



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 346 081**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/341** (2006.01)  
**A61K 31/351** (2006.01)  
**C07D 307/06** (2006.01)  
**C07D 309/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06778437 .1**  
96 Fecha de presentación : **14.09.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1937248**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.07.2008**

54 Título: **Amidas de ácido alcanóico sustituidas por o-heterociclos sustituidos.**

30 Prioridad: **17.09.2005 CH 1518/05**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**08.10.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**08.10.2010**

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

72 Inventor/es: **Herold, Peter;**  
**Mah, Robert;**  
**Tschinke, Vincenzo;**  
**Stutz, Stefan;**  
**Stojanovic, Aleksandar;**  
**Jelakovic, Stjepan y**  
**Marti, Christiane**

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

ES 2 346 081 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**

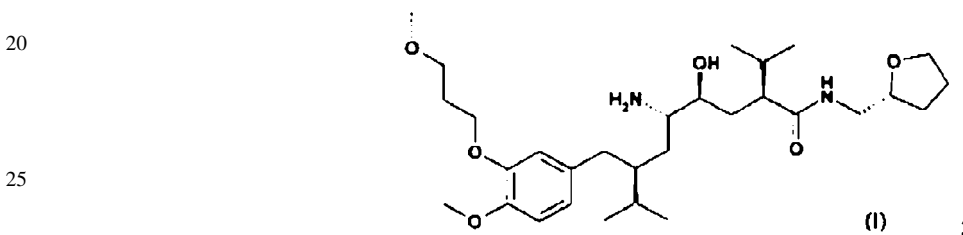
Amidas de ácido alcanóico sustituidas por o-heterociclos sustituidos.

5 La presente invención se relaciona con el uso de alcanamidas específicas como medicinas, en particular como inhibidores de renina, con un proceso para su preparación y con nuevos compuestos de este tipo.

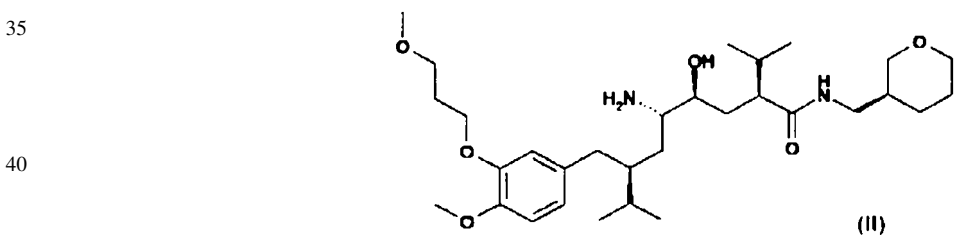
10 Alcanamidas para uso como medicinas son divulgadas por ejemplo en EP 678503. En relación especialmente con la inhibición de la renina, sin embargo, existe aún la necesidad de ingredientes activos de alta potencia. La prioridad aquí es mejorar las propiedades farmacocinéticas. Estas propiedades, que apuntan a una mejor biodisponibilidad, son por ejemplo absorción, estabilidad metabólica, solubilidad o lipofilicidad.

La invención proporciona por lo tanto compuestos y el uso de compuestos de las fórmulas (I) a (IV)

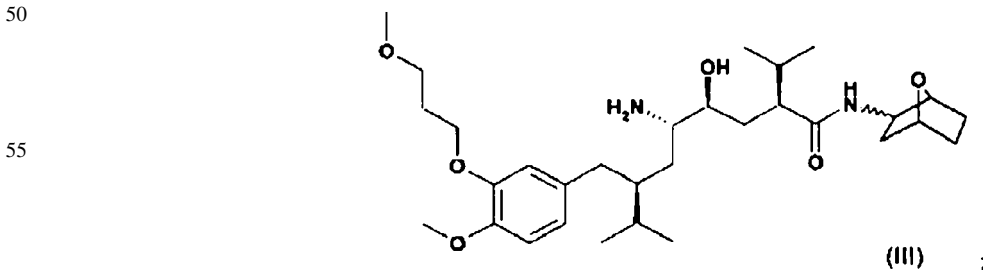
15 5-Amino-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)bencil]-8-metil-N-(tetrahidrofuran-2(R)-ilmetil) nonamida de fórmula (I):



30 5-Amino-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)bencil]-8-metil-N-(tetrahidropiran-3(S)-ilmetil) nonamida de fórmula (II):

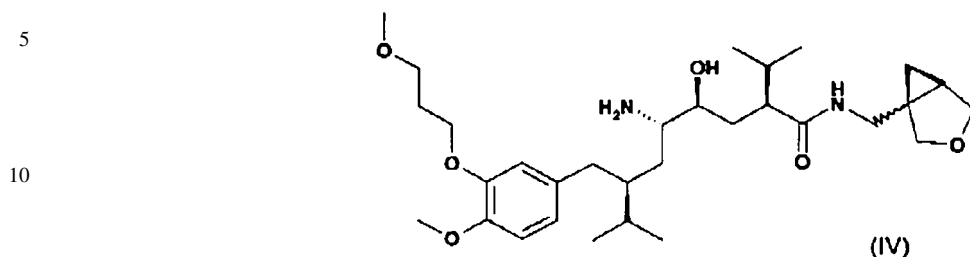


45 5-Amino-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)bencil]-8-metil-N-(7-oxabicyclo [2.2.1]hept-2(R,S)-il)nonamida de fórmula (III):



## ES 2 346 081 T3

5-Amino-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)bencil]-8-metil-N-((Z)-3-oxabicyclo [3.1.0]hex-1-ilmetil)nonamida de fórmula (IV):



15 o sales farmacéuticamente útiles de las mismas;

para producir un medicamento para la prevención, para retrasar el progreso o para el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca, glaucoma, infarto de miocardio, insuficiencia renal o reestenosis.

20 Un aspecto adicional de la presente invención es la provisión de un método para producir un medicamento para la prevención, para retrasar el progreso o para el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca, glaucoma, infarto de miocardio, insuficiencia renal o reestenosis, en donde se utiliza una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (II), (III) o (IV) o sales farmacéuticamente útiles de los mismos.

25 Las sales de compuestos con grupos formadores de sales son en particular sales de adición ácida, sales con bases o, si está presente una pluralidad de grupos formadores de sales, opcionalmente también sales mezcladas o sales interiores.

