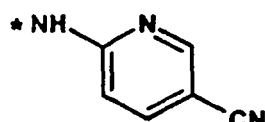
AA



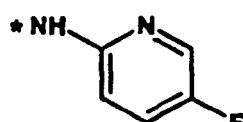
BB

20

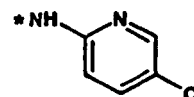
25



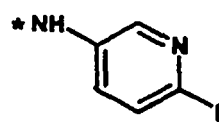
CC



DD



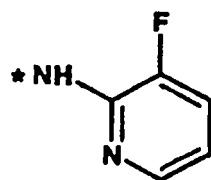
EE



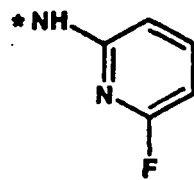
FF

30

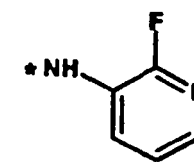
35



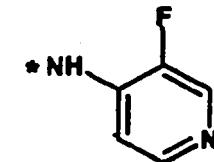
GG



HH



II



JJ

40

45

50

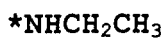
55

60

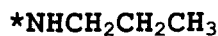
65



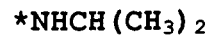
A



B

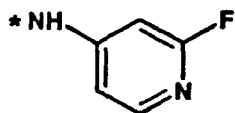


C

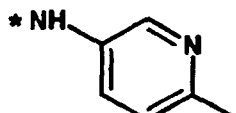


D

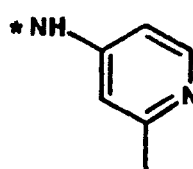
5



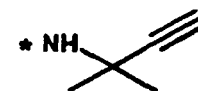
KK



LL



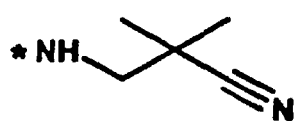
MM



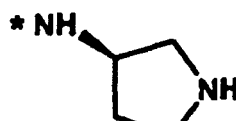
NN

10

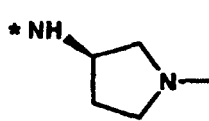
15



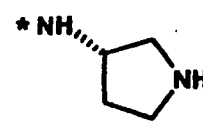
OO



PP



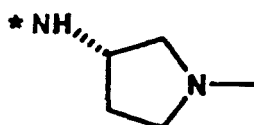
QQ



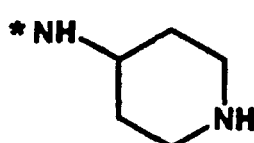
RR

20

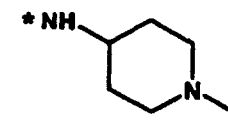
25



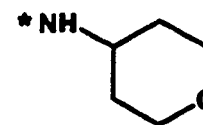
SS



TT



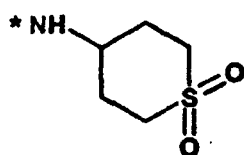
UU



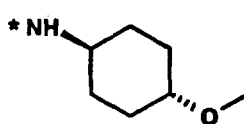
VV

30

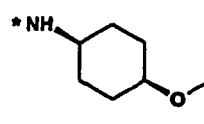
35



WW



XX



YY

40

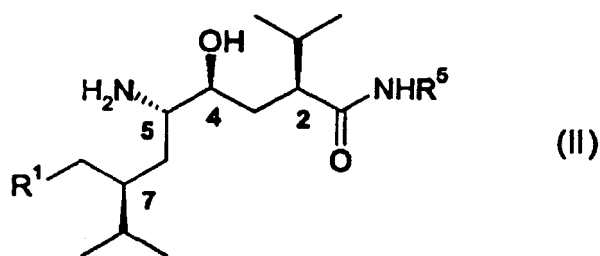
45

50

Las aminas protegidas o no protegidas correspondientes a los anteriores residuos NR¹R² se encuentran a disposición comercialmente y/o son preparadas según los métodos conocidos por la literatura especializada.

Los compuestos Ejemplo 1A hasta 1YY corresponden a la fórmula

55



60

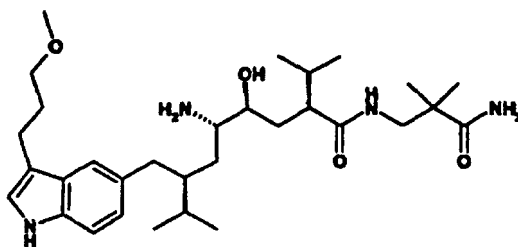
65

en la que R¹ corresponde al residuo antes indicado y NHR⁵ de cada compuesto ejemplo 1A hasta 1YY corresponde a uno de los residuos antes especificados hasta A a YY. Los átomos indicados mediante * son los lugares de unión.