30 Las sales son principalmente las sales farmacéuticamente aceptables o las no tóxicas de compuestos de las fórmulas (I) a (IV). Tales sales las forman por ejemplo compuestos de las fórmulas (I) a (IV) que tienen un grupo ácido, por ejemplo un grupo carboxi o un grupo sulfo, y son por ejemplo sus sales con bases adecuadas, tales como sales metálicas no tóxicas derivadas de metales del grupo Ia, Ib, IIa y IIb de la Tabla Periódica de los Elementos, por ejemplo metal alcalino, en particular sales de litio, sodio o potasio, sales de metal alcalinotérreo, por ejemplo sales de magnesio o de calcio, adicionalmente sales de cinc o sales de amonio, también aquellas sales formadas con aminas orgánicas tales como opcionalmente mono, di o trialkilaminas hidroxisustituidas, especialmente mono, di o trialkilaminas inferiores, o con bases cuaternarias de amonio, por ejemplo metil, etil, dietil o trietilamina, mono, bis o tris(2-hidroxi-alkilo inferior)aminas tales como etanol, dietanol o trietanolamina, tris(hidroximetil)metilamina o 2-hidroxi-butilamina terciaria, N,N-di-alkilo inferior-N-(hidroxi-alkilo inferior)amina, tal como N,N-dimetil-N-(2-hidroxi-etil)amina, o N-metil-D-glucamina, o hidróxidos de amonio cuaternario tales como hidróxido tetrabutilamonio.

45 Por alkilo inferior se entiende un grupo alkilo que tiene de 1 a 6 átomos de C. Los compuestos de la fórmula I que tienen un grupo básico, por ejemplo un grupo amino, pueden formar sales de adición ácida, por ejemplo con ácidos inorgánicos adecuados, por ejemplo ácido de haluro de tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico con reemplazo de uno o ambos protones, ácido fosfórico con reemplazo de uno o más protones, por ejemplo ácido ortofosfórico o ácido metafosfórico, o ácido pirofosfórico con reemplazo de uno o más protones, o con ácidos orgánicos carboxílico, sulfónico o fosfónico o ácidos sulfámicos N-sustituidos, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido maléico, ácido hidroximaléico, ácido metilmaléico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido glucónico, ácido glucárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido 2-fenoxibenzóico, ácido 2-acetoxibenzóico, ácido embónico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, además aminoácidos tales como, por ejemplo, los  $\alpha$ -aminoácidos mencionados aquí más adelante, y ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, 2 ó 3-fosfoglicerato, glucosa 6-fosfato, ácido N-ciclohexilsulfámico (para formar ciclamatos) o con otros compuestos orgánicos ácidos tales como ácido ascórbico. Compuestos de la presente invención que tienen grupos ácidos y básicos pueden formar también sales internas.

También se pueden utilizar sales farmacéuticamente inadecuadas para aislamiento y purificación.

60 Los compuestos de la invención también incluyen compuestos en los cuales uno o más átomos son reemplazados por sus isótopos estables no radioactivos; por ejemplo un átomo de hidrógeno por deuterio.

65 Los derivados de prodrogas de los compuestos descritos aquí son derivados de los mismos que acostumbran liberar *in vivo* el compuesto original por medio de un proceso químico o fisiológico. Una prodroga puede ser convertida por ejemplo en el compuesto original cuando se alcanza un pH fisiológico o por medio de conversión enzimática. Los posibles ejemplos de derivados de prodrogas son ésteres de ácidos carboxílicos de libre disposición, derivados S y O-acilo de tioles, alcoholes o fenoles, estando definido el grupo acilo como se lo define aquí. Los derivados preferidos

son derivados de éster farmacéuticamente aceptables que son convertidos por medio de solvólisis en medio fisiológico en el ácido carboxílico original, tal como, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alqueno inferior, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo inferior mono o disustituidos tales como ésteres de alquilo  $\omega$ -(amino, mono o dialquilamino, carboxi, alcoxicarbonilo inferior) o tales como ésteres de alquilo  $\alpha$ -(alcanoiloxi, alcoxicarbonilo o dialquilaminocarbonilo) inferior; convencionalmente, se utilizan como tales pivaloiloximetil ésteres y ésteres similares.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar en una forma análoga al proceso de preparación divulgado en la literatura (ver WO 2002008172 y WO 2002/002508 y en la literatura citada allí). Otros procesos de preparación están descritos por ejemplo en EP 678503, EP 702004, WO 01/09079, WO 01/09083, WO 02/02487, EP716007, WO 02/02500, WO 02/092828 y en Helvetica Chemica Acta 86 (2003) 2848-2870 y en la literatura citada allí.

En los ejemplos pueden encontrarse detalles de las variantes específicas de preparación.

Los compuestos de la presente invención se preparan en forma ópticamente pura. La separación en antípodas puede lograrse por medio de métodos ya conocidos, ya sea preferiblemente en una etapa temprana en la síntesis por medio de la formación de una sal con un ácido ópticamente activo tal como, por ejemplo, ácido (+)- o (-)-mandélico y separación de las sales diastereoméricas por medio de cristalización fraccionada o preferiblemente en una fase bastante tardía por formación de un derivado con un componente quiral auxiliar tal como, por ejemplo, cloruro de (+)- o (-)-camfanoilo, y separación de los productos diastereoméricos por cromatografía y/o cristalización y posterior escisión del enlace con el auxiliar quiral. Las sales diastereoméricas puras y derivados se pueden analizar para determinar la configuración absoluta de la piridina contenida por medio de métodos espectroscópicos convencionales, con espectroscopía de rayos X sobre cristales individuales que representa un método particularmente adecuado.

Los compuestos de la presente invención, y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen un efecto inhibidor sobre la enzima renina natural. Esta última pasa de los riñones a la sangre y allí realiza la escisión de angiotensinógeno para formar el decapeptido angiotensina I que es luego escindida en el pulmón, los riñones y otros órganos hasta el octapeptido angiotensina II. La angiotensina II eleva la presión sanguínea tanto directamente por medio de constricción arterial, como indirectamente por medio de la liberación de la hormona aldosterona, que retiene iones de sodio, de las adrenales, que están asociados con un incremento en el volumen de fluido extracelular. Este incremento es atribuible al efecto de la misma angiotensina II o del heptapeptido angiotensina III formado a partir de allí como producto de escisión. Los inhibidores de la actividad enzimática de la renina logran una reducción en la formación de angiotensina I y, como consecuencia de lo mismo, la formación de una cantidad más pequeña de angiotensina II. La concentración reducida de esta hormona peptídica activa es la causa directa del efecto de disminución de la presión arterial de los inhibidores de la renina.

El efecto de los inhibidores de renina se detecta entre otros experimentalmente por medio de ensayos *in vitro* donde se mide la reducción en la formación de angiotensina I en diferentes sistemas (plasma humano, renina humana purificada junto con sustrato de renina natural o sintético). Entre otros, se utiliza el siguiente ensayo *in vitro* de Nussberger y colaboradores, (1987) J. Cardiovascular Pharmacol., Vol. 9, páginas 39-44. Este ensayo mide la formación de angiotensina I en plasma humano. La cantidad formada de angiotensina I se determina en un radioinmunoensayo posterior. El efecto de inhibidores sobre la formación de angiotensina I se analiza en este sistema por medio de la adición de diferentes concentraciones de estas sustancias. La  $IC_{50}$  se define como la concentración del inhibidor particular que reduce la formación de angiotensina I en un 50%.

Los compuestos de la presente invención muestran efectos inhibitorios en los sistemas *in vitro* en concentraciones mínimas de aproximadamente  $10^{-6}$  hasta aproximadamente  $10^{-10}$  mol/l.

El compuesto que tiene el Ejemplo número 1 muestra un  $IC_{50}$  de  $2.6 \cdot 10^{-9}$  mol/l.

Los inhibidores de renina logran una caída en la presión arterial en animales empobrecidos en sal. La renina humana difiere del de otras especies. Los inhibidores de renina humana se analizan utilizando primates (titíes, *Callithrix jacchus*) ya que la renina humana y la renina de primates son sustancialmente homólogas en la región enzimáticamente activa. Se emplea el siguiente ensayo *in vivo* entre otros: se analizan los compuestos del ensayo en titíes normotensos de ambos sexos con un peso corporal de aproximadamente 350 g, que están conscientes, sin restricciones y en sus jaulas normales. Se miden la tensión arterial y el ritmo cardíaco con un catéter en la aorta descendente y se registran radiométricamente. Se estimula la liberación endógena de renina combinando una dieta baja en sal durante 1 semana con una inyección intramuscular única de furosemida del ácido (5-(aminosulfonil)-4-cloro-2-[(2-furanil-metil)amino-benzóico]) (5 mg/kg). 16 horas después de la inyección de furosemida, se administran las sustancias del ensayo ya sea directamente dentro de la arteria femoral por medio de una aguja hipodérmica o como una suspensión o solución por medio de una sonda en el estómago, y se evalúa su efecto sobre la tensión arterial y el ritmo cardíaco. Los compuestos de la presente invención tienen un efecto en la disminución de la tensión arterial en el ensayo descrito *in vivo* con dosis intravenosas, de aproximadamente 0.003 hasta aproximadamente 0.3 mg/kg y con dosis orales de aproximadamente 0.3 hasta aproximadamente 30 mg/kg.

## ES 2 346 081 T3

Se puede analizar el efecto redactor de la tensión arterial de los compuestos descritos aquí *in vivo* utilizando el siguiente protocolo:

5 Las investigaciones se hicieron en ratas doblemente transgénicas (dTGR) macho de 5 a 6 semanas de edad, que sobreexpresan tanto angiotensinógeno humano como renina humana y consecuentemente desarrollan hipertensión (Bohlender J. y colaboradores, J Am Soc Nephrol 2000; 11: 2056-2061). Esta cepa de rata doblemente transgénica fue producida por medio de cruzamiento de razas de dos cepas transgénicas, una para angiotensinógeno humano con el promotor endógeno y otra para renina humana con el promotor endógeno. Ninguna cepa transgénica individual era hipertensa. Las ratas doblemente transgénicas, tanto machos como hembras, desarrollan hipertensión severa (presión sistólica media, aproximadamente 200 mm de Hg) y mueren después de una media de 55 días si no son tratadas. El hecho de que la renina humana pueda ser estudiada en la rata es una característica única de este modelo. Las ratas de edad similar Sprague-Dawley sirven como animales de control no hipertensos. Los animales se dividen en grupos de tratamiento y reciben una sustancia de prueba o vehículo (control) durante diferentes períodos de tratamiento. Las dosis aplicadas para administración oral pueden estar en el rango de 0.5 a 100 mg/kg de peso corporal. A través de todo el estudio, los animales reciben una alimentación estándar y agua corriente a placer. Se miden teleméricamente la tensión arterial sistólica y diastólica, y el ritmo cardíaco por medio de transductores implantados en la aorta abdominal, permitiéndoles a los animales movimiento libre y no restringido.

20 El efecto de los compuestos descritos aquí sobre el daño del riñón (proteinuria) se puede analizar *in vivo* utilizando el siguiente protocolo:

25 Las investigaciones se hicieron en ratas doblemente transgénicas (dTGR) macho de 4 semanas de edad, como se describió anteriormente. Los animales se dividen en grupos de tratamiento y reciben la sustancia de prueba o vehículo (control) cada día durante 7 semanas. Las dosis aplicadas para administración oral pueden estar en el rango de 0.5 a 100 mg/kg de peso corporal. A través de todo el estudio, los animales reciben una alimentación estándar y agua corriente a placer. Se colocan los animales periódicamente en jaulas de metabolismo con el propósito de determinar la excreción urinaria durante las 24 horas de albúmina, diuresis, natriuresis, y la osmolalidad de la orina. Al final del estudio, se sacrifican los animales y se pueden remover también los riñones y corazones para determinar el peso y para investigaciones inmunohistológicas (fibrosis, infiltración de células T/macrófagos, etc.).

30 Se pueden analizar las propiedades farmacocinéticas de los compuestos descritos aquí *in vivo* utilizando el siguiente protocolo:

35 Las investigaciones se realizan en ratas macho que ya cuentan con un catéter (arteria carótida) (300 g  $\pm$  20%) que pueden moverse libremente a través de todo el estudio. Se administra el compuesto en forma intravenosa y oral (sonda) en conjuntos separados de animales. Las dosis aplicadas para administración oral pueden estar en el rango de 0.5 a 50 mg/kg de peso corporal; las dosis para administración intravenosa pueden estar en el rango de 0.5 a 20 mg/kg de peso corporal. Se recolectan muestras de sangre a través del catéter antes de la administración del compuesto y durante un período posterior de 24 horas utilizando un dispositivo de muestreo automatizado (AccuSampler, DiLab Europe, Lund, Suecia). Se determinan los niveles en plasma del compuesto utilizando un método analítico validado de LC-MS. Se lleva a cabo el análisis farmacocinético sobre las curvas de tiempo - concentración en plasma después de promediar todas las concentraciones en plasma en el transcurso del tiempo para cada ruta de administración. Los parámetros farmacocinéticos típicos que son calculados incluyen: concentración máxima ( $C_{max}$ ), tiempo hasta una concentración máxima ( $t_{max}$ ), área bajo la curva desde 0 horas hasta el momento de la última concentración cuantificable ( $AUC_{0-t}$ ), el área bajo la curva desde el tiempo 0 hasta el infinito ( $AUC_{0-inf}$ ), constante de la velocidad de eliminación (K), vida media terminal (t), biodisponibilidad oral absoluta o fracción absorbida (F), despeje (CL), y Volumen de distribución durante la fase terminal (Vd).

50 Los compuestos de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser utilizados como medicinas, por ejemplo en la forma de productos farmacéuticos. Los productos farmacéuticos se pueden administrar en forma entérica, tal como en forma oral, por ejemplo en la forma de tabletas, tabletas lacadas, tabletas recubiertas de azúcar, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones, en forma nasal, por ejemplo en la forma de atomizadores nasales, en forma rectal, por ejemplo en la forma de supositorios, o en forma transdérmica, por ejemplo en la forma de ungüentos o parches. Sin embargo, también es posible la administración en forma parenteral, tal como en forma intramuscular o intravenosa, por ejemplo en forma de soluciones para inyección.