ES 2 320 030 T3

Los compuestos ejemplo adicionales 2A hasta 40YY son de forma correspondiente los compuestos de fórmula (II) en los que el radical NHR⁵ adopta todas las definiciones de residuos anteriores (A hasta YY) para un R¹ determinado (definiciones de residuo anteriores 2 a 40). Por lo tanto, el compuesto ejemplo 1K es el compuesto N-(2-carbamoil-2-metilpropil)-5-amino-4-hidroxi-2-isopropil-7-[3-(3-metoxipropil)-1H-indol-5-ilmetil]-8-metilnonanamida. De manera análoga al proceso de preparación descrito en detalle a continuación se obtienen los restantes componentes 1A hasta 40YY.

Ejemplo 1K



N-(2-Carbamoil-2-metilpropil)-5-amino-4-hidroxi-2-isopropil-7-[3-(3-metoxipropil)-1H-indol-5-ilmetil]-8-metilnonanamida

La solución de 0,048 g de N-(2-carbamoil-2-metilpropil)-5-amino-4-hidroxi-2-isopropil-7-[3-(3-metoxipropil)-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-indol-5-ilmetil]-8-metil-nonanamida en 0,21 ml de fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en tetrahidrofurano) es concentrada por evaporación hasta estado seco a temperatura ambiente a presión reducida. El residuo es mezclado sucesivamente con 0,120 ml de N,N-dimetilformamida y 0,030 ml de etilendiamina y es agitado a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción es enfriada y extraída entre agua y tert-butil metil éter (2x). Las fases orgánicas son lavadas con salmuera, secadas sobre sulfato sódico y filtradas, y el filtrado es concentrado por evaporación. El compuesto del título es obtenido en forma de una masa esponjosa de color blanco a partir del residuo por medio de cromatografía "flash" (SiO₂ 60F). R_f = 0,69 (40:10:1 diclorometano-metanol-25% amoniaco concentrado). R_t = 14,61 (gradiente II).

Los materiales de partida se preparan del modo siguiente:

a) *N-(2-carbamoil-2-metilpropil)-5-amino-4-hidroxi-2-isopropil-7-[3-(3-metoxipropil)-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-indol-5-ilmetil]-8-metilnonanamida*

De manera análoga al método A, 0,356 g de bencil (4-(2-carbamoil-2-metilpropilcarbamoil)-2-hidroxi-1-{2-[3-(3-metoxipropil)-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-indol-5-ilmetil]-3-metilbutil}-5-metilhexil)carbamato se utilizan para obtener el compuesto del título en forma de masa esponjosa de color blanco R_f = 0,18 (200:20:1 diclorometano-metanol-25% amoniaco concentrado). R_t = 5,13 (gradiente I).

b) *Bencil (4-(2-carbamoil-2-metilpropilcarbamoil)-2-hidroxi-1-{2-[3-(3-metoxipropil)-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-indol-5-ilmetil]-3-metilbutil}-5-metilhexil) carbamato*

La mezcla de 0,420 g de bencil {1-(4-isopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il)-3-[3-(3-metoxipropil)-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-indol-5-ilmetil]-4-metilpentil}carbonato, 0,208 g de 3-amino-2,2-dimetilpropionamida, 0,059 g de 2-hidroxipiridina y 0,414 ml de trietilamina es agitada a 70°C durante 22 horas. La mezcla de la reacción es enfriada, mezclada con una solución de bicarbonato sódico 1 M y extraída con tert-butil metil éter (2x). Las fases orgánicas combinadas son lavadas con agua y salmuera, secadas sobre sulfato sódico y filtradas y el filtrado es concentrado por evaporación. El compuesto del título es obtenido en forma de masa esponjosa blanca a partir del residuo por medio de cromatografía flash (SiO₂ 60F). R_f = 0,17 (95:5 diclorometano-metanol). R_t = 5,79 (gradiente I).

c) *Bencil {1-(4-isopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il)-3-[3-(3-metoxipropil)-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-indol-5-ilmetil]-4-metilpentil}carbonato*

La solución en agitación de 1,52 g de 5-{1-amino-3-[3-(3-metoxipropil)-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-indol-5-ilmetil]-4-metilpentil}-3-isopropildihidrofuran-2-ona en 25 ml de acetato de etilo es mezclada a 0°C sucesivamente con 25 ml de una solución saturada de carbonato sódico y 0,514 ml de bencil cloroformato. La mezcla de la reacción es agitada a 0°C durante 1 hora. La mezcla resultante es mezclada con agua y extraída con tert-butil metil éter (2x). Las fases orgánicas son lavadas sucesivamente con una solución de bicarbonato sódico 1 M y salmuera, secadas sobre sulfato y filtradas y el filtrado es concentrado por evaporación. El compuesto del título es obtenido en forma de cristales amarillentos a partir del residuo por medios de cromatografía flash (SiO₂ 60F). R_f = 0,39 (1:2 EtOAc-heptano). R_t = 29,7 (gradiente II).p.f. 99-101°C.