60 Se pueden producir tabletas, tabletas lacadas, tabletas recubiertas de azúcar y cápsulas de gelatina dura por medio del procesamiento de los compuestos de la presente invención, y sus sales farmacéuticamente aceptables con excipientes orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente inertes.

Los excipientes de estos tipos que pueden ser utilizados por ejemplo para tabletas, tabletas recubiertas de azúcar y cápsulas de gelatina dura son lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sales de los mismos, etc.

65 Los excipientes adecuados para cápsulas de gelatina blandas son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, etc.

## ES 2 346 081 T3

Los excipientes adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc.

5 Los excipientes adecuados para soluciones para inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, ácidos biliares, lecitina, etc.

Los excipientes adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos, etc.

10 Los productos farmacéuticos pueden incluir además preservantes, solubilizadores, sustancias para incrementar la viscosidad, estabilizadores, agentes humectantes, emulsificantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para alterar la presión osmótica, amortiguadores, agentes de recubrimiento o antioxidantes. Pueden incluir también otras sustancias de valor terapéutico.

15 La presente invención proporciona además el uso de los compuestos de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables en el tratamiento o prevención de alta tensión arterial, insuficiencia cardíaca, glaucoma, infarto del miocardio, insuficiencia renal y reestenosis.

20 Los compuestos de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser administrados también en combinación con uno o más agentes que tienen actividad cardiovascular, por ejemplo  $\alpha$  y  $\beta$ -bloqueadores tales como fentolamina, fenoxi-benzamina, prazosina, terazosina, tolazina, atenolol, metoprolol, nadolol, propranolol, timolol, carteolol, etc.; vasodilatadores tales como hidralazina, minoxidil, diazóxido, nitroprusido, flosequinan, etc.; antagonistas de calcio tales como amrinona, benciclan, diltiazem, fendilina, flunarizina, nicardipina, nimodipina, perhexilina, verapamilo, galopamilo, nifedipina, etc.; inhibidores de ACE tales como cilazapril, captopril, enalapril, lisinopril, etc.; activadores de potasio tales como pinacidil; antiserotoninérgicos tales como ketanserina; inhibidores de la tromboxano sintetasa; inhibidores neutros de endopeptidasa (inhibidores de NEP); antagonistas de angiotensina II; y diuréticos tales como hidroclorotiazida, clorotiazida, acetazolamida, amilorida, bumetanida, benzotiazida, ácido etacrínico, furosemida, indacrinona, metolazona, espironolactona, triamtereno, clortalidona, etc.; simpatolíticos tales como metildopa, clonidina, guanabenz, reserpina; y otros agentes adecuados para el tratamiento de tensión arterial  
25 30 aguda o crónica en humanos y animales. Tales combinaciones se pueden utilizar en forma separada o en productos que incluyen una pluralidad de componentes.

35 Otras sustancias que pueden ser utilizadas en combinación con los compuestos de la presente invención son los compuestos de las clases (i) a (ix) en la página 1 de WO 02/40007 (y las preferencias y ejemplos detallados allí adicionalmente) y las sustancias mencionadas en las páginas 20 y 21 de WO 03/027091.

40 La dosis puede variar dentro de límites amplios y por supuesto debe ser adaptada a las circunstancias individuales en cada caso individual. En general, una dosis diaria apropiada para administración oral debe ser de aproximadamente de 3 mg hasta aproximadamente 3 g, preferiblemente aproximadamente de 10 mg hasta aproximadamente 1 g, por ejemplo aproximadamente de 300 mg por persona adulta (70 kg), dividido preferiblemente en 1-3 dosis individuales, que pueden ser por ejemplo de igual tamaño, aunque se puede exceder también el límite superior establecido si esto prueba ser indicado, y los niños usualmente reciben una dosis reducida apropiada para su edad y peso corporal.

### 45 Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención. Todas las temperaturas se expresan en grados Celsius y las presiones en mbar. A menos que se establezca otra cosa, las reacciones tienen lugar a temperatura ambiente.  
50 La abreviatura "Rf = xx (A)" significa por ejemplo que la Rf se encuentra en un sistema solvente A que es xx. La proporción de las cantidades de los solventes entre sí se expresa siempre en partes en volumen. Los nombres químicos para los productos finales y los intermedios han sido generados sobre la base de las fórmulas químicas estructurales con la ayuda del programa AutoNom 2000 (Nomenclatura Automática). A menos que se establezca otra cosa, la estereoquímica absoluta de los cuatro átomos de C asimétrico en la cadena principal es "S" en cada caso.

55 Gradientes de HPLC sobre Hypersil BDS C-18 (5  $\mu$ m); columna: 4 x 125 mm

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

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

\* contiene 0.1% de ácido trifluoroacético

65

## ES 2 346 081 T3

Se utilizan las siguientes abreviaturas:

Rf: relación de la distancia migrada por una sustancia con relación a la distancia del frente del solvente desde el punto de partida en cromatografía de capa delgada

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

P. f.: punto de fusión (temperatura)

### Método General A

#### *Reducción de azida*

Se hidrogena una solución de 1 mmol de un "derivado de azida" en 10-20 ml de etanol y se hidrogena etanolamina (1 equivalente) en presencia de 200-400 mg de Pd/C al 10% (en húmedo) a 0°C durante 1-3 horas. Se clarifica la mezcla de reacción por medio de filtración y se lava el catalizador con etanol. Se evapora el filtrado. Se obtiene el compuesto del título a partir del residuo por medio de cromatografía flash (SiO<sub>2</sub> 60F).

### Método General B

#### *Amidación de lactona I*

Se agita una mezcla de 1 mmol de "lactona", "amina" (10-30 equivalentes) y se agita 2-hidroxipiridina (1 equivalente) a 65°C durante 2-24 horas. Se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se evapora, se mezcla con una solución acuosa de bicarbonato de sodio 1 M y se extrae con tert-butil metil éter (2x). Se lavan las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se seca con sulfato de sodio y se evapora. Se obtiene el compuesto del título a partir del residuo por medio de cromatografía flash (SiO<sub>2</sub> 60F).

### Método General C

#### *Amidación de lactona II*

Se añade una solución de 1.2 mmol de "amina" en 1-2 ml de tolueno a una solución de 1.1 mmol de una solución de trimetilaluminio (2 M en heptano) a -78°C. Se calienta la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se seca durante 30-60 minutos adicionales y luego se evapora. Se añade una solución de 1 mmol de "lactona" en 2 ml de tolueno al residuo, y se agita la mezcla a 80°C durante 2-4 horas. Se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente y, después de la adición de 10 ml de HCl 1 N, se agita durante 30 minutos. Se diluye la mezcla de reacción con salmuera y se extrae con tolueno (2x) - se secan las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se evapora. Se obtiene el compuesto del título a partir del residuo por medio de cromatografía flash (SiO<sub>2</sub> 60F).

### Método General D

#### *Desililación*

Se añaden 1.5 mmol de una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1M en tetrahidrofurano) a una solución de 1 mmol de "silil éter" en 10-15 ml de tetrahidrofurano a 0°C. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2-4 horas, se vierte en una solución acuosa de bicarbonato de sodio 1 M y se extrae con tert-butil metil éter (2x). Se lavan las fases orgánicas combinadas con salmuera, se seca con sulfato de sodio y se evapora. Se obtiene el compuesto del título a partir del residuo por medio de cromatografía flash (SiO<sub>2</sub> 60F).

### Método General E

#### *Acoplamiento cloro enamina*

Se añaden 1.2-1.8 mmol de (1-cloro-2-metilpropenil)dimetilamina (cloro enamina) a una solución de 1 mmol de "ácido" en 10 ml de diclorometano a 0°C. Después de 2-4 horas, se evapora la mezcla de reacción y se disuelve el residuo en 6 ml de diclorometano - se añade esta solución gota a gota a la solución de 1.25 mmol de "amina" y 1.1 mmol de trietilamina en 6 ml de diclorometano a 0°C durante un período de 2-10 minutos. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1-2 horas, se vierte en agua y se extrae con tert-butil metil éter (2x). Se lavan las fases orgánicas combinadas con salmuera, se seca con sulfato de sodio y se evapora. Se obtiene el compuesto del título a partir del residuo por medio de cromatografía flash (SiO<sub>2</sub> 60F).

## ES 2 346 081 T3

### Método General F

#### *Apertura/sililación de lactona*

5 Se mezcla una solución de 1 mmol de "lactona" en 5 ml de dioxano con 5 ml de agua y 1.1 mmol de hidróxido de litio monohidrato. Después de 4-6 horas, se combina la mezcla de reacción con hielo y una solución acuosa de ácido cítrico 1 M y se extrae con tert-butil metil éter (3x). Se lavan las fases orgánicas combinadas con agua fría y salmuera fría, se seca con sulfato de sodio y se evapora a temperatura ambiente. Se disuelve el residuo sin retraso en 8 ml de N,N-dimetilformamida y luego se añaden 5 mmol de tert-butilclorodimetilsilano y 8.8 mmol de imidazol. Después de  
10 10-20 horas, se evapora la mezcla de reacción - se mezcla el residuo con éter dietílico y agua y se ajusta el pH en 4 con una solución acuosa de ácido cítrico 1 M y luego se separa la fase orgánica. Se extrae nuevamente la fase acuosa con éter dietílico (3x) - se lavan las fases orgánicas combinadas con salmuera, se seca con sulfato de sodio y se evapora. Se disuelve el residuo en 3 ml de tetrahidrofurano, y se añaden sucesivamente 3 ml de agua y 9 ml de ácido acético. Después de 3-4 horas, se vierte la mezcla de reacción en hielo - agua y se extrae con éter dietílico (2x) - se lavan las  
15 fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se seca con sulfato de sodio y se evapora. Se obtiene el compuesto del título a partir del residuo por medio de cromatografía flash (SiO<sub>2</sub> 60F).

### Método General G

20

#### *Reacción de Grignard*

Se enfría una solución de 1.33 mmol de "bromuro de arilo" en 2.70 ml de tetrahidrofurano hasta -78°C, y se añaden 2 mmol de N-metilmorfolina. Luego se añaden 1.33 mmol de una solución butyllitio (1.6 M en hexano) a -78°C. Se  
25 agita la mezcla de reacción a -78°C durante 5 minutos, y se añaden 2 mmol de una solución de bromuro de magnesio (0.3 M, recientemente preparada a partir de 2 mmol de virutas de Mg y 2 mmol de 1,2-dibromoetano en 6.67 ml de tetrahidrofurano a 60°C). Se agita la mezcla de reacción a -78°C y, después de 5 minutos, se añade una solución de 1 mmol de 2-[2-azido-2-(4-isopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il)etil]-3-metilbutiraldehído [173154-02-4] en 1 ml de tetrahidrofurano a -78°C. Se agita luego la mezcla de reacción a -78°C durante 15 minutos y se apaga con una solución  
30 acuosa de cloruro de amonio 1 M. Se extrae con tert-butil metil éter (3x). Se lavan las fases orgánicas combinadas con salmuera, se seca con sulfato de sodio y se evapora. Se obtiene el compuesto del título a partir del residuo por medio de cromatografía flash (SiO<sub>2</sub> 60F).

### Método General H

#### *Metoxiacetilación de alcohol*

Se añaden sucesivamente 2.6 mmol de piridina, 2.4 mmol de cloruro de metoxiacetilo y 0.1 mmol de 4-dimetilaminopiridina a una solución de 1 mmol de "alcohol" en 13.5 ml de tolueno a 0°C. Se remueve el baño de hielo y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se vierte la mezcla de reacción en HCl 0.5 M y luego se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa nuevamente con éter dietílico (3x) - se lavan las fases orgánicas combinadas con salmuera, se seca con sulfato de sodio y se evapora. Se obtiene el compuesto del título a partir del residuo por medio de cromatografía flash (SiO<sub>2</sub> 60F).  
45

### Método General I

#### *Azida y reducción de metoxiacetoxi*

50

Se hidrogena una solución de 1 mmol de un "derivado de metoxiacetoxi azida" en 25 ml de etanol y etanolamina (1 mmol) en presencia de 600 mg de Pd/C al 10% (en seco) a temperatura ambiente durante 2-5 horas. Se clarifica la mezcla de reacción por medio de filtración y se lava el catalizador con etanol. Se evapora el filtrado. Se trata el residuo con una solución de bicarbonato de sodio 1 M y se extrae con tert-butil metil éter (3x) - se secan las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se evapora. Se obtiene el compuesto del título a partir del residuo por medio de cromatografía flash (SiO<sub>2</sub> 60F).  
55

### Método General J

60

#### *Protección Boc de amina*

Se añaden sucesivamente 2 mmol de N,N-diisopropiletilamina y 2 mmol de di-tert-butil bicarbonato a una solución de 1 mmol de "amina" en 22 ml de diclorometano a 0°C. Se calienta la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se vierte la mezcla de reacción en agua y luego se separa la fase orgánica. Se extrae nuevamente la fase acuosa con diclorometano (2x) - se lavan las fases orgánicas combinadas con salmuera, se seca con sulfato de sodio y se evapora. Se obtiene el compuesto del título a partir del residuo por medio de cromatografía flash (SiO<sub>2</sub> 60F).  
65

## ES 2 346 081 T3

### Método General K

#### Desprotección Boc de amina

5 Se añaden 50 mmol de ácido trifluoroacético a una solución de 1 mmol de "amina" en 20 ml de diclorometano a 0°C. Se agita la mezcla de reacción a 0°C durante 1-3 horas. Se neutraliza la mezcla de reacción con una solución de bicarbonato de sodio 1 M, y se extrae la fase acuosa con tert-butil metil éter (3x) - se lavan las fases orgánicas combinadas con salmuera, se seca con sulfato de sodio y se evapora. Se obtiene el compuesto del título a partir del residuo por medio de cromatografía flash (SiO<sub>2</sub> 60F).