ES 2 320 030 T3

d) *5-[1-Amino-3-[3-(3-metoxipropil)-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-indol-5-ilo-metil]-4-metilpentil]-3-isopropildihidrofuran-2-ona*

La solución en agitación de 1,86 g de 2-[2-ácido-2-(4-isopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il)etil]-1-[3-(3-metoxipropil)-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-indol-5-il]-3-metilbutil metoxiacetato (mezcla de diastereomero) en 100 ml de etanol es hidrogenado a 0°C en presencia de 0,165 ml de etanolamina y 1,88 g de 10% Pd/C a lo largo de 6 horas. La mezcla de la reacción es aclarada por filtrado y el filtrado es concentrado por evaporación. El residuo es mezclado con 100 ml de una solución de bicarbonato sódico 1 M y extraída con tert-butil metil éter (3x). Las fases orgánicas combinadas son secadas sobre el sulfato sódico y filtradas y el filtrado es concentrado por evaporación. El compuesto del título en bruto es obtenido en forma de aceite incoloro a partir de residuo por medio de cromatografía flash (SiO₂ 60F). Rt = 24,2 (gradiente II).

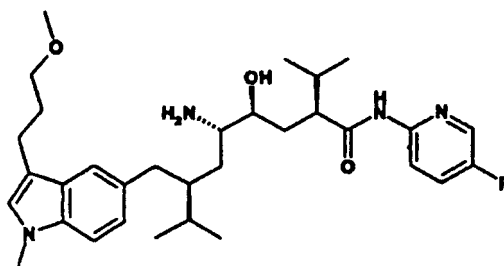
e) *2-[2-ácido-2-(4-isopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il)etil]-1-[3-(3-metoxipropil)-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-indol-5-ilo]-3-metilbutil metoxiacetato (mezcla de diastereomero)*

La solución agitada de 0,155 g de 5-(1-ácido-3-{(R,S)-hidroxi-[3-(3-metoxipropil)-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-indol-5-ilo]metil}-4-metilpentil)-3-isopropildihidrofuran-2-ona (mezcla de diastereomero) en 3,0 ml de tolueno es mezclada a 0°C con 0,049 ml de piridina, 0,052 ml de cloruro de metoxiacetilo y 0,003 g de 4-dimetilaminopiridina. La mezcla de la reacción es agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla resultante es mezclada con agua y extraída con tert-butil metil éter (2x). Las fases orgánicas combinadas son lavadas sucesivamente con una solución de bicarbonato sódico 1 M, agua y salmuera, secadas sobre sulfato sódico y filtradas y el filtrado es concentrado por evaporación. El compuesto del título (mezcla de diastereomero) es obtenido en forma de aceite amarillento a partir del residuo por medio de cromatografía flash (SiO₂ 60F). Rf = 0,28/0,24 (1:2 EtOAc-heptano). Rt = 28,2/28,6 (gradiente II).

f) *5-(1-ácido-3-{(R,S)-hidroxi-[3-(3-metoxipropil)-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-indol-5-ilo]metil}-4-metilpentil)-3-isopropildihidrofuran-2-ona (mezcla de diastereómeros)*

Una solución en agitación de 0,50 ml de dibutilmagnesio (1 M en heptano) en 2,0 ml de tetrahidrofurano es enfriada a 0°C y mezclada con 0,31 ml de n-butillitio (1 M en hexano). Después de 10 minutos, la mezcla es mezclada con la solución de 0,204 g de 5-bromo-3-(3-metoxipropil)-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-indol (residuo 1) en 0,5 ml de tetrahidrofurano y agitada a 0°C durante otros 30 minutos. La mezcla de la reacción es enfriada a -78°C y mezclada durante 2 minutos con la solución de 0,142 g de 2-[2-ácido-2-(4-isopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il)etil]-3-metilbutiraldehído [173154-02-4] en 0,5 ml de tetrahidrofurano. La mezcla resultante es agitada a -78°C durante otros 30 minutos y a continuación es sucesivamente interrumpida con solución de cloruro amónico 1 M diluido con agua y extraída con tert-butil metil éter (2x). Las fases orgánicas combinadas son lavadas con salmuera, secadas sobre sulfato sódico y filtradas y el filtrado es concentrado por evaporación. El compuesto del título (mezcla de diastereomero) es obtenido en forma de aceite amarillento a partir del residuo por medio de cromatografía flash (SiO₂ 60F). Rf = 0,25 (1:2 EtOAc-heptano). Rt = 26,9/28,1 (gradiente II).