10

### Método General L

#### Alquilación de fenol

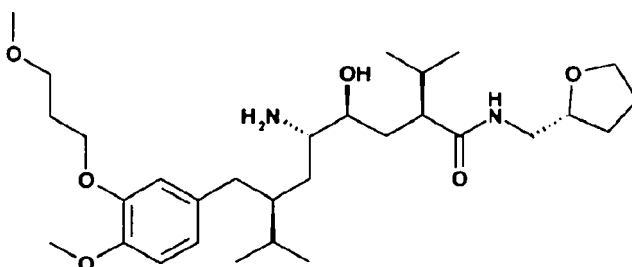
15

Se mezcla una solución de 1 mmol de "fenol" en 2 ml de dimetilformamida con 1.5 mmol de carbonato de potasio y 1.1 mmol de 1-cloro-3-metoxipropano. Se agita la mezcla de reacción a 100°C durante 11 horas. Se filtra la mezcla de reacción y se evapora. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua/salmuera 9:1. Se separan las fases, se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (2x) - se lavan las fases orgánicas combinadas con salmuera, se seca con sulfato de sodio y se evapora. Se obtiene el compuesto del título a partir del residuo por medio de cromatografía flash (SiO<sub>2</sub> 60F).

20

### Ejemplo 1

25



30

35

*5-Amino-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)bencil]-8-metil-N-(tetrahidrofurano-2(R)-ilmetil)nonamida*

40

Se prepara el compuesto del título como un aceite amarillento en analogía con el Método A a partir de 0.36 g de 5-azido-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)bencil]-8-metil-N-(tetrahidrofurano-2(R)-ilmetil)nonamida. R<sub>f</sub> = 0.40 (diclorometano/metanol/amoniaco concentrado al 25% 200:20:1). R<sub>t</sub> = 3.78 (gradiente I).

45

Se preparan los materiales de partida de la siguiente manera:

a) *5-Azido-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)bencil]-8-metil-N-(tetrahidro-furano-2(R)-ilmetil)nonamida*

50

0.46 g de 5-azido-4-(tert-butildimetilsilaniloxi)-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi) bencil]-8-metil-N-(tetrahidrofurano-2(R)-ilmetil)nonamida reaccionan en analogía con el Método D. Se obtiene el compuesto del título como un aceite incoloro. R<sub>f</sub> = 0.29 (EtOAc/heptano 3:1); R<sub>t</sub> = 4.85 (gradiente I).

55

b) *5-Azido-4-(tert-butildimetilsilaniloxi)-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)bencil]-8-metil-N-(tetrahidrofurano-2(R)-ilmetil)nonamida*

60

0.40 g del ácido 5-Azido-4-(tert-butildimetilsilaniloxi)-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)bencil]-8-metilnonanoico y 0.10 ml de C-(tetrahidrofurano-2(R)-il)metilamina reaccionan en analogía con el Método E. Se obtiene el compuesto crudo del título como un aceite de color amarillo.

65

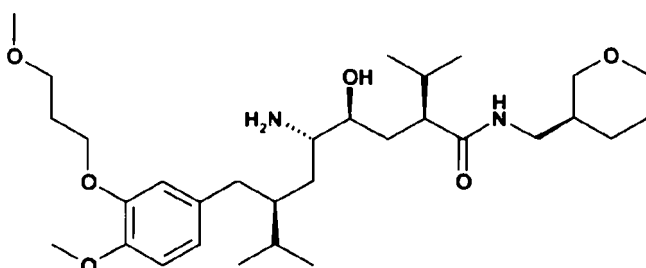
c) *Ácido 5-Azido-4-(tert-butildimetilsilaniloxi)-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)bencil]-8-metilnonanoico*

0.933 g de 5-[1-azido-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)bencil]-4-metilpentil]-3-isopropildihidrofuran-2-ona [324763-46-4] reaccionan en analogía con el Método F. Se obtiene el compuesto del título como un aceite amarillento. R<sub>f</sub> = 0.40 (EtOAc/heptano 1:1); R<sub>t</sub> = 6.54 (gradiente I).

## ES 2 346 081 T3

Los siguientes compuestos se preparan en forma análoga con el proceso descrito en el Ejemplo 1:

5-*Amino-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)bencil]-8-metil-N-(tetrahidropiran-3(S)-ilmetil)nonamida*

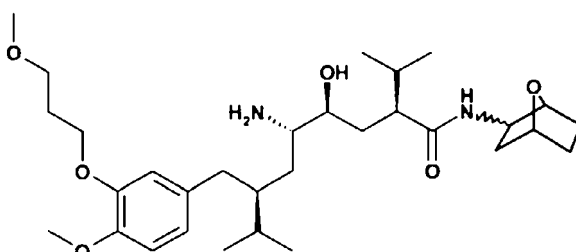


Se prepara el material de partida de la siguiente manera:

a) *C-(Tetrahidropiran-3S-il)metilamina*

Se mezcla una solución de 0.9 mmol de tetrahidropiran-3R-carbaldehído [143810-10-0] en 5 ml de etanol con una solución de 1.8 mmol de clorhidrato de hidroxilamina en 0.5 ml de agua y se calienta a reflujo durante la noche. Se concentra la mezcla de reacción y se reparte entre una solución saturada de carbonato de sodio y éter dietílico. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con éter dietílico (2x). Se secan las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se evapora. Se disuelve el residuo en 5 ml de etanol y, en el transcurso de 2 horas, se añaden en forma alternante pequeñas porciones de 12.8 mmol de polvo de cinc y de 0.8 ml de ácido acético glacial. La temperatura interna no debe exceder de 50°C durante la adición. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas y se filtra a través de Hyflo, y se lava la torta del filtro con etanol frío. Se evapora la solución y se reparte el residuo entre NaOH 4 M y éter dietílico. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con éter dietílico (2x). Se secan las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se evapora. Se identifica el compuesto del título a partir del residuo con base en su Rf por medio de cromatografía flash (SiO<sub>2</sub> 60F).