Ejemplo 3DD



5-Amino-4-hidroxi-2-isopropil-7-[3-(3-metoxi-propil)-1-metil-1H-indol-5-ilmetil]-8-metil-ácido nonanoico (5-fluoropiridin-2-il)-amida

A la solución de 0,090 g (4-(5-fluoro-piridin-2-ilcarbamoil)-2-hidroxi-1-{2-[3-(3-metoxipropil)-1-metil-1H-indol-5-ilmetil]-3-metil-butil}-5-metil-hexil)-ácido carbámico tert-butil éster en 2,4 ml de diclorometano se añaden 1,2 ml de ácido trifluoroacético a 0°C. La mezcla de reacción es agitada a 0°C durante 1 hora y a continuación es concentrada por evaporación. El compuesto del título es obtenido en forma de una masa esponjosa de color beige a partir del residuo por medio de cromatografía flash (SiO₂ 60F). Rf = 0,35 (200:20:1 diclorometano-metanol-25% amoniaco concentrado). Rt = 4,58 (gradiente I).

ES 2 320 030 T3

Los materiales de partida son preparados de la forma siguiente:

a) *Tert-butil éster de ácido (4-(5-Fluoro-piridin-2-ilcarbamoil)-2-hidroxi-1-{2-[3-(3-metoxi-propil)-1-metil-1H-indol-5-ilmetil]-3-metilbutil}-5-metil-hexil)-carbámico*

5 A la solución de 0,210 g 5-tert-butoxicarbonilamino-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2-isopropil-7-[3-(3-metoxi-propil)-1-metil-1H-indol-5-ilmetil]-8-metil-ácido nonanoico en 3,0 ml de diclorometano se añaden 0,076 ml de 1-cloro-N,N-2-trimetilpropeniamina a 0° C. La mezcla de reacción es agitada a 0°C durante 1 hora y a continuación es concentrada por evaporación. El residuo es redisoluto en 2,0 ml de diclorometano y añadido a la solución de 0,042 g
10 2-amino-5-fluoropiridina, 0,046 ml trietilamina en 2,0 ml diclorometano a 0°C. La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción es extraída entre agua y tert-butil metil éter (2x). Las capas orgánicas combinadas son lavadas con salmuera, secadas sobre sulfato sódico, filtradas y el filtrado es concentrado por evaporación. El residuo es disuelto en 3,0 ml de tetrahidrofurano y se añaden 0,445 ml de fluoruro tetrabutilamonio (tetrahidrofurano 1M) a 0°C. La mezcla de reacción es agitada durante 1 hora y a continuación es extraída entre una
15 solución de bicarbonato sódico 1 M y tert-butil metil éter (2x). Las capas orgánicas combinadas son lavadas con salmuera, secadas sobre sulfato sódico, filtradas y el filtrado es concentrado por evaporación. El compuesto del título es obtenido en forma de un aceite beige a partir del residuo por medio de cromatografía flash (SiO₂ 60F). Rf = 0,25 (1:1 EtOAc-heptano). Rt = 5,68 (gradiente I).

20 b) *Ácido 5-tert-Butoxicarbonilamino-4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2-isopropil-7-[3-(3-metoxi-propil)-1-metil-1H-indol-5-ilmetil]-8-metil-nonanoico*

A la mezcla de 0,235 g de tert-butil éster del ácido{1-(4-Isopropil-5-oxo-tetrahydro-furan-2-ilo)-3-[3-(3-metoxi-propil)-1-metil-1H-indol-5-ilmetil]-4-metil-pentil}-carbámico en 2 ml de dioxano y 2 ml de agua se añaden 0,018 g
25 de hidróxido de litio monohidratado. Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas la solución resultante es concentrada por evaporación a 25°C y el residuo es extraído entre agua-hielo, ácido cítrico 1 M y tert-butil metil éter (2x). Las fases orgánicas combinadas son lavadas con agua, salmuera y son concentradas por evaporación a 25°C. El residuo es disuelto inmediatamente en DMF, tratado con 0,255 g imidazol y 0,321 g de tert-butildimetilclorosilano y agitado durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante es concentrada por evaporación. El residuo
30 es disuelto en agua, el pH es ajustado a 4,0 con ácido cítrico 1 M seguido de extracción con dietil éter (2x). Las fases orgánicas combinadas son concentradas por evaporación y el residuo es disuelto en 1,5 ml de tetrahidrofurano, 1,5 ml de agua y 3,8 ml de ácido acético. La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 2 horas, extraída entre agua-hielo y dietil éter (2x). Las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua y salmuera, secadas sobre sulfato sódico, filtradas y el filtrado es concentrado por evaporación. El compuesto del título es obtenido en forma de masa esponjosa
35 de color blanco a partir del residuo por medio de cromatografía flash (SiO₂ 60F). Rf = 0,32 (1:1 EtOAc-heptano). Rt = 6,96 (gradiente I).

c) *Tert-butil éster del ácido {1-(4-Isopropil-5-oxo-tetrahydro-furan-2-ilo)-3-[3-(3-metoxi-propil)-1-metil-1H-indol-5-ilmetil]-4-metilpentil}-carbámico*

40 A la solución de 0,220 g 5-{1-amino-3-[3-(3-metoxi-propil)-1-metil-1H-indol-5-ilmetil]-4-metil-pentil}-3-isopropil-dihidro-furan-2-ona en 10 ml de diclorometano se añaden 0,105 ml N,N-diisopropiletilamina y 0,134 g di-tert-butil dicarbonato a 0°C. La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 16 horas y a continuación es concentrada por evaporación. El compuesto del título es obtenido en forma de masa esponjosa de color blanco a partir del residuo por
45 medio de cromatografía flash (SiO₂ 60F). Rf = 0,29 (1:2 EtOAc-heptano). Rt = 5,94 (gradiente I).

d) *5-{1-Amino-3-[3-(3-metoxi-propil)-1-metil-1H-indol-5-ilmetil]-4-metil-pentil}-3-isopropil-dihidro-furan-2-ona*

50 De forma análoga al ejemplo 1 K (etapas d-f), se utilizan 5-bromo-3-(3-metoxipropil)-1-metil-1H-indol (residuo 3) y 2-[2-ácido-2-(4-isopropil-5-oxotetrahydrofuran-2-ilo)etil]-3-metilbutiraldehído [173154-02-4] para obtener el compuesto del título en forma de aceite incoloro. Rf = 0,57 (200:20:1 diclorometano-metanol-25% amoniaco concentrado). Rt = 4,43 (gradiente I).

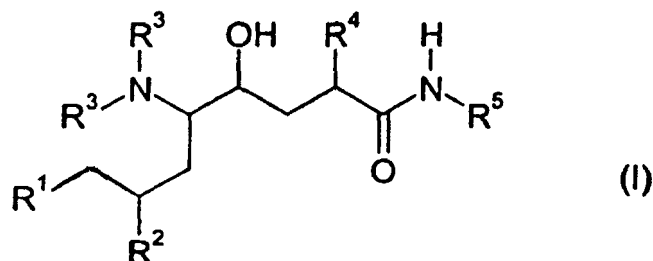
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general