5-*Amino-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)bencil]-8-metil-N-(7-oxabicyclo [2.2.1]hept-2(R,S)-il)nonamida*



Se prepara el material de partida de la siguiente manera:

a) *7-Oxabicyclo[2.2.1]hept-2(R,S)-ilamina*

Se enfría una solución de 0.398 mmol del ácido 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2(R,S)-carboxílico [19800-01-2] y 0.995 mmol de trietilamina en 4 ml de tetrahidrofurano hasta 0°C, y se añaden 0.796 mmol de clorformato de etilo. Se agita la mezcla de reacción a 0°C durante 1 hora y luego se añade una solución de 7.96 mmol de azida de sodio en 2 ml de agua a 0°C. Se agita la solución de la reacción a 0°C durante 45 minutos. Se diluye con agua y acetato de etilo, y se lava la fase orgánica con agua (2x), se seca con sulfato de sodio y se evapora. Se recoge el residuo en 2 ml de tolueno y se calienta a 115°C durante 2 horas. Se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se mezcla con HCl 4 N y se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evapora la mezcla de reacción. Se identifica el compuesto crudo del título a partir del residuo con base en su Rf.

Se puede preparar alternativamente el material de partida de la siguiente manera:

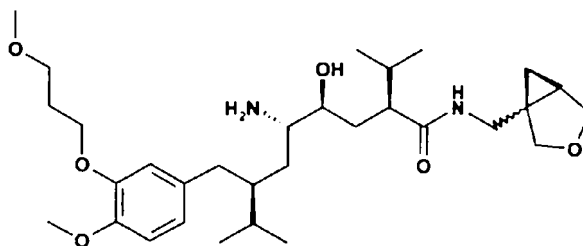
Se mezcla una solución de 29.4 mmol de 2(R,S)-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano [89210-62-8], [58564-86-6] en 60 ml de metanol y 147 mmol de formato de amonio con 235 mmol de Pd/C al 10% y se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Se filtra a través de Hyflo y se evapora el filtrado. Se mezcla el residuo con agua y éter dietílico, se separan las fases, y se extrae la fase acuosa con éter dietílico (3x). Se lavan las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se seca con sulfato de sodio y se evapora. Se identifica el compuesto del título a partir del residuo con base en el Rf por medio de cromatografía flash (SiO<sub>2</sub> 60F).

## ES 2 346 081 T3

*5-Amino-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)bencil]-8-metil-N-((Z)-3-oxabicyclo [3.1.0]hex-1-ilmetil)nonamida*

5

10



15

Se preparan los materiales de partida de la siguiente manera:

a) *C((Z)-3-Oxabicyclo[3.1.0]hex-1-il)metilamina*

20

Se hidrogena una solución de 2.62 mmol de 1-azidometil-((Z)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano) en 150 ml de metanol en presencia de 0.03 mmol de Pd/C al 10% (en húmedo) hasta que se completa la conversión. Se clarifica la mezcla de reacción por medio de filtración y se lava el catalizador con etanol. Se evapora el filtrado. Se identifica el compuesto crudo del título a partir del residuo con base en su Rf.

25

b) *1-Azidometil-((Z)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano)*

30

Se agita una solución de 5 mmol de (Z)-3-oxabicyclo[3.1.0]hex-1-ilmetil metanosulfonato y 55 mmol de azida de sodio en 50 ml de dimetil sulfóxido a temperatura ambiente durante 20 horas. Se diluye luego con agua y tert-butil metil éter y se lava con salmuera. Se extrae la fase acuosa con tert-butil metil éter (2x). Se secan las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se evapora. Se identifica el compuesto del título a partir del residuo con base en su Rf.

35

c) *(Z)-3-Oxabicyclo[3.1.0]hex-1-ilmetil metanosulfonato*

40

Se añaden sucesivamente 50 mmol de trietilamina y 20 mmol de cloruro de metanosulfonilo a una solución de 10 mmol de ((Z)-3-oxabicyclo[3.1.0]hex-1-il)metanol en 100 ml de diclorometano a 0°C. Se agita la mezcla a 0°C durante 1 hora, se diluye con diclorometano y se lava con HCl 1 M. Se seca la fase orgánica con sulfato de sodio y se evapora. Se identifica el compuesto crudo del título a partir del residuo con base en su Rf.

45

d) *((Z)-3-Oxabicyclo[3.1.0]hex-1-il)metanol*

0.42 mmol de tert-butildimetil-((Z)-3-oxabicyclo[3.1.0]hex-1-ilmetoxi)silano reaccionan en analogía con el Método D. Se identifica el compuesto del título con base en su Rf.

50

e) *tert-Butildimetil-((Z)-3-oxabicyclo[3.1.0]hex-1-ilmetoxi)silano*

55

Se añaden sucesivamente gota a gota 5.07 mmol de dietil cinc y 10.02 mmol de cloroyodometano a una solución de 2.52 mmol de tert-butil(2,5-dihidrofuran-3-ilmetoxi)dimetilsilano [144186-63-0] en 12.5 ml de dicloroetano a 0°C. Se agita la mezcla de reacción a 0°C durante 20 minutos y luego se apaga cuidadosamente con una solución saturada de cloruro de amonio a 0°C. Se calienta la mezcla a temperatura ambiente y se agita vigorosamente durante 10 minutos. Se extrae con tert-butil metil éter (3x), y se lavan las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se seca con sulfato de sodio y se evapora. Se identifica el compuesto del título a partir del residuo con base en su Rf por medio de cromatografía flash (SiO<sub>2</sub> 60F).

60

### Referencias citadas en la descripción

65

Este listado de referencias citado por el solicitante es únicamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento europeo de la patente. Aunque se ha tenido gran cuidado en la recopilación, no se pueden excluir los errores o las omisiones y la OEP rechaza toda responsabilidad en este sentido.

## ES 2 346 081 T3

### Documentos de patente citados en la descripción

- EP 678503 A [0002] [0014]
- WO 2002008172 A [0014]
- WO 2002002508 A [0014]
- EP 702004 A [0014]
- WO 0109079 A [0014]
- WO 0109083 A [0014]
- WO 0202487 A [0014]
- EP 716007 A [0014]
- WO 0202500 A [0014]
- WO 02092828 A [0014]
- WO 0240007 A [0035]
- WO 03027091 A [0035]

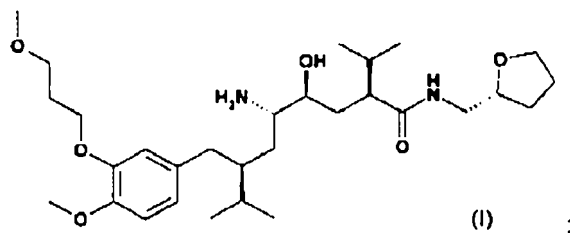
### Literatura citada en la descripción que no es de patente:

- *Helvetica Chemica Acta*, 2003, vol. 86, 2848-2870 [0014]
- **Nussberger** y colaboradores. *J. Cardiovascular Pharmacol.*, 1987, vol. 9, 39-44 [0018]
- **Bohlender J.** y colaboradores. *J Am Soc Nephrol*, 2000, vol. 11, 2056-2061 [0022]

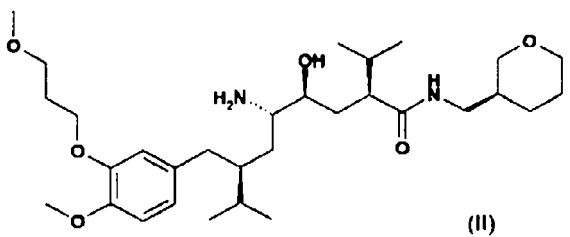
REIVINDICACIONES

1. El uso de cualquiera de los compuestos de fórmulas (I) a (IV):

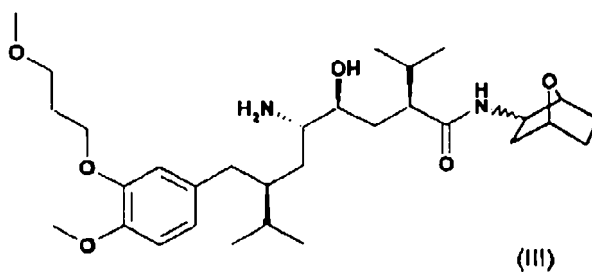
5 5-Amino-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)encil]-8-metil-N-(tetrahidrofuran-2(R)-ilmetil) nonamida de fórmula (I):



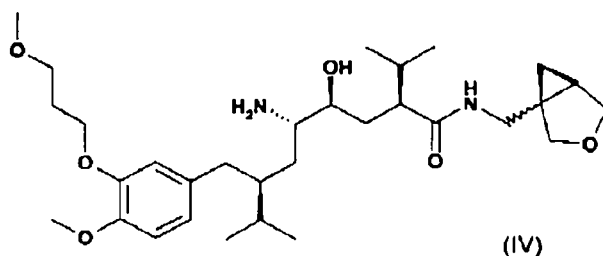
20 5-Amino-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)encil]-8-metil-N-(tetrahidropiran-3(S)-ilmetil) nonamida de fórmula (II):



35 5-Amino-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)encil]-8-metil-N-(7-oxabicyclo [2.2.1]hept-2(R,S)-il)nonamida de fórmula (III):



50 5-Amino-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)encil]-8-metil-N-((Z)-3-oxabicyclo [3.1.0]hex-1-ilmetil)nonamida de fórmula (IV):



o sales farmacéuticamente útiles de las mismas;

65 para producir un medicamento para la prevención, para retrasar el progreso o para el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca, glaucoma, infarto de miocardio, insuficiencia renal o reestenosis.

# ES 2 346 081 T3

2. Un método para producir un medicamento para la prevención, para retrasar el progreso o para el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca, glaucoma, infarto de miocardio, insuficiencia renal o reestenosis, en donde se utiliza una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (II), (III) o (IV) o sales farmacéuticamente útiles de los mismos de acuerdo a la reivindicación 1.

5

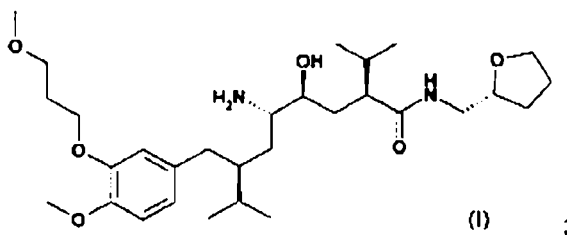
3. Un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I) a (IV):

5-Amino-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)bencil]-8-metil-N-(tetrahidrofuran-2(R)-ilmetil) nonamida: compuesto de fórmula (I):

10

15

20

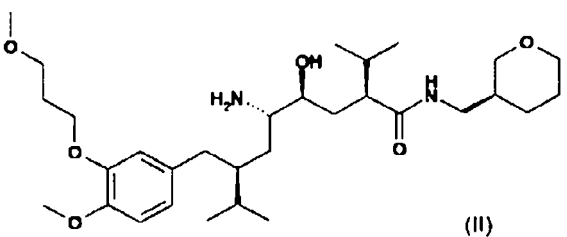


5-Amino-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)bencil]-8-metil-N-(tetrahidropiran-3(S)-ilmetil) nonamida de fórmula (II):

25

30

35

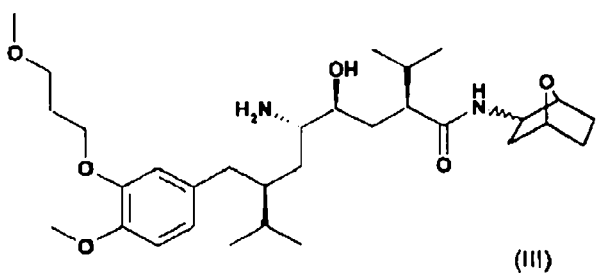


5-Amino-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)bencil]-8-metil-N-(7-oxabicyclo [2.2.1]hept-2(R,S)-il)nonamida de fórmula (III):

40

45

50

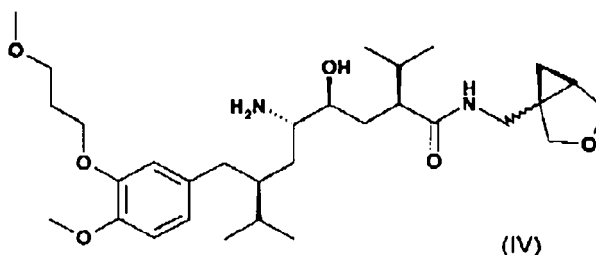


5-Amino-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)bencil]-8-metil-N-((Z)-3-oxabicyclo [3.1.0]hex-1-ilmetil)nonamida de fórmula (IV):

55

60

65



## ES 2 346 081 T3

4. Un producto farmacéutico que contiene un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I) a (IV) o una sal de los mismos, especialmente una sal farmacéuticamente útil de los mismos, de acuerdo a la Reivindicación 3, y excipientes convencionales.

5 5. Una composición farmacéutica en la forma de un producto o de un kit compuesto de componentes individuales que consisten de a) un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I) a (IV) o una sal de los mismos, especialmente una sal farmacéuticamente útil de los mismos de acuerdo con la Reivindicación 3, y b) de al menos un agente farmacéutico diferente del componente a), cuyo ingrediente activo tiene un efecto cardiovascular seleccionado de  $\alpha$  y  $\beta$ -  
10 bloqueadores; vasodilatadores; antagonistas de calcio; inhibidores de ACE; activadores de potasio; antiserotoninérgicos; inhibidores de la tromboxano sintetasa; inhibidores neutros de endopeptidasa (inhibidores de NEP); antagonistas de angiotensina II; diuréticos; simpatolíticos.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65