en la que

- 20 R^1 es indolilo, sustituido por uno hasta cuatro radicales seleccionados entre C_1 - C_6 -alquilo, C_{3-8} -cicloalquilo, C_{3-8} -cicloalcoxi, C_{3-8} -cicloalcoxi- C_{1-6} -alquilo, C_{3-8} -cicloalcoxi- C_{1-6} -alcoxi, C_1 - C_6 -alquilamino, di- C_1 - C_6 -alquilamino, amino- C_{1-6} -alquilo, amino- C_{2-7} -alcoxi, polihalo- C_{1-6} -alquilo, polihalo- C_{2-7} -alcoxi, nitro, amino, oxo, óxido, C_2 - C_6 -alquenoilo, C_1 - C_6 -alcoxi, C_1 - C_6 -alcanoilo, hidroxi, halógeno, ciano, carbamoilo, carboxilo, C_1 - C_6 -alquilenodioxi, fenilo, fenoxi, feniltio, fenil- C_1 - C_6 -alquilo o fenil- C_1 - C_6 -alcoxi, piridilcarbonilamino- C_{1-6} -alquilo, C_{2-7} -alquenoilo, C_{1-6} -alcoxi- C_{1-6} -alcoxi, C_{1-6} -alcoxi- C_{1-6} -alcoxi- C_{1-6} -alquilo, metoxibenciloxi, hidroxibenciloxi, metilendioxi-benciloxi, dioxolanil- C_{1-6} -alcoxi, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-6} -alquilo, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-6} -alcoxi, hidroxi- C_{2-7} -alcoxi, carbamoilo- C_{2-7} -alcoxi, piridilcarbamoilo- C_{2-7} -alcoxi, benzoilo- C_{2-7} -alcoxi, C_{1-6} -alcoxicarbonilo, C_{1-6} -alquilcarbonilamino, C_{1-6} -alquil-carbonilamino- C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alquilcarbonilamino- C_{2-7} -alcoxi, (N- C_{1-6} -alquil)- C_{1-6} -alquilcarbonilamino- C_{1-6} -alquilo, (N- C_{1-6} -alquil)- C_{1-6} -alquilcarbonilamino- C_{2-7} -alcoxi, C_{3-8} -cicloalquilcarbonilamino- C_{1-6} -alquilo, C_{3-8} -cicloalquilcarbonilamino- C_{2-7} -alcoxi, C_{1-6} -alcoxi- C_{1-6} -alquilo, hidroxi- C_{1-6} -alquilo, hidroxi- C_{2-7} -alcoxi- C_{1-6} -alquilo, hidroxi- C_{2-7} -alcoxi- C_{1-6} -alcoxi, C_{1-6} -alcoxicarbonilamino- C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alcoxicarbonil-amino- C_{2-7} -alcoxi, C_{1-6} -alquilaminocarbonilamino- C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alquilaminocarbonil-amino- C_{2-7} -alcoxi, C_{1-6} -alquilaminocarbonil- C_{1-6} -alcoxi, C_{1-6} -alquilaminocarbonil- C_{1-6} -alcoxi- C_{1-6} -alquilo, di- C_{1-6} -alquilaminocarbonil- C_{1-6} -alquilo, di- C_{1-6} -alquilaminocarbonil- C_{1-6} -alcoxi, C_{1-6} -alquilcarbonilo- C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alquilcarbonilo- C_{2-7} -alcoxi, ciano- C_{1-6} -alquilo, ciano- C_{1-6} -alcoxi, 2-oxo-oxazolidinil- C_{1-6} -alquilo, 2-oxo-oxazolidinil- C_{1-6} -alcoxi, C_{1-6} -alcoxicarbonil- C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alcoxicarbonil- C_{1-6} -alcoxi, C_{1-6} -alquilsulfonilamino- C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alquil-sulfonilamino- C_{1-6} -alcoxi, (N- C_{1-6} -alquil)- C_{1-6} -alquilsulfonilamino- C_{1-6} -alquilo, (N- C_{1-6} -alquil)- C_{1-6} -alquilsulfonilamino- C_{2-7} -alcoxi, C_{1-6} -alquilamino- C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alquilamino- C_{2-7} -alcoxi, di- C_{1-6} -alquilamino- C_{1-6} -alquilo, di- C_{1-6} -alquilamino- C_{2-7} -alcoxi, C_{1-6} -alquilsulfonil- C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alquilsulfonil- C_{1-6} -alcoxi, carboxi- C_{1-6} -alquilo, carboxi- C_{1-6} -alcoxi, carboxi- C_{1-6} -alcoxi- C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alcoxi- C_{1-6} -alquil-carbonilo, acil- C_{1-6} -alcoxi- C_{1-6} -alquilo, (N- C_{1-6} -alquil)- C_{1-6} -alcoxi-carbonilamino, (N-hidroxi)- C_{1-6} -alquilaminocarbonil- C_{1-6} -alquilo, (N-hidroxi)- C_{1-6} -alquilaminocarbonil- C_{1-6} -alcoxi, (N-hidroxi)aminocarbonil- C_{1-6} -alquilo, (N-hidroxi)aminocarbonil- C_{1-6} -alcoxi, C_{1-6} -alcoxiaminocarbonil- C_{1-6} -alquilo, 6-alcoxiaminocarbonil- C_{1-6} -alcoxi, (N- C_{1-6} -alcoxi)- C_{1-6} -alquilaminocarbonil- C_{1-6} -alquilo, (N- C_{1-6} -alcoxi)- C_{1-6} -alquilamino-carbonil- C_{1-6} -alcoxi, (N-acilo)- C_{1-6} -alcoxi- C_{1-6} -alquilamino, C_{1-6} -alcoxi- C_{1-6} -alquil-carbamoilo, (N- C_{1-6} -alquil)- C_{1-6} -alcoxi- C_{1-6} -alquilcarbamoilo, C_{1-6} -alcoxi- C_{1-6} -alquil-carbonilo, C_{1-6} -alcoxi- C_{1-6} -alquilcarbonilamino, (N- C_{1-6} -alquil)- C_{1-6} -alcoxi- C_{1-6} -alquil-carbonilamino, 1- C_{1-6} -alcoxi- C_{1-6} -alquilimidazol-2-ilo, 1- C_{1-6} -alcoxi- C_{1-6} -alquiltetrazol-5-ilo, 5- C_{1-6} -alcoxi- C_{1-6} -alquiltetrazol-1-ilo, 2- C_{1-6} -alcoxi- C_{1-6} -alquil-4-oxoimidazol-1-ilo, carbamoil- C_{1-6} -alquilo, carbamoil- C_{1-6} -alcoxi, C_{1-6} -alquilcarbamoilo, di- C_{1-6} -alquil-carbamoilo, C_{1-6} -alquilsulfonilo, C_{1-6} -alquilamidinilo, acetamidinil- C_{1-6} -alquilo, O-metil-oximil- C_{1-6} -alquilo, O,N-dimetilhidroxilamino- C_{1-6} -alquilo, C_{3-6} -cicloalquil- C_{1-6} -alcanoilo, aril- C_{1-6} -alcanoilo o heterociclil- C_{1-6} -alcanoilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por halógeno, C_1 - C_6 -alquilo, C_{1-6} -alcoxi, hidroxi, C_1 - C_6 -alquilamino, di- C_1 - C_6 -alquilamino, C_{1-6} -alcoxicarbonilo, hidroxi- C_{1-6} -alquilo o trifluorometilo, y también piridilo, piridiloxi, piridiltio, piridilamino, piridil- C_{1-6} -alquilo, piridil- C_{1-6} -alcoxi, pirimidinilo, pirimidinilo, pirimidinilo, pirimidinilamino, pirimidinil- C_{1-6} -alquilo, pirimidinil- C_{1-6} -alcoxi, tienilo, tienil- C_{1-6} -alquilo, tienil- C_{1-6} -alcoxi, furilo, furil- C_{1-6} -alquilo o furil- C_{1-6} -alcoxi, piperidinoalquilo, piperidinoalcoxi, piperidinoalcoxialquilo, morfolinoalquilo, morfolinoalcoxi, morfolinoalcoxialquilo, piperazinoalquilo, piperazinoalcoxi, piperazinoalcoxialquilo, [1,2,4]triazol-1-ilalquilo, [1,2,4]triazol-1-ilalcoxi, [1,2,4]triazol-4-ilalquilo, [1,2,4]triazol-4-ilalcoxi, [1,2,4]oxadiazol-5-ilalquilo, [1,2,4]oxadiazol-5-ilo-alcoxi, 3-metil[1,2,4]oxadiazol-5-ilalquilo, 3-metil[1,2,4]oxadiazol-5-ilalcoxi, 5-metil[1,2,4]oxadiazol-3-ilalquilo, 5-metil[1,2,4]oxadiazol-3-ilalcoxi, tetrazol-1-ilalquilo, tetrazol-1-ilalcoxi, tetrazol-2-ilalquilo, tetrazol-2-ilalcoxi, tetrazol-5-ilalquilo, tetrazol-5-ilalcoxi, 5-metiltetrazol-1-ilalquilo, 5-metiltetrazol-1-ilalcoxi, tiazol-4-ilalquilo, tiazol-4-ilalcoxi, oxazol-4-ilalquilo, oxazol-4-ilalcoxi, 2-oxopirrolidinilalquilo, 2-oxopirrolidinilalcoxi, imidazolilalquilo, imidazolilalcoxi, 2-metilimidazolilalquilo, 2-metilimidazolilalcoxi o N-metilpiperazinoalquilo, N-metilpiperazinoalcoxi, N-metilpiperazinoalcoxialquilo, dioxolanil, dioxanil, ditiolanil, ditanil, pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, pirrolil, 4-metilpiperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, 2-hidroxi-metilpirrolidinil, 3-hidroxi-pirrolidinil, 3,4-dihidroxi-pirrolidinil, 3-acetamidometilpirrolidinil, 3- C_{1-6} -alcoxi- C_{1-6} -alquilpirrolidinil, 4-hidroxi-piperidinil, 4-oxopiperidinil, 3,5-dimetilmorfolinil, 4,4-dioxotiomorfolinil, 4-oxotiomorfolinil, 2,6-dimetilmorfolinil, 2-oxoimidazolidinil, 2-oxo-oxazolidinil, 2-oxopirrolidinil, 2-oxo[1,3]oxazinil, 2-oxotetrahidropiridinil, cada uno de

ES 2 320 030 T3

los cuales está sustituido por halógeno, C₁₋₆-alquil, C₁₋₆-alcoxi o dihidroxi-C₁₋₆-alquilaminocarbonil, y el radical O-CH₂CH(OH)CH₂NR_x en el que NR_x es un radical mono- o di-C₁₋₆-alquilamino, piperidino, morfolino, piperazino o N-metilpiperazino,

5 R² es C₁₋₆-alquilo o C₃₋₆-cicloalquilo;

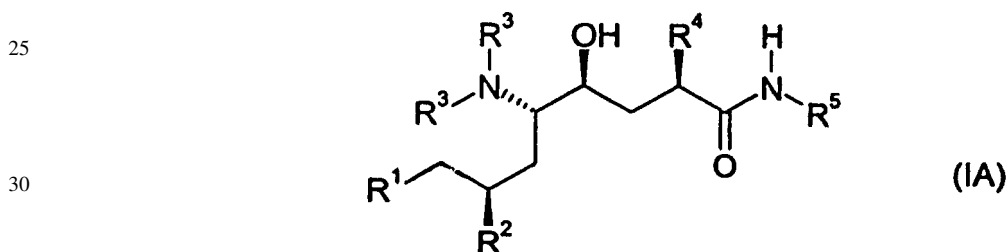
cada uno de R³ son independientemente H, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxycarbonil o C₁₋₆-alcanoil;

10 R⁴ es C₁₋₆-alquilo, C₃₋₆-cicloalquilo, C₂₋₆-alquenoil o aril-C₁₋₆-alquilo sustituido o no sustituido;

15 R⁵ es C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-hidroxialquilo, C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcanoiloxi-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-aminoalquilo, C₁₋₆-alquilamino-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-dialquilamino-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcanoilamido-C₁₋₆-alquilo, HO(O)C-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquil-O-(O)C-C₁₋₆-alquilo, H₂N-C(O)-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquil-HN-C(O)-C₁₋₆-alquilo, (C₁₋₆-alquil)2N-C(O)-C₁₋₆-alquilo, C₂₋₈-alquenoil, C₂₋₆-alquinilo, ciano-C₁₋₆-alquilo, halo-C₁₋₆-alquilo, aril-C₀₋₆-alquilo opcionalmente sustituido, C₃₋₈-cicloalquil-C₀₋₆-alquilo opcionalmente sustituido o heterociclil-C₀₋₆-alquilo opcionalmente sustituido,

o en el que uno o varios átomos han sido sustituidos por sus isótopos estables no radioactivos, o una sal de los mismos, en particular una sal de los mismos utilizable farmacéuticamente.

20 2. Compuesto, según la reivindicación 1, **caracterizado** porque es un compuesto de fórmula general (IA)



35 en la que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son cada uno de ellos tal como se ha definido para los compuestos de fórmula (I).

3. Compuesto, según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que

40 R² es C₁₋₆-alquilo; y

R⁴ es C₁₋₆-alquilo.

4. Compuesto, según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

45 R² es C₁₋₆-alquilo;

R³ es H;

50 R⁴ es C₁₋₆-alquilo;

R⁵ es C₁₋₆-alquilo, halo-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo, C₂₋₈-alquinilo, ciano-C₁₋₆-alquilo, C₃₋₆-cicloalquilo opcionalmente sustituido, C₃₋₈-cicloalquilo-C₁₋₆-alquilo, aril opcionalmente sustituido, heterociclil-C₀₋₆-alquilo opcionalmente sustituido que, para C₀-alquilo, está unido a través del átomo de carbono o H₂N-C(O)-C₁₋₆-alquilo; o una sal farmacéuticamente utilizable del mismo.

55 5. Compuesto, según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R¹ es indolilo, sustituido por uno o cuatro radicales seleccionados entre hidroxilo, halógeno, oxo, oxido, carbamoilo, carboxil, ciano, trifluorometil, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxi, hidroxil-C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alquilo y C₁₋₆-alcoxi-C₁₋₆-alcoxi.

60 6. Compuesto, según una de las reivindicaciones 1 a 5, para su utilización en el método de tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal.

7. Preparado farmacéutico que comprende, como ingrediente farmacéutico activo, un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 5 en forma libre o como sal farmacéuticamente utilizable.

65 8. Utilización de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 5, para preparar un medicamento para el tratamiento o prevención de la hipertensión, fallo cardíaco y glaucoma, infarto de miocardio, fallo renal o restenosis.

9. Utilización según la reivindicación 8, **caracterizado** porque la preparación es efectiva adicionalmente con uno o varios agentes que tienen acción cardiovascular, por ejemplo α y β bloqueantes tales como fentolamina, fenoxibenzamina, prazosin, terazosin, tolazina, atenolol, metoprolol, nadolol, propranolol, timolol, carteolol etc.; vasodilatadores tales como hidralazina, minoxidil, diazóxido, nitroprusida, flosequinan etc.; antagonistas de calcio tales como amriona, benciclan, diltiazem, fendilina, flunarizina, nicardipina, nimodipina, perhexileno, verapamil, gallopamil, nifedipina etc.; inhibidores ACE tales como cilazapril, captopril, enalapril, lisinopril etc; activadores del potasio tales como pincidil; antiserotoninérgicos tales como quetanserin; inhibidores de tromboxano-sintetasa; inhibidores neutros de la endopeptidasa (inhibidores NEP); antagonistas de angiotensina II; y asimismo diuréticos tales como clorhidrato de tiacida, clorotiácida acetazolamida, amilorida, bumetanida, benztiácida, ácido etacrínico, furosemida, indacrinona, metolazona, espironolactona, triamteren, clortalidona etc; simpatolíticos tales como metildopa, donidina, guanabenz, reserpina; y otros agentes que son adecuados para el tratamiento de la hipertensión, fallo cardíaco o enfermedades vasculares en humanos y animales que están asociadas con la diabetes o alteraciones renales tales como fallo renal agudo o crónico.

10. Compuesto de una de las formulas:

