



No. 07-129191-00002-0000

Fecha: 2008-06-03 16:20:04 Dep. 2020 NULCREACION
Tra. 11 PATLNEIYII Eve. 379 FASENACIONALII
Act. 400 OPOSIOBSERVICR Folios: 160

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICIÓN A:

- | | |
|--|--|
| ☒ Patente de Invención. | ☐ Marca Colectiva. |
| ☐ Patente de Modelo de Utilidad. | ☐ Marca de Certificación. |
| ☐ Diseño Industrial. | ☐ Lema Comercial. |
| ☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados. | |
| ☐ Marcas de Productos o Servicios. | |

②

SOLICITUD
PUBLICADA

Numero del expediente: 07-129191

Solicitante: NOVARTIS AG.

Apoderado: CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

Titulo de la nueva creación o denominación del signo: "PROCEDIMIENTO
PARA PREPARAR INHIBIDORES DE RENINA".

Gaceta: 589

③ OPOSICIÓN PRESENTADA POR:

SOLICITANTE	Nombre: <u>GYNOPHARM S.A</u>	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección: <u>CALLE 80 No. 78B -201</u>	C.C. ☐	NIT ☒
	Nacionalidad o Domicilio: <u>COLOMBIA</u>	C.E. ☐	Otro ☐
	Lugar de Constitución: <u>BARRANQUILLA</u>	Cual <u> </u>	
	Teléfono: <u>(571)3719900</u> Fax: <u>(571)3730818</u>	Numero <u>802.006.279-4</u>	
	E-mail: <u> </u>		
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: <u>ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ</u>	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección: <u>CARRERA 13 No. 119-95 OF 104</u>	C.C. ☐	NIT ☒
	Teléfono: <u>(571)2131213</u> Fax: <u>(571)6121979</u>	C.E. ☐	Otro ☐
	E-mail: <u>negocios@optimum-co.com</u>	Cual <u> </u>	
		Numero <u>51.975.664</u> TP <u>83823</u>	

④ FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:

Art.14, 16, 18, 20 y 30 de la Decisión 486 de la CAN

Causal: No cumple con los requisitos de patentabilidad.

Signo opositor:

Justificación:

La presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo reve-
lado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la misma tal y
como se demostrará en el capítulo "Fundamento de Hechos".

⑤ Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

⑥ ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición.
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑦

NOMBRE: ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

FIRMA: 

C.C. 51.975.664

TP. 83823

Señora Jefe,
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia : Expediente N° 07 129191
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR INHIBIDORES DE RENINA"
Solicitante : NOVARTIS AG.
Opositora : GYNOPHARM S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
N° 589 del 29 de febrero de 2008

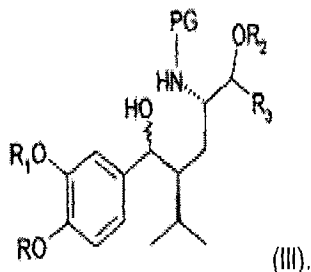
Yo, **ELIANA ISaura MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad **GYNOPHARM S.A.** conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR INHIBIDORES DE RENINA", cuyo titular es **NOVARTIS AG**, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular inhibidores de renina. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

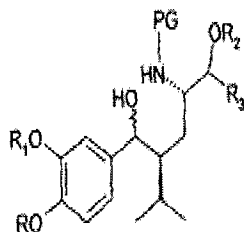
2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

- 2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 15 de marzo de 2006, reivindicando prioridad bajo la solicitud GB0511686.8 del 2005-06-08; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 589 del 29 de febrero de 2008, cuya publicación internacional corresponde a la WO2006/131304 del 14/12/2006.
- 2.2. La solicitud colombiana **07 129191** objeto de la presente oposición, se refiere a un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula III:



En donde R es hidrógeno, alquilo o alcoxilquilo; R₁ es hidrógeno, alquilo o alcoxilquilo; R₂ es hidrógeno o de preferencia un grupo hidroxilo-protector; R₃ es hidrógeno o alquilo

no Sustituido o sustituido; y PG es un grupo amino-protector, especialmente uno que se puede remover a través de hidrólisis, por ejemplo, alcoxycarbonilo inferior, tal como ter-utoxicarbonilo o benciloxycarbonilo o una sal del mismo; Tal procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto en la fórmula I (I)



En donde R, R₁, R₂, R₃ y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III, con un residuo capaz de transformar el hidroxilo en la fórmula I a X, en donde X es un grupo distinto a hidroxilo o hidrógeno, especialmente un grupo saliente, en especial un reactor seleccionado de ácido hidrohálico, una halogenuro de tionilo, PX*₃, POX*₃, PX*₅ o POX*₅ en donde X* es un halogenuro, una combinación de trifenilfosfina y halógeno, y un derivado activo de un ácido sulfónico orgánico; donde los compuestos de la fórmula III y los compuestos de la fórmula I: R₁ es alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, especialmente 3-metoxipropilo; R es alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, especialmente metoxi; y R₃ es hidrógeno, mientras que las porciones restantes son como se definieron.

2.3. Ahora bien, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*. Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues

antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afectan la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: EP1215201 publicada el 19 de junio de 2002.
- D2: ES2137478 publicada el 25 de octubre de 1995.

2.4. Ahora bien, el documento D1, particularmente en la descripción revela compuestos de fórmula I en el R1 es 3-methoxyprop-3-yloxy, R2 es methoxy, R3 y R4 están en cada caso es isopropílico, y R5 es H2NC (O) - AC (CH3) 2Ü-ch2-, son obtenidos por reacción de los compuestos de fórmula IV con un derivado metálico orgánico de 1-(3-R1-4-R2-phen-1-yl)-2-r3-3-halogeno propano para formar un compuesto de fórmula VI, seguido del retiro del grupo de protección de pseudoefedrina y del grupo OH, la reaccionando para pasar lactona con una amina R5-NH2 y remover la protección del grupo Z. Como tal esta anterioridad revela el proceso para preparar aliskisren. En particular esta anterioridad D1 en los párrafos 0001, ejemplos E1, D1 Y F1 define compuestos de la fórmula XX, XIV y XV de la presente solicitud objeto de oposición. D1 adicionalmente define un proceso para obtener desde la fórmula XX para XIV y desde la fórmula XIV para XV tal y como se define en la presente solicitud objeto de oposición. Por su parte, el documento D2 revela procesos para preparar inhibidores de renina. Particularmente, revela amidas ácidas alcanoicas de delta -Amino- gamma -hidroxi- omega -aril- de fórmula (I) y las sales de las mismas, con propiedades de inhibición de renina y que puede ser usado como un ingrediente medicinal activo antihipertensivo. Como tal, esta anterioridad D2 en las reivindicaciones y ejemplos 82g) y 181) también define compuestos de la fórmula XX, XIV y XV de la presente solicitud objeto de oposición. Por lo tanto, a partir de la materia revelada en estos dos documentos, la novedad de los compuestos de la fórmula XX, XIV y XV de la presente solicitud objeto de oposición, así como el proceso para obtener desde la fórmula XX para XIV y desde la fórmula XIV para XV tal y como se define en la

2415
2009

presente solicitud objeto de oposición, no puede ser novedoso toda vez que estos anticipan tal solución. Además debe ser claro que para cualquier persona versada en la materia a partir del conocimiento revelado en estos dos documentos, puede llegar de manera evidente a deducir un proceso y los compuestos intermedios tal y como los aquí revelado. Así las cosas, dichos documentos D1 y D2 se anticipan a los compuestos de la fórmula XX, XIV y XV y el proceso para obtener desde la fórmula XX para XIV y desde la fórmula XIV para obtener XV. De igual forma, a partir de la combinación entre el documento D1 y el documento D2, cualquier persona versada en la materia puede llegar a deducir de manera evidente aquellos compuestos intermediarios así como el proceso para preparar inhibidores de renina, afectando la altura inventiva de la presente solicitud objeto de oposición.

2.5. Por lo tanto, este documento objeto de oposición a la luz del documento D1 y D2 carece evidentemente de NOVEDAD y con base en la combinación entre estos dos documentos anteriores, carece de ALTURA INVENTIVA.

2.6. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana **07129191** no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con dos de los tres requisitos necesarios para su protección.

2.7. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:

2.7.1. **CARECE DE NOVEDAD:** Según la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 16.- *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida."* A la fecha de prioridad, 8 de junio de 2005 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1 y D2, compuestos de la fórmula XX, XIV y XV y

el proceso para obtener desde la fórmula XX para XIV y desde la fórmula XIV para obtener XV, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

- 2.7.2. **CARENCIA DE ALTURA INVENTIVA.** Según la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18.- *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica."* A la fecha de prioridad, 8 de junio de 2005, a partir del documento D2 en combinación con D1, puede llegar de manera evidente a aquellos compuestos intermediarios así como el proceso para preparar inhibidores de renina, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

- 2.8. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."* La solicitud pretendida no cumple con dos de los tres requisitos de patentabilidad.

- 2.9. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y negar el registro Patente de invención denominada **"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR INHIBIDORES DE RENINA"**, cuyo titular es **NOVARTIS AG.**, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 589 del 29 de febrero de 2008.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:

- D1: EP1215201 publicada el 19 de junio de 2002.
- D2: ES2137478 publicada el 25 de octubre de 1995.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de **GYNOPHARM S.A.**
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
4. Copias de los documentos:
 - D1: EP1215201 publicada el 19 de junio de 2002.
 - D2: ES2137478 publicada el 25 de octubre de 1995.

10
249252**6. NOTIFICACIONES**

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,



ELIANA ISaura MORENO BOHÓRQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

T.P.A. 83823 del C.S. de la J.

200.12

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-129191-00002-0000

Fecha: 2008-06-03 16:20:04 Dep. 2020 NULCREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 379 FASENACIONALII
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 160

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 43,752
: JUNIO 3 DE 2008

*** CONSIGNACION ***

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
HYNOFARM S.A.	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4638384	29/04/2008	798,000.00

*** CONCEPTO ***

RENTISTAS	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-31-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	266,000.00
	TOTAL :	266,000.00

SON: ODSICENTOS SESENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

25/12
55A

PODER ESPECIAL

Yo, **LUIS PALACIOS ARAGON**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **GYNOPHARM S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. **07-129191**, titulada "**PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR INHIBIDORES DE RENINA**", cuyo titular es **NOVARTIS AG.**, publicada en la gaceta No. 589 del 29 de febrero de 2008.

Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de la oposición, incluyendo, sin limitación, preparar y presentar solicitudes, hacer declaraciones, pagar tasas, contribuciones e impuestos, recabar los títulos o certificados. Asimismo quedan autorizados para impugnar administrativa y judicialmente todo lo que fuere resuelto en el expediente a que se hace expresa referencia en el presente poder, con todas las facultades generales y específicas que fuera requerido para ella.

De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los 19 días del mes de mayo de 2008.

GYNOPHARM S.A.

C.C. N° 319788

NIT: 802006279

Representante Legal

Acepto:

Eliana Bohorquez

ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

T.P.A. 83823 del C.S. de la J.

RECONOCIMIENTO DE DOCUMENTO PRIVADO
Ante mí, **NIBARDO AGUSTIN FUERTES MORALES**,
Notario Veintidueno del C.O. de Bogotá (E),
comparece *Luis Palacios Aragon*
PALACIOS ARAGON
Identificado con cédula de ciudadanía
De 319788
y declara que la firma puesta en el presente
instrumento privado es suya y que el contenido
del mismo es cierto.
Bogotá D.C. **03 JUN 2008**
FIRMA *Luis Palacios Aragon*
NIBARDO AGUSTIN FUERTES MORALES
NOTARIO VEINTIDUENO (C.O.)

COMPARECENCIA PERSONAL Y AUTENTICACION DE FIRMA

El Notario Treinta y Nueve (39) de Bogotá, da fe que el anterior
escrito dirigido a: Quien Corregido
fue presentado personalmente por: Elina Saura

quien exhibió la C.C. No 51975664 de Bogotá
y T.O. No. 83823 CSJ manifestó que la firma que aparece en
el presente documento es suya, y que acepta el contenido
del mismo.

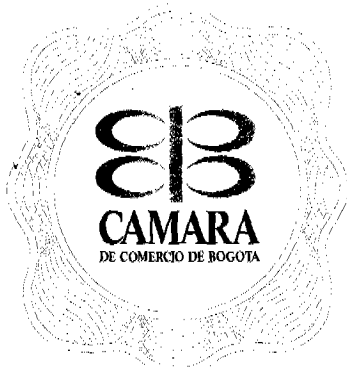
Elina Saura 03 JUN. 2008

FIRMA

MIGUEL ARTURO LINERO DE CAMBIL
NOTARIO

[Handwritten signature]

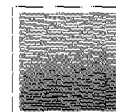
[Large handwritten mark, possibly 'V' or 'E']



01



* 7 0 9 5 2 3 9 8 *



13
282
255

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080529

Hora Certificado 11:49:33

Operacion : 02CP20529010

PAGINA No. 1

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIR? JUNTA DIRECTIVA DE LA C?MARA DE COMERCIO. LAS INSCRIPCIONES DE CANDIDATOS DEBEN HACERSE EN LA PRIMERA QUINCENA DE MAYO. PARA INFORMACI?N DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL O COMUNICARSE AL SIGUIENTE TELEFONO: 3303911.

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA, CON FUNDAMENTO EN LAS INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL:

C E R T I F I C A

Que por Escritura P?blica No. 3,551 del 17 de Dic/bre de 1997, otorgada en la Notaria 3a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta C?mara de Comercio, el 18 de Dic/bre de 1997 bajo el No. 72,965 del libro respectivo, fue constituida la sociedad-----
anonima denominada GYNOPHARM S.A. -----

C E R T I F I C A

Que dicha sociedad ha sido reformada por las siguientes escrituras y/o documentos privados:

Numero	aaaa/mm/dd	Notaria	No. Insc o Reg	aaaa/mm/dd
532	1999/03/25	Notaria 3a. de Barranquilla	80,373	1999/04/13

C E R T I F I C A

Que de acuerdo con la(s) escritura(s) arriba citada(s), la sociedad se rige por las siguientes disposiciones:

DENOMINACION O RAZON SOCIAL:

GYNOPHARM S.A.-----

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla.

NIT No: 802.006.279-4.

MATRICULA MERCANTIL: 245,470.

C E R T I F I C A

Direccion para notificaciones judiciales:

CL 80 No 78 B - 201.

De la ciudad de Barranquilla.

C E R T I F I C A

DURACION: El t?rmino de duraci?n de la sociedad se fij? hasta el 16 de Dic/bre de 2047.

C E R T I F I C A

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080529

Hora Certificado 11:49:33

Operacion : 02CP20529010

PAGINA No. 2

OBJETO SOCIAL: a) La fabricacion de capsulas y otro productos similares a partir de materiales tales como gelatinas u otros de distinta naturaleza, que puedan ser utilizados como envases o recipientes de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas, para uso y consumo humano y veterinario. b) La investigacion, desarrollo y fabricacion de toda clase de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas para uso y consumo humano, animal y vegetal. c) La compra y venta de materias primas, insumos y productos intermedios necesarios para los procesos de fabricacion de sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas, asi como la comercializacion interna y externa de los productos terminados. d) La compra, venta, importacion, exportacion y distribucion de toda clase de elementos instrumentales y equipos, medicos, quirurgicos, odontologicos y hospitalarios para la salud humana y animal. e) Actuar como representante o agente de personas naturales y juridicas nacionales y extranjeras en la realizacion de operaciones o transacciones relacionadas con la industria farmaceutica y en especial con cualesquiera de las actividades descritas en los literales a), b), c) y d) antes transcritos. f) Prestar los servicios de asesoria y consultoria en las areas administrativa, de mercadeo, analisis clinico, asistencia tecnica, investigacion, costos y produccion exportaciones, importaciones, ventas, relacionadas con iguales o similares actividades a las que constituyen el objeto de GYNOPHARM S.A., asi como los de publicidad y promocion de productos quimicos, cosmeticos y farmaceuticos para uso humano, animal o industrial. g) Adquirir, operar, administrar y explotar, a cualquier titulo, empresas o establecimientos dedicados a la investigacion, desarrollo, fabricacion o comercializacion de productos quimicos, farmaceuticos, hospitalarios o cosmeticos. En desarrollo de su objeto principal, la sociedad podra tomar interes social como accionista, socio o fundador de empresas que tengan igual o similar objeto; comprar, vender, importar y exportar maquinarias, insumos y repuestos requeridos para el desarrollo de sus actividades; tomar dinero en prestamo, financiar y garantizar las operaciones comerciales que celebre con terceros relativas a su objeto; celebrar y ejecutar todo tipo de actos y contratos necesarios para desarrollar sus operaciones; girar, aceptar, otorgar y protestar todo tipo de titulos valores e instrumentos negociables; comprar, vender y constituir gravámenes sobre bienes muebles e inmuebles; designar representantes o apoderados en el pais y en el exterior y, en general, realizar cualquier acto o negocio que sea necesario o conveniente para el desarrollo de su objeto social y para la mejor proteccion de sus intereses corporativos o lo de sus socios.-----

C E R T I F I C A

CAPITAL

Nro Acciones

Valor Acci?n

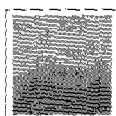
Autorizado

\$*****4,000,000,000 *****4,000,000 *****1,000

*** CONTINUA ***



01



14
253
256

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080529

Hora Certificado 11:49:33

Operacion : 02CP20529010

PAGINA No. 3

Suscrito

\$*****2,672,646,000 *****2,672,646 *****1,000

Pagado

\$*****2,672,646,000 *****2,672,646 *****1,000

C E R T I F I C A

ADMINISTRACION: Seran funciones de la junta directiva, entre otras:
Autorizar cualquier acto o contrato cuya cuantia sea superior al
equivalente en pesos Colombianos a cincuenta mil dolares de los Es-
tados Unidos de America (US\$50.000.00), liquidados a la tasa de cam-
bio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la
aprobacion y para enajenar o gravar bienes inmuebles y demas activos
fijos de la sociedad, cualquiera que sea la cuantia de la transac-
cion. Las demas que le sean propias y no esten atribuidas a otro or-
gano social y las que le correspondan en virtud de la ley. la socie-
dad tendra un Gerente General, quien ejercera la administracion y
representacion legal de la sociedad y tendra las siguientes atribu-
ciones, entre otras: Ejercer la representacion legal de la sociedad
en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo
del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en
los presentes estatutos. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad
todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalen-
te en pesos Colombianos a cincuenta mil dolares de los Estados Uni-
dos de America (US\$50.000.00), liquidados a la tasa de cambio repre-
sentativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o
celebracion del acto. Para enajenar, a cualquier titulo, bienes in-
muebles de la sociedad o constituir gravámenes sobre los mismos, de-
bera obtener la aprobacion de la junta directiva, cualquiera que sea
la cuantia de la transaccion; o las demas funciones que le corres-
pondan como representante legal por disposicion de la ley, de estos
estatutos o de la junta directiva. El Gerente General tendra un su-
plente, designado por la junta directiva, quien lo reemplazara con
identicas facultades en sus faltas temporales, absolutas o meramente
accidentales, sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia
del principal.-----

C E R T I F I C A

Que segun Acta No. 15 del 18 de Febrero de 2008 correspondiente a
la Asamblea de Accionistas en Bogota, de la sociedad:
GYNOPHARM S.A.-----
cuya parte pertinente se inscribi? en esta C?mara de Comercio, el
25 de Febrero de 2008 bajo el No. 137,919 del libro respectivo, fueron
hechos los siguientes nombramientos:

CLASE: JUNTA DIRECTIVA

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080529

Hora Certificado 11:49:33

Operacion : 02CP20529010

PAGINA No. 4

Principales

1. Llobet Poal Manuel
2. Zanatta Reheman Leonardo Andres
3. Munoz Marroquin Diego
4. Montealegre Gonzalez Andres Leonardo

CC.*****14,670,196
CC.*****2,760,271
CC.*****7,688,292
CC.*****79,950,262

Suplentes

1. Agudelo Pelaez Luis Hernando
2. Aroca Almanza Arleth Ayelina
3. Penaranda Urbina Adriana Paola
4. tovar Vasquez Ruth

CC.*****14,238,997
CC.*****36,718,415
CC.*****53,120,683
CC.*****52,175,756

C E R T I F I C A

Que segun Acta No. 18 del 30 de Octubre de 2003 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A. cuya parte pertinente se inscribi? en esta C?mara de Comercio, el 06 de Nov/bre de 2003 bajo el No. 107,783 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre
Gerente General.

Palacios Aragon Luis Alberto

Identificaci?n

CE.*****319,788

C E R T I F I C A

Que segun Acta No. 49 del 03 de Marzo de 2008 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A. cuya parte pertinente se inscribi? en esta C?mara de Comercio, el 11 de Marzo de 2008 bajo el No. 138,342 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre

Suplente del Gerente.

Mollajoli Centurion Andres Fernando

Identificaci?n

CE.*****351,283

C E R T I F I C A

Que segun Acta No. 16 del 08 de Mayo de 2008 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A. cuya parte pertinente se inscribi? en esta C?mara de Comercio, el 22 de Mayo de 2008 bajo el No. 140,053 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre

Revisor Fiscal

Marroquin Sepulveda Edgar

Identificaci?n

CC.*****17,147,542

C E R T I F I C A

Que segun Documento Privado de fecha 10 de Octubre del 2.000, ins-

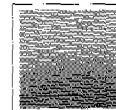
*** CONTINUA ***



01



* 7 0 9 5 2 4 0 0 *



254
257

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080529

Hora Certificado 11:49:33

Operacion : 02CP20529010

PAGINA No. 5

crito en esta Camara de Comercio el 23 de Noviembre del 2.000 bajo el No. 1.872 del libro repectivo, consta que el senior RUBEN MINSKI GONTOVNIK C.C. No. 7.463.982, actuando como Presidente y representante legal de la sociedad GYNOPHARM S.A., otorga Poder Especial, Amplio y Suficiente a KAREN JENNIFER FIGUEROA GARCIA C.C. No. 32.-732.070, para que en nombre y representacion de la sociedad suscriba todas las declaraciones cambiarias a que esta obligada GYNOPHARM S.A., en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales.-----

C E R T I F I C A

Que segun Documento Privado de fecha 10 de Octubre del 2.000, inscrito en esta Camara de Comercio el 12 de junio del 2.002, bajo el 2.164 del libro respectivo, consta que el senior JORGE CASTELLANOS MARTINEZ, identificado con C.C.No.19.460.089, actuando como representante legal de la sociedad GYNOPHARM S.A, otorga Poder Especial Amplio y Suficiente a KAREN FIGUEROA GARCIA, identificada con la cedula de ciudadania No.32.732.070 de Barranquilla, mediante documento privado de octubre 10/2000, inscrito en la Camara de Comercio de Barranquilla bajo el No.1.872 del libro respectivo, para que en representacion de GYNOFARM S.A, suscriba las declaraciones cambiarias a los que esta obligada GYNOFARM S.A. en el giro ordinario de sus negocios y operaciones sociales.-----

C E R T I F I C A

Que en esta Camara de Comercio no aparecen inscripciones posteriores de documentos referentes a reforma, disoluci?n, liquidaci?n o nombramientos de representantes legales de la expresada sociedad.

C E R T I F I C A

Que su ?ltima Renovaci?n fue el: 23 de Abril de 2008.

La informaci?n sobre embargos de establecimiento se suministra en Certificados de Matr?cula, la de contratos sujetos a registro, en Certificados Especiales.

C E R T I F I C A

Que los actos de registro aqu? certificados quedan en firme cinco d?as h?biles despues de la correspondiente inscripci?n, siempre que, dentro de dicho t?rmino, no sean objeto de los recursos de reposici?n ante esta entidad, y/o de apelaci?n para ante la Superintendencia de Industria y Comercio.

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 1 215 201 A2

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

(43) Date of publication:
19.06.2002 Bulletin 2002/25

(51) Int Cl.7: **C07C 237/22**, C07D 498/10,
C07D 307/32

(21) Application number: **01128462.7**

(22) Date of filing: **06.12.2001**

(84) Designated Contracting States:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE TR
Designated Extension States:
AL LT LV MK RO SI

• **Dondoni, Alessandro**
44100 Ferrara (IT)

(74) Representative:
Dannappel, Hans-Jochen, Dr. et al
Solvias AG,
Patentabteilung,
/K-402.4.20,
Postfach,
Klybeckstrasse 191
4001 Basel (CH)

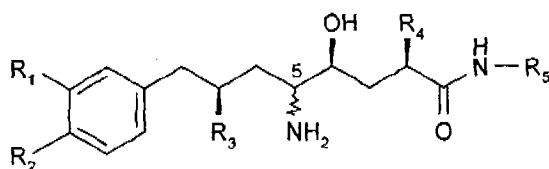
(30) Priority: **14.12.2000 CH 24422000**

(71) Applicant: **Speedel Pharma AG**
4051 Basel (CH)

(72) Inventors:
• **Bellus, Daniel**
4125 Basel (CH)

(54) **Process for the preparation of aryloctanoyl amides**

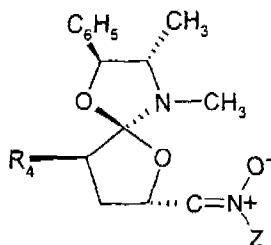
(57) Compounds of formula I



(I),

wherein

R_1 is for example 3-methoxyprop-3-yloxy, R_2 is for example methoxy, R_3 and R_4 are in each case for example isopropyl, and R_5 is $H_2NC(O)-[C(CH_3)_2]-CH_2-$, are obtainable by reaction of compounds of formula IV



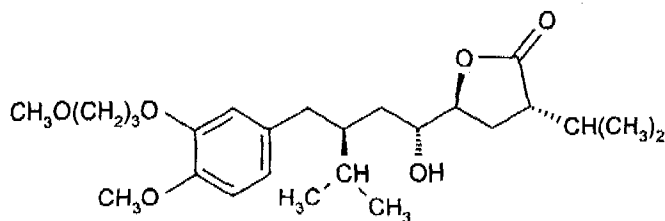
(IV) with a metal organic derivative of 1-(3- R_1 -4- R_2 -phen-1-yl)-2- R_3 -3-halogen propanes to form a compound of formula VI,

Description

[0001] The invention relates to a stereospecific method for the preparation of 2(S),4(S),7(S)-2,7-dialkyl-4-hydroxy-5-amino-8-aryloctanoyl amides in the form of 5(R)- or 5(S)-diastereomers and mixtures thereof, as well as their physiologically acceptable salts; and new compounds used in the multistage process as intermediates.

[0002] In EP-A-0 678 503, δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanecarboxamides are described, which exhibit renin-inhibiting properties and could be used as antihypertensive agents in pharmaceutical preparations. The manufacturing procedures described are unsatisfactory in terms of the number of process steps and yields and are not suitable for an industrial process. A disadvantage of these processes is also that the total yields of pure diastereomers that are obtainable are too small.

[0003] D. A. Sandham et al. describe in Tetrahedron Letters, Volume 41, Issue 51, pages 10085-10089 (2000), a synthesis for the preparation of 2(S),4(S),5(S),7(S)-2-isopropyl-4-hydroxy-5-amino-7-isopropyl-8-[(3-methoxy-n-propoxy)-4-methoxyphenyl]octanoyl amide, in which a Grignard compound of 1-[(3-methoxy-n-propoxy)-4-methoxyphenyl]-2-isopropyl-3-chloropropane is reacted with a pseudoephedrine-protected isopropylvalerolactone aldehyde, followed by hydrolysis, to form a compound of formula A

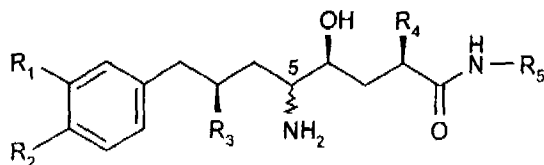


(A)

[0004] The compound of formula A is obtained in a yield of only 51%, the R:S ratio, in relation to the OH group, being 85:15. The OH group is then converted to a leaving group (brosylate). The reaction with sodium azide yields the corresponding azido compound which with 3-amino-2,2-dimethylpropionamide on opening of the lactone ring gives the corresponding amide. Catalytic hydrogenation then yields the desired amine.

[0005] It has now been surprisingly found that these alkanecarboxamides are obtainable both in high total yields and in a high degree of purity when the amino group is introduced with Grignard coupling. According to this process step, customary purification and separation procedures can if necessary be used for the preparation of pure diastereomers. The process is suitable for industrial scale manufacture.

[0006] A first object of the invention is a process for the preparation of compounds of formula I and their physiologically acceptable salts,



(I),

wherein

R_1 and R_2 are, independently of one another, H, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 halogenalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkoxy- C_1 - C_6 alkyl, or C_1 - C_6 alkoxy- C_1 - C_6 alkyloxy, R_3 is C_1 - C_6 alkyl, R_4 is C_1 - C_6 alkyl, and R_5 is C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 hydroxyalkyl, C_1 - C_6 alkoxy- C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkanoyloxy- C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 aminoalkyl, C_1 - C_6 alkylamino- C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 -di-alkylamino- C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 -alkanoylamido- C_1 - C_6 alkyl, $HO(O)C$ - C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkyl-O-(O)C- C_1 - C_6 alkyl, $H_2N-C(O)$ - C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkyl-HN-C(O)- C_1 - C_6 alkyl or $(C_1$ - C_6 alkyl) $_2$ N-C(O)- C_1 - C_6 alkyl, comprising the steps

a) reaction of a compound of formula II,

- 261 20
261
- [0008]** As an alkyl, R_1 and R_2 may be linear or branched and preferably comprise 1 to 4 C atoms. Examples are methyl, ethyl, n- and i-propyl, n-, i- and t-butyl, pentyl and hexyl.
- [0009]** As a halogenalkyl, R_1 and R_2 may be linear or branched and preferably comprise 1 to 4 C atoms, especially 1 or 2 C atoms. Examples are fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, 2-chloroethyl and 2,2,2-trifluoroethyl.
- [0010]** As an alkoxy, R_1 and R_2 may be linear or branched and preferably comprise 1 to 4 C atoms. Examples are methoxy, ethoxy, n- and i-propyloxy, n-, i- and t-butyloxy, pentyloxy and hexyloxy.
- [0011]** As an alkoxyalkyl, R_1 and R_2 may be linear or branched. The alkoxy group preferably comprises 1 to 4 and especially 1 or 2 C atoms, and the alkyl group preferably comprises 1 to 4 C atoms. Examples are methoxymethyl, 1-methoxyethyl-2-yl, 1-methoxyprop-3-yl, 1-methoxybut-4-yl, methoxypentyl, methoxyhexyl, ethoxymethyl, 1-ethoxyethyl-2-yl, 1-ethoxyprop-3-yl, 1-ethoxybut-4-yl, ethoxypentyl, ethoxyhexyl, propyloxymethyl, butyloxymethyl, 1-propyloxyethyl-2-yl and 1-butyloxyethyl-2-yl.
- [0012]** As a C_1 - C_6 alkoxy- C_1 - C_6 alkyloxy, R_1 and R_2 may be linear or branched. The alkoxy group preferably comprises 1 to 4 and especially 1 or 2 C atoms, and the alkyloxy group preferably comprises 1 to 4 C atoms. Examples are methoxymethyloxy, 1-methoxyethyl-2-yloxy, 1-methoxyprop-3-yloxy, 1-methoxybut-4-yloxy, methoxypentyloxy, methoxyhexyloxy, ethoxymethyloxy, 1-ethoxyethyl-2-yloxy, 1-ethoxyprop-3-yloxy, 1-ethoxybut-4-yloxy, ethoxypentyloxy, ethoxyhexyloxy, propyloxymethyloxy, butyloxymethyloxy, 1-propyloxyethyl-2-yloxy and 1-butyloxyethyl-2-yloxy.
- [0013]** In a preferred embodiment, R_1 is methoxy- or ethoxy- C_1 - C_4 alkyloxy, and R_2 is preferably methoxy or ethoxy. Particularly preferred are compounds of formula I, wherein R_1 is 1-methoxyprop-3-yloxy and R_2 is methoxy.
- [0014]** As an alkyl, R_3 and R_4 may be linear or branched and preferably comprise 1 to 4 C atoms. Examples are methyl, ethyl, n- and i-propyl, n-, i- and t-butyl, pentyl and hexyl. In a preferred embodiment, R_3 and R_4 in compounds of formula I are in each case isopropyl.
- [0015]** As an alkyl, R_5 may be linear or branched and preferably comprise 1 to 4 C atoms. Examples of alkyl are listed hereinabove. Methyl, ethyl, n- and i-propyl, n-, i- and t-butyl are preferred.
- [0016]** As a C_1 - C_6 hydroxyalkyl, R_5 may be linear or branched and preferably comprise 2 to 6 C atoms. Some examples are 2-hydroxyethyl-1-yl, 2-hydroxyprop-1-yl, 3-hydroxyprop-1-yl, 2-, 3- or 4-hydroxybut-1-yl, hydroxypentyl and hydroxyhexyl.
- [0017]** As a C_1 - C_6 alkoxy- C_1 - C_6 alkyl, R_5 may be linear or branched. The alkoxy group preferably comprises 1 to 4 C atoms and the alkyl group preferably 2 to 4 C atoms. Some examples are 2-methoxyethyl-1-yl, 2-methoxyprop-1-yl, 3-methoxyprop-1-yl, 2-, 3- or 4-methoxybut-1-yl, 2-ethoxyethyl-1-yl, 2-ethoxyprop-1-yl, 3-ethoxyprop-1-yl, and 2-, 3- or 4-ethoxybut-1-yl.
- [0018]** As a C_1 - C_6 alkanoyloxy- C_1 - C_6 alkyl, R_5 may be linear or branched. The alkanoyl group preferably comprises 1 to 4 C atoms and the alkyl group preferably 2 to 4 C atoms. Some examples are formyloxymethyl, formyloxyethyl, acetyloxyethyl, propionyloxyethyl and butyryloxyethyl.
- [0019]** As a C_1 - C_6 aminoalkyl, R_5 may be linear or branched and preferably comprise 2 to 4 C atoms. Some examples are 2-aminoethyl, 2- or 3-aminoprop-1-yl and 2-, 3- or 4-aminobut-1-yl.
- [0020]** As a C_1 - C_6 alkylamino- C_1 - C_6 alkyl and C_1 - C_6 dialkylamino- C_1 - C_6 alkyl, R_5 may be linear or branched. The alkylamino group preferably comprises C_1 - C_4 alkyl groups and the alkyl group preferably 2 to 4 C atoms. Some examples are 2-methylaminoethyl-1-yl, 2-dimethylaminoethyl-1-yl, 2-ethylaminoethyl-1-yl, 2-ethylaminoethyl-1-yl, 3-methylaminoprop-1-yl, 3-dimethylaminoprop-1-yl, 4-methylaminobut-1-yl and 4-dimethylaminobut-1-yl.
- [0021]** As a C_1 - C_6 alkanoylamido- C_1 - C_6 alkyl, R_5 may be linear or branched. The alkanoyl group preferably comprises 1 to 4 C atoms and the alkyl group preferably 1 to 4 C atoms. Some examples are 2-formamidoethyl-1-yl, 2-acetamidoethyl-1-yl, 3-propionylamidoethyl-1-yl and 4-butyrylamidoethyl-1-yl.
- [0022]** As a $HO(O)C$ - C_1 - C_6 alkyl, R_5 may be linear or branched, and the alkyl group preferably comprises 2 to 4 C atoms. Some examples are carboxymethyl, carboxyethyl, carboxypropyl and carboxybutyl.
- [0023]** As a C_1 - C_6 alkyl-O-(O) C - C_1 - C_6 alkyl, R_5 may be linear or branched, and the alkyl groups preferably comprise independently of one another 1 to 4 C atoms. Some examples are methoxycarbonylmethyl, 2-methoxycarbonylethyl-1-yl, 3-methoxycarbonylprop-1-yl, 4-methoxycarbonylbut-1-yl, ethoxycarbonylmethyl, 2-ethoxycarbonylethyl-1-yl, 3-ethoxycarbonylprop-1-yl, and 4-ethoxycarbonylbut-1-yl.
- [0024]** As a H_2N - $C(O)$ - C_1 - C_6 alkyl, R_5 may be linear or branched, and the alkyl group preferably comprises 2 to 6 C atoms. Some examples are carbamidomethyl, 2-carbamidoethyl-1-yl, 2-carbamido-2,2-dimethylethyl-1-yl, 2- or 3-carbamidoprop-1-yl, 2-, 3- or 4-carbamidobut-1-yl, 3-carbamido-2-methylprop-1-yl, 3-carbamido-1,2-dimethylprop-1-yl, 3-carbamido-3-methylprop-1-yl, 3-carbamido-2,2-dimethylprop-1-yl, 2-, 3-, 4- or 5-carbamidopent-1-yl, 4-carbamido-3,3- or -2,2-dimethylbut-1-yl.
- [0025]** As a C_1 - C_6 alkyl-HN- $C(O)$ - C_1 - C_6 alkyl or $(C_1$ - C_6 alkyl) $_2$ N- $C(O)$ - C_1 - C_6 alkyl, R_5 may be linear or branched, and the NH-alkyl group preferably comprises 1 to 4 C atoms and the alkyl group preferably 2 to 6 C atoms. Examples are the carbamidoalkyl groups defined hereinabove, whose N atom is substituted with one or two methyl, ethyl, propyl or butyl.

[0026] A preferred subgroup of compounds of formula I is that in which R_1 is C_1 - C_4 alkoxy or C_1 - C_4 alkoxy- C_1 - C_4 alkyloxy, R_2 is C_1 - C_4 alkoxy, R_3 is C_1 - C_4 alkyl, R_4 is C_1 - C_4 alkyl and R_5 is $H_2NC(O)$ - C_1 - C_6 alkyl which if necessary is N-monosubstituted or N-di- C_1 - C_4 alkyl substituted.

[0027] A more preferred subgroup of compounds of formula I is that in which R_1 is methoxy- C_2 - C_4 -alkyloxy, R_2 is methoxy or ethoxy, R_3 is C_2 - C_4 alkyl, R_4 is C_2 - C_4 alkyl and R_5 is $H_2NC(O)$ - C_1 - C_6 alkyl.

[0028] An especially preferred compound of formula I is that in which R_1 is 3-methoxy-prop-3-yloxy, R_2 is methoxy, R_3 and R_4 are 1-methyleth-1-yl, and R_5 is $H_2NC(O)$ -[$C(CH_3)_2$]- CH_2 -.

[0029] Protecting groups Z in compounds of formula III are generally known. Preferred groups are those which can be removed by hydrogenation, such as silyl groups and preferably mono-, di- or triarylmethyl, special preference being for mono-, di- or triphenylmethyl. The aryl groups may be unsubstituted or substituted for example with halogen, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy or C_1 - C_4 halogenalkyl. Some examples are naphthylmethyl, methyl- or dimethylbenzyl, methoxy- or dimethoxybenzyl, chlorobenzyl, trifluoromethylbenzyl, benzyl, diphenylmethyl, di(methylphenyl)methyl, di(methoxyphenyl)methyl, trityl, tri(methylphenyl)methyl, tri(methoxyphenyl)methyl, trimethylsilyl, triphenylsilyl and methyltriphenylsilyl. Benzyl is especially preferred.

[0030] The individual process steps may be carried out in the presence of solvent. Suitable solvents are water and organic solvents, especially polar organic solvents, which can also be used as mixtures of at least two solvents. Examples of solvents are hydrocarbons (petroleum ether, pentane, hexane, cyclohexane, methylcyclohexane, benzene, toluene, xylene), halogenated hydrocarbon (methylene chloride, chloroform, tetrachloroethane, chlorobenzene); ether (diethyl ether, dibutyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, ethylene glycol dimethyl or diethyl ether); carbonic ester and lactone (methyl acetate, ethyl acetate, methyl propionate, valerolactone); N,N-substituted carboxamides and lactams (dimethylformamide, dimethylacetamide, N-methylpyrrolidone); ketones (acetone, methylisobutylketone, cyclohexanone); sulfoxides and sulfones (dimethylsulfoxide, dimethylsulfone, tetramethylene sulfone); alcohols (methanol, ethanol, n- or i-propanol, n-, i- or t-butanol, pentanol, hexanol, cyclohexanol, cyclohexanediol, hydroxymethyl or dihydroxymethyl cyclohexane, benzyl alcohol, ethylene glycol, diethylene glycol, propanediol, butanediol, ethylene glycol monomethyl or monoethyl ether, and diethylene glycol monomethyl or monoethyl ether; nitriles (acetonitrile, propionitrile); tertiary amines (trimethyl-, triethyl-, tripropyl- and tributylamine, pyridine, N-methylpyrrolidine, N-methylpiperazine, N-methylmorpholine) and organic acids (acetic acid, formic acid)

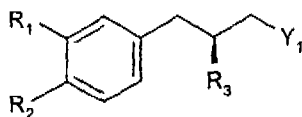
Process step a)

[0031] Compounds of formula II are known, and their preparation is described by D. A. Sandham et al. in Tetrahedron Letters, Volume 41, Issue 51, pages 10090ff (2000). The compounds of formula II are unstable. It is therefore recommended that the aldehyde be prepared immediately before the reaction with a hydroxylamine. To this end, the corresponding alcohol is oxidized to the aldehyde for example with a complex of pyridine and sulfur trioxide, and the aldehyde then extracted from the reaction mixture. Before further use, the solvent may be partially removed for concentration.

[0032] The reaction with a compound of formula III may be carried out at temperatures of -20 to 100 °C and preferably at 0 to 50 °C. The reaction is expediently carried out in an organic solvent, preferably in halogenated hydrocarbons, for example methylene chloride, chloroform, 1,2-dichloroethane or tetrachloroethane. To bind the reaction water, it is advantageous to add a water-binding agent, for example anhydrous metal salts, such as sodium sulfate or calcium chloride, or silica gels. The hydroxylamine is added in at least equimolar quantities or in slight excess. The isolation may be carried out in a known manner, for example by evaporation of the solvent, filtration of the residue and crystallization or chromatographic separation of the filtrate. The compounds of formula IV are formed in high yields of up to 90% or more.

Process step b)

[0033] Metal organic derivatives of a compound of formula V are for example those of formula X,



(X),

wherein Y_1 is an alkali metal (lithium, sodium and potassium) or -MeY, wherein Y is Cl, Br or iodine and Me is Mg, Zn, Hg or Cd. Preferred compounds are those wherein Y_1 is MgY. The preparation of metal organic derivatives from com-

pounds of formula V is known and described in more detail in the example. The reaction is preferably carried out in ethers or aromatic hydrocarbons as solvents. Some examples are diethylether, dipropylether, dibutylether, methylpropylether, methylbutylether, tetrahydrofuran and dioxane, as well as benzene, toluene and xylene. The reaction temperature may be -70 to 100 and preferably -30 to 50 °C. The compounds of formula IV and the metal organic derivatives of compounds of formula V can be used in equimolar quantities, or an excess of the compounds of said metal organic derivatives are used. One may proceed in such a way that first the said metal organic derivatives are prepared and these added without isolation to a solution of a compound of formula IV. The ratio of 5(S):5(R)-diastereomer is about 30:70. This ratio may be reversed and essentially increased for example to 70:30 or higher if the reaction is carried out in the presence of heavy metal salts, or if the said metal organic derivatives are transmetallated with heavy metal salts (see D. A. Sandham et al. in Tetrahedron Letters, Volume 41, Issue 51, pages 10090ff (2000)). Suitable metal salts are those from the group of lanthanides and the first and eighth subgroup of the periodic system of elements, for example Cu, Fe, Ni and preferably Ce. Especially suitable are the chlorides or sulfates of these metals. The compounds of formula VI may be isolated in the customary manner by extraction and removal of the solvent. Purification may be performed by distillation or chromatography. The pure 5(S)-diastereomer may be obtained by salt formation with chiral acids; or acylation with chiral acid derivatives and recrystallization or chromatography; or directly by chromatography on chiral columns. The yield may be as high as 80% or more.

Process step c)

[0034] The removal of the hydroxyl group is expediently carried out by means of reduction, preferably in an aqueous-acidic medium. As reduction agent, hydrogen is preferred. This may be advantageously generated as nascent hydrogen by the addition of metals such as zinc or iron to the aqueous-acidic medium. Suitable acids are organic or inorganic acids, such as acetic acid, hydrochloric acid or sulfuric acid. The presence of heavy metal salts such as copper diacetate may be advantageous. The reaction temperature may be 0 to 80°C.

Process step d)

[0035] The removal of the pseudoephedrine protecting group may be carried out in aqueous-acidic medium. Suitable acids are organic or inorganic acids, such as acetic acid, hydrochloric acid or sulfuric acid. The reaction temperature may be 0 to 80°C.

[0036] In the context of the invention, process step d) may be carried out before process step c). It has proved advantageous to carry out process steps c) and d) at the same time in one reaction vessel. To this end, a copper salt and zinc powder may for example be placed in an aqueous acid such as acetic acid, followed by the addition of a solution of a compound of formula VI in aqueous acid. In this way, a compound of formula VIII is obtainable directly from a compound of formula VI. The compound of formula VIII may be isolated by extraction.

[0037] Purification may then be carried out by distillation or chromatography. The compound of formula VIII is obtained with a yield of more than 40% using the non-optimized process.

Process step e)

[0038] The reaction of compounds of formula VIII with a compound R_5NH_2 on opening of the lactone ring to form compounds of formula IX is expediently carried out in the presence of alcohols or amines which are capable of forming activated carbonic esters or carboxamides. Such compounds are well-known. They may be 2-hydroxypyridine, N-hydroxycarboxamides and imides, and carboximides (N-hydroxysuccinimide). The solvents used are organic solvents, tertiary amines being of advantage, for example trimethylamine or triethylamine. The reaction temperature may range for example from approximately 40 °C to 150°C and preferably from 50 °C to 120°C.

Process step f)

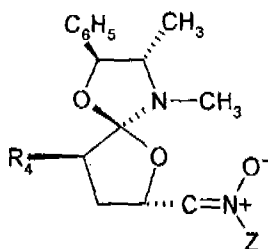
[0039] The removal of protecting group Z is expediently carried out catalytically by hydrogenation in the presence of homogeneous or heterogeneous precious metal catalysts or Raney-Nickel. Homogeneous precious metal catalysts (Wilkinson catalysts) are soluble metal complexes of, for example, platinum, palladium, iridium, rhodium and ruthenium, which are known and have been described in the literature. Heterogeneous precious metal catalysts may for example be selected from the metals platinum, palladium, iridium, rhodium and ruthenium on, if necessary, solid carrier materials such as carbon, metal oxides or salts (aluminium oxide), quartz or silica gels. Organic solvents such as alcohols (methanol, ethanol) may advantageously be used as solvents. The reaction temperature may range for example from approximately 0°C to 200°C and preferably from 10°C to 100°C. Hydrogenation may be carried out at normal pressure or increased pressure up to 100 bar, for example, and preferably up to 50 bar. It is further expedient to carry out the

EP 1 215 201 A2

reaction in the presence of an organic amine (such as ethanolamine) in up to equimolar quantities or in slight excess. The yields are high and may be as much as 90% or more.

[0040] The compounds of formula I may be converted to addition salts in a manner known per se by treatment with monobasic or polybasic, inorganic or organic acids. Hemifumarates are preferred.

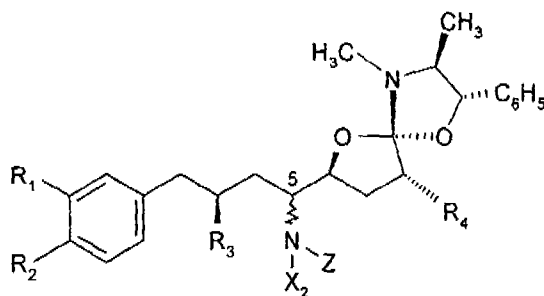
[0041] Also an object of the invention are compounds of formula IV,



(IV),

wherein R₄ and Z are as defined above, including the preferences.

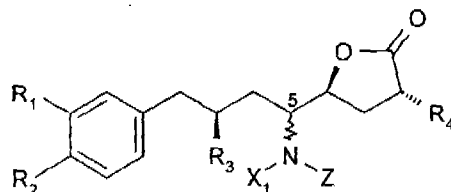
[0042] A further object of the invention are compounds of formula XI in the form of 5(S)- or 5(R)-diastereomers or mixtures thereof,



(XI),

wherein R₁, R₂, R₃, R₄ and Z are as defined above, including the preferences, and X₂ is H or OH.

[0043] A further object of the invention are compounds of formula XII in the form of 5(S)- or 5(R)-diastereomers or mixtures thereof,



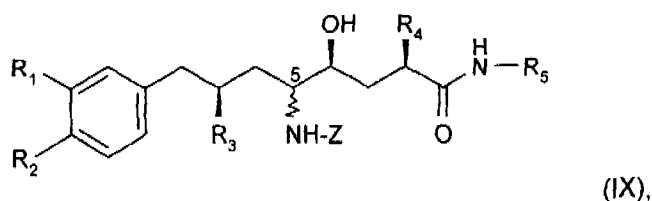
(XII),

wherein R₁, R₂, R₃, R₄ and Z are as defined above, including the preferences, and X₂ is H or OH.

[0044] A further object of the invention are compounds of formula XIII in the form of 5(S)- or 5(R)-diastereomers or mixtures thereof,

265 24
202

EP 1 215 201 A2



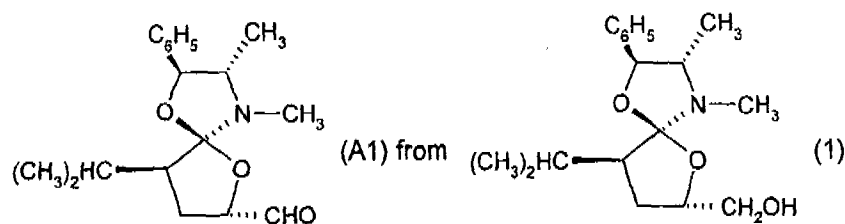
10 wherein R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ and Z are as defined above, including the preferences.

[0045] With the choice of compounds of formula IV, the compounds of formula I, which per se are complex compounds, can be prepared in a convergent and simple manner, which is especially true of this enantioselective or diastereoselective synthesis. The total yield from all process steps may amount to 40% or more, which makes an industrial application feasible.

15 [0046] The following examples explain the invention in more detail.

A) Preparation of

[0047]



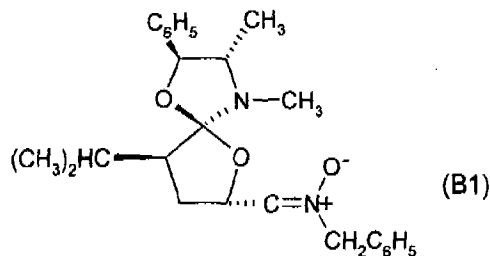
Example A1:

30 [0048] A solution of 0.31 g (2 mmol) pyridine/sulfur trioxide complex and 2 mmol triethylamine in 3 ml dimethyl sulfoxide and methylene chloride (2:1) is added drop by drop over a period of 15 minutes to a solution of 0.2 g (0.65 mmol) compound 1 in 2 ml dimethyl sulfoxide and methylene chloride (2:1) cooled to 0°C. The reaction mixture is then heated to ambient temperature and stirred for one hour. The reaction mixture is then poured into 15 ml water while stirring.

35 [0049] Extraction is carried out with 5 x 10 ml methylene chloride, the combined organic phases are washed with concentrated saline solution and then dried over sodium sulfate. After filtration, the volume is evaporated to 3 ml. This solution of A1 is used directly in the next reaction.

Example B1: Preparation of

[0050]



50 [0051] To 3 ml of the solution described in example A1, 1.44 g anhydrous sodium sulfate is added at ambient temperature, followed by 0.089 g (0.72 mmol) benzylhydroxylamine. The mixture is then stirred for 2 hours at ambient

5

10

15

20



40

45

55

5

10

15

20

20



30

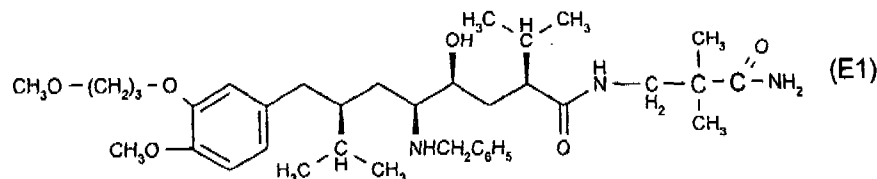
34

49

50

E) Preparation of

[0061]



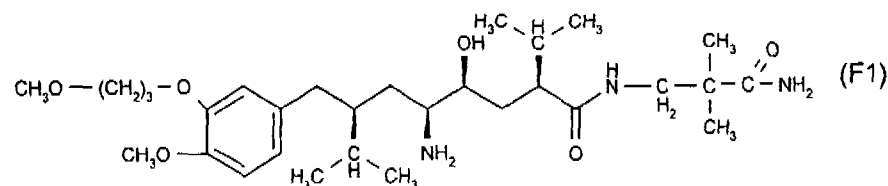
Example E1:

[0062] A mixture of 0.591 g D1, 0.418 g 3-amino-2,2-dimethylpropionamide, and 0.023 g 2-hydroxypyridine in 5.9 ml triethylamine is stirred over a period of 16 hours at 90°C. Then 3.3 ml triethylamine is distilled off over a period of 0.5 hours, and the residue is agitated for a further 8.5 hours at 90°C. The cooled reaction mixture is extracted between ethyl acetate (3x 500 ml), saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (1x 500 ml) and saturated sodium chloride solution (1x 500 ml). The combined organic phases are dried over 4 g sodium sulfate, filtered and concentrated on a rotary evaporator. The residue is dried, and crude title compound E1 is obtained as an oil.

[0063] Characterization: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.37-7.20 (5 H, m), 6.76 (1 H, d, 8.1 Hz), 6.70 (1 H, d, J = 1.9 Hz), 6.67 (1 H, dd, J = 1.9, 8.1 Hz), 6.41 (1 H, dd, J = 6.0, 6.4 Hz), 6.35 (1 H, bs), 5.52 (1 H, bs), 4.10 (1 H, dt, J = 6.2, 12.0 Hz), 4.06 (1 H, dt, J = 6.2, 12.0 Hz), 3.82 (3 H, s), 3.64 (2 H, s), 3.61 (1 H, m), 3.58 (2 H, t, J = 6.2 Hz), 3.44 (1 H, dd, J = 6.4, 13.0 Hz), 3.39 (1 H, dd, J = 6.4, 13.0 Hz), 3.36 (3 H, s), 2.59 (1 H, dd, J = 4.4, 13.0 Hz), 2.53 (1 H, dt, J = 4.0, 7.6 Hz), 2.18 (1 H, dd, J = 8.4, 13.0 Hz), 2.10 (2 H, m), 1.92-1.23 (8 H, m), 1.17 (2 H, s), 0.96 (3 H, d, J = 6.8 Hz), 0.93 (3 H, d, J = 6.8 Hz), 0.91 (3 H, d, J = 6.8 Hz), 0.85 (3 H, d, J = 6.8 Hz).

F) Preparation of

[0064]



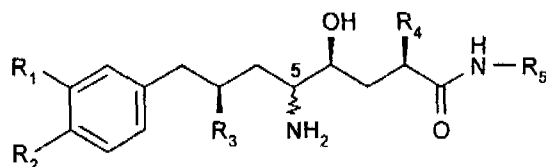
Example F1:

[0065] A suspension of 0.12 g 10% Pd/C, 0.119 g (0.185 mmol) compound E1 and 0.185 mmol ethanolamine in 3 ml methanol is added to a pressurized vessel, 1 atmosphere of hydrogen pressure, is applied and the suspension then stirred for 3 hours at ambient temperature. Filtration is then carried out and the solvent evaporated off. Compound F1 is obtained in a yield of 87% as a colourless oil.

[0066] Characterization: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.82 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 6.70 (1 H, d, J = 1.9 Hz), 6.68 (1 H, dd, J = 1.9, 8.1 Hz), 6.32 (1 H, dd, J = 6.0, 6.4 Hz), 5.40 (1 H, bs), 4.97 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 4.65 (1 H, dd, J = 4.8, 8.3 Hz), 4.12 (2 H, t, J = 6.2 Hz), 4.00 (1 H, m), 3.86 (3 H, s), 3.58 (2 H, t, J = 6.2 Hz), 3.56 (1 H, dd, J = 6.0, 13.8 Hz), 3.36 (3 H, s), 3.23 (1 H, dd, J = 6.4, 13.8 Hz), 2.68 (1 H, dd, J = 3.5, 13.6 Hz), 2.40 (2 H, t, 6.2 Hz), 2.20-1.42 (9 H, m), 2.05 (3 H, s), 1.82 (3 H, s), 1.23 (6 H, s), 0.99 (3 H, d, J = 6.8 Hz), 0.91 (6 H, d, J = 6.8 Hz), 0.88 (3 H, d, J = 6.8 Hz). MALDI-TOF MS: 659.0 (M + Na), 674.9 (M + K).

Claims

1. A process for the preparation of compounds of formula I and their physiologically acceptable salts,

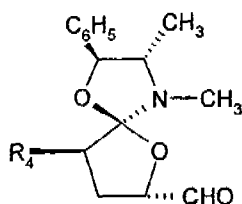


(I),

wherein

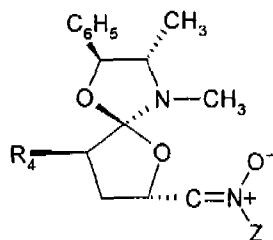
R_1 and R_2 are, independently of one another, H, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 halogenalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkoxy- C_1 - C_6 alkyl, or C_1 - C_6 alkoxy- C_1 - C_6 alkoxy, R_3 is C_1 - C_6 alkyl, R_4 is C_1 - C_6 alkyl, and R_5 is C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 hydroxyalkyl, C_1 - C_6 alkoxy- C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkanoyloxy- C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 aminoalkyl, C_1 - C_6 alkylamino- C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 -dialkylamino- C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 -alkanoylamido- C_1 - C_6 alkyl, $HO(O)C$ - C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 alkyl- O -(O) C - C_1 - C_6 alkyl, H_2N - C (O)- C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkyl- HN - C (O)- C_1 - C_6 alkyl or $(C_1$ - C_6 alkyl) $_2N$ - C (O)- C_1 - C_6 alkyl, comprising the steps

a) reaction of a compound of formula II,



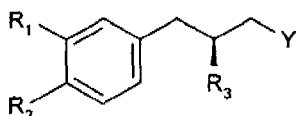
(II),

wherein R_4 is as defined above, with a hydroxylamine of formula ZNH_2 (III), wherein Z is a removable protecting group, to form a compound of formula IV,



(IV),

b) reaction of a compound of formula IV with a metal organic derivative of a compound of formula V,

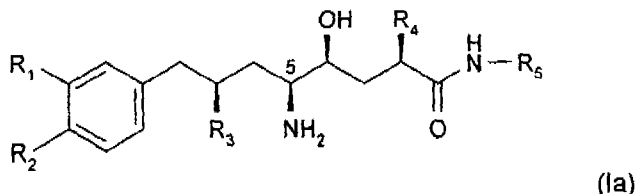


(V),

wherein R_1 , R_2 and R_3 are as defined above and Y is Cl, Br or I, to form a compound of formula VI,

f) removal of protecting group Z for the preparation of compounds of formula I.

2. A process according to claim 1, comprising preparation of the 5(S)-diastereomer of formula Ia



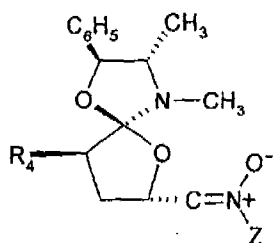
3. A process according to claim 1 comprising an embodiment wherein R_1 is C_1 - C_4 alkoxy or C_1 - C_4 alkoxy- C_1 - C_4 alkyloxy, R_2 is C_1 - C_4 alkoxy, R_3 is C_1 - C_4 alkyl, R_4 is C_1 - C_4 alkyl and R_5 is $H_2NC(O)$ - C_1 - C_6 alkyl which if necessary is N-monosubstituted or N-di- C_1 - C_4 alkyl-substituted.
4. A process according to claim 3 comprising an embodiment wherein R_1 is methoxy- C_2 - C_4 alkyloxy, R_2 is methoxy or ethoxy, R_3 is C_2 - C_4 alkyl, R_4 is C_2 - C_4 alkyl and R_5 is $H_2NC(O)$ - C_1 - C_6 alkyl.
5. A process according to claim 4 comprising an embodiment wherein R_1 is 3-methoxy-prop-3-yloxy, R_2 is methoxy, R_3 and R_4 are 1-methyleth-1-yl, and R_5 is $H_2NC(O)$ -[$C(CH_3)_2$]- CH_2 -.
6. A process according to claim 1, comprising an embodiment wherein Z in formula III is benzyl.
7. A process according to claim 1, comprising the reaction of a compound of formula II immediately after preparation with a hydroxylamine.
8. A process according to claim 1, comprising a reaction temperature in process step a) of -20 to 50 °C.
9. A process according to claim 1, comprising an embodiment wherein the metal organic derivatives in process step b) are those of formula X,



wherein Y_1 is an alkali metal or -MeY, wherein Y is Cl, Br or iodine and Me is Mg, Zn, Hg or Cd.

10. A process according to claim 1, comprising a reaction temperature in process step b) of -70 to 100 °C.
11. A process according to claim 1, comprising the reaction in process step b) being carried out in the presence of a heavy metal salt, in particular cerium salts.
12. A process according to claim 1, comprising the removal of the hydroxyl group in process step c) being carried out in an aqueous acidic medium with nascent hydrogen.
13. A process according to claim 1, comprising the removal of the pseudoephedrine group in process step d) being carried out in an aqueous acidic medium.
14. A process according to claim 1, comprising process steps c) and d) being carried out at the same time in one reaction vessel.

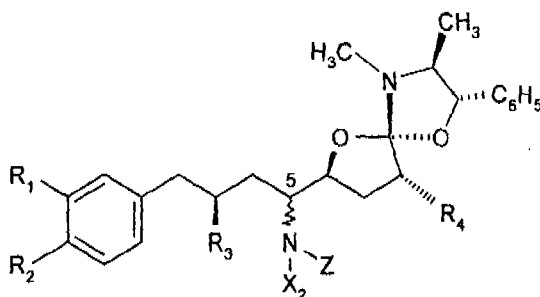
15. A process according to claim 1, comprising the reaction in process step e) being carried out in the presence of alcohols or amines, which form activated carbonic esters or carboxamides with the carboxylic acids of formula VIII.
16. A process according to claim 1, comprising a reaction temperature in process step e) of 40 to 150 °C.
17. A process according to claim 1, comprising the removal of the protecting group Z in process step f) being carried out catalytically by hydrogenation in the presence of homogeneous or heterogeneous precious metal catalysts or Raney-Nickel.
18. A process according to claim 1, comprising a reaction temperature in process step f) of 0 to 200 °C.
19. Compounds of formula IV,



(IV),

wherein R_4 and Z are as defined in claim 1.

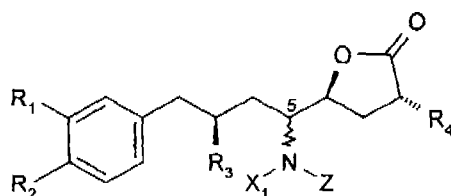
20. Compounds of formula XI in the form of 5(S)- or 5(R)-diastereomers or mixtures thereof,



(XI),

wherein R_1 , R_2 , R_3 , R_4 and Z are as defined in claim 1 and X_2 is H or OH.

21. Compounds of formula XII in the form of 5(S)- or 5(R)-diastereomers or mixtures thereof,



(XII),

275 23



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 137 478**

⑤① Int. Cl.⁶: C07C 237/20, A61K 31/16

C07D 213/30, C07D 213/89

C07C 323/12, C07C 317/18

C07D 295/13, C07C 255/13

C07C 271/22, C07D 307/32

⑫

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **95810236.0**

⑧⑥ Fecha de presentación : **07.04.1995**

⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **0 678 503**

⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **25.10.1995**

⑤④ Título: **Amidas de ácido delta-amino-gamma-hidroxi-omega-arilalcanoico con propiedades inhibidoras de enzimas, en especial renina.**

③⑩ Prioridad: **18.04.1994 CH 1169/94**

⑦③ Titular/es: **Novartis AG**
Schwarzwaldallee, 215
4058 Basel, CH

④⑤ Fecha de la publicación de la mención BOPI:
16.12.1999

⑦② Inventor/es: **Göschke, Richard;**
Maibaum, Jürgen Klaus;
Schilling, Walter;
Stutz, Stefan;
Rigollier, Pascal;
Yamaguchi, Yasuchika;
Cohen, Nissim Claude y
Herold, Peter

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de patente:
16.12.1999

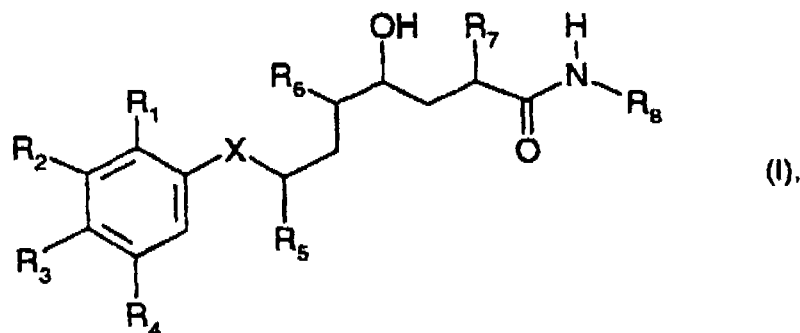
⑦④ Agente: **Dávila Baz, Angel**

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 (artº 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

Amidas de ácido delta-amino-gamma-hidroxi-omega-arilalcanoico con propiedades inhibitoras de enzimas, en especial renina.

La invención se refiere a amidas de ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -arilalcanoico de la fórmula I



donde

R_1 significa hidrógeno, hidroxi, alcoxi con 1 a 7 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 2 a 4 átomos de carbono, o carboxi-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxycarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, carbamoil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, N-alquilcarbamoilo con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono,

R_2 significa hidrógeno, alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 eslabones, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi, alcaniloxi con 1 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alcoxi con 2 a 7 átomos de carbono, halógeno-(hidroxi)alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilo con 1 a 7 átomos de carbono-(hidroxi)alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, amino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N-alcanoilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxycarbonilamino con 1 a 7 átomos de carbono-alquilo con 2 a 7 átomos de carbono, piridil- o N-oxidopiridil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado parcialmente hidrogenado, amino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcanoilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxycarbonilamino con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 2 a 7 átomos de carbono, alcanilo con 1 a átomos de carbono-alcoxi con 2 a 4 átomos de carbono que porta el grupo alcanilo en posición superior a α , alcoxi con 1 a 7 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones, alquenilo con 2 a 7 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 2 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alqueno con 2 a 4 átomos de carbono, alquenilo con 2 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquenilo con 2 a 4 átomos de carbono, alquenilo con 2 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilo con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono-(hidroxi)alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, fenil- o naftil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono no sustituido, o mono, di o trisubstituido por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino, halógeno y/o trifluorometilo, piridil- o N-oxidopiridil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado hidrogenado parcialmente, tiazolil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, morfolino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado N-oxidado, ciano-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, carboxi-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxycarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, carbamoil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, N-alquilcarbamoilo con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o

ES 2 137 478 T3

N-mono- o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoilo-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, carboxi-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, carbamoil-alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, o N-mono- o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono,

5 R₃ significa hidrógeno, alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, polihalógeno-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono de 3 a 8 eslabones, hidroxi-alquilo con 2 a 7 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilo con 1 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, tiazoliltio-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, tiazoliniltio-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, imidazoliltio-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, piridiltio-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado N-oxidado, pirimidiniltio-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, piridil-
10 o N-oxidopiridil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado parcialmente hidrogenado, amino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N-alcanoilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, trifluoro-alcanosulfonilamino con 1 a 7 átomos de carbono, pirrolidin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, piperidin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, piperazin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N'-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono-piperazin-
20 alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N'-alcanoilo con 2 a 7 átomos de carbono-piperazin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, morfolin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, tiomorfolin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, S-oxotiomorfolin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, ciano-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, carboxi-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, carbamoil-alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, N-mono- o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 eslabones, fenilo o naftilo no substituido, o mono, di o trisubstituido por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino, halógeno y/o trifluorometilo, hidroxi, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 2 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alcoxi con 2 a 7 átomos de carbono, fenil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o naftil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, no substituido, o mono, di o trisubstituido por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino, halógeno y/o trifluorometilo, polihalógeno-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilo con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, N-oxidopiridil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado hidrogenado parcialmente, tiazolil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, morfolino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, tiazoliltio-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, tiazoliniltio-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, imidazoliltio-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, piridiltio-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado N-oxidado, pirimidiniltio-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, amino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcanoilamino con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilamino con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, trifluoro-alcanosulfonilo con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, pirrolidin-alcoxi con 2 a 4 átomos de carbono, piperidin-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, piperazin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N'-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono-piperazin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N'-alcanoilo con 2 a 7 átomos de carbono-piperazin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, morfolin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, tiomorfolin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, S-oxotiomorfolin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, S,S-dioxotiomorfolin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, ciano-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, carboxi-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, carbamoil-alcoxi con 1 a 7 átomos de carbono, o N-mono- o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o representa, junto con R₄, alquilendioxi con 1 a 4 átomos de carbono, o un anillo de benceno o ciclohexeno condensado,

55 R₄, junto con R₃, constituye alquilendioxi con 1 a 4 átomos de carbono, o un anillo de benceno o ciclohexeno condensado, o representa hidrógeno, alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, hidroxi, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones,

60 X significa metileno o hidroximetileno,

R₅ representa alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 8 eslabones,

R₆ amino, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino, N-alcanoilamino con 1 a 7 átomos de carbono,

- 5 R₇ significa alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, alquenoilo con 2 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 eslabones, o fenil- o naftil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, no sustituido, o mono, di o trisustituido por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino, halógeno y/o trifluorometilo, y
- 10 R₈ representa alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo, hidroxialquilo con 2 a 7 átomos de carbono, alcanoiloxi con 1 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquenoiloxi con 2 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, aminoalquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N-alquilamino con 1 a 4 átomos
- 15 de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N-alcanoilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilamino con 1 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, trifluoroalcanosulfonilamino con 1 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, pirrolidin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, piperidin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxipiperidin-alquilo
- 20 con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-piperidin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, piperazin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N'-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono-piperazin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N'-alcanoilo con 2 a 7 átomos de carbono-piperazin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, morfolin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, dimetilmorfolin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, morfolinocarbonil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, tiomorfolin-alquilo con 1 a 4
- 25 átomos de carbono, S,S-dioxotiomorfolin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, carboxi-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, carbamoil-alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, N-mono- o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, dicarboxi-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, dialcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, dicarbamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, di-(N-mono- o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, carboxi-(hidroxi)alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, alcoxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-(hidroxi)alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, o carbamoil-(hidroxi)alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, carboxicicloalquilo de 5 o 6 eslabones respectivamente-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxicarbonilcicloalquilo con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono,
- 35 carbamoilcicloalquil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, o N-mono- o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoilcicloalquil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, ciano-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilo con 1 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, tiocarbamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquiltiocarbamoilo con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-tiocarbamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, sulfamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N-alquilsulfamoilo con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-sulfamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, un resto aza, diaza, triaza, oxadiaz a o tetraaza-arilo de 5 eslabones, o resto aza o diaza-arilo de 6 eslabones, unido a través de un átomo de carbono, en caso dado parcialmente hidrogenado, oxosustituido y/o benzocondensado,
- 45 o un resto aza, diaza, triaza, oxadiaz a o tetraaza-aril-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono de 5 eslabones, o resto aza o diaza-aril-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono de 6 eslabones, unido a través de un átomo de carbono, en caso dado parcialmente hidrogenado, oxosustituido y/o benzocondensado,
- 50 y sus sales, a procedimientos para la obtención de los compuestos según la invención, a preparados farmacéuticos que contienen éstos, y a su empleo como principios activos farmacéuticos.

Cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones, así como cicloalcoxi en cicloalcoxi-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, es preferentemente cicloalcoxi de 3, 5 o 6 eslabones, como ciclopropiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi.

55 Cicloalquilo de 3 a 8 eslabones es preferentemente cicloalquilo de 3, 5 o 6 eslabones, como ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

Carboxicicloalquilo de 5 o 6 eslabones-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxicarbonilcicloalquilo con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, carbamoilcicloalquil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N-mono- o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoilcicloalquil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, ω -(1-carboxicicloalquil)-alquilo con 1 a 4 átomos

de carbono, ω -(1-alcoxicarbonilcicloalquilo con 1 a 4 átomos de carbono)-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, ω -(1-carbamoilcicloalquil)-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, ω -(1-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoilcicloalquil)-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, ω -(1-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoilcicloalquil)-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, donde cicloalquilo significa, a modo de ejemplo, ciclopentilo o ciclohexilo, alcoxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono, a modo de ejemplo alcoxycarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono, como metoxi o etoxycarbonilo, alquilcarbamoilo con 1 a 4 átomos de carbono, a modo de ejemplo alquilcarbamoilo con 1 a 4 átomos de carbono, como metilcarbamoilo, dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoilo, a modo de ejemplo dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoilo, como dimetilcarbamoilo, y alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, a modo de ejemplo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, como metilo, etilo, propilo o butilo, en especial (1-carboxiciclopentil)metilo.

Cicloalcoxi de 5 o 6 eslabones-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, ciclopentiloxi- o ciclohexiloxi-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, como ciclopentiloxi- o ciclohexiloximetoxi, 2-ciclopentiloxi- o 2-ciclohexiloxietoxi, 2- o 3-ciclopentiloxi-, o 2- o 3-ciclohexiloxipropiloxi, o 4-ciclopentiloxi o 4-ciclohexiloxibutiloxi, en especial ciclopentiloxi- o ciclohexiloximetoxi.

Cicloalcoxi-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono de 5 o 6 eslabones es, a modo de ejemplo, ciclopentiloxi- o ciclohexiloxi-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, como ciclopentiloxi- o ciclohexiloximetilo, 2-ciclopentiloxi- o 2-ciclohexiloxietilo, 2- o 3-ciclopentiloxi- o 2- o 3-ciclohexiloxipropilo, 2-ciclopentiloxi- o 2-ciclohexiloxi-2-metilpropilo, 2-ciclopentiloxi- o 2-ciclohexiloxi-2-etilbutilo, o 4-ciclopentiloxi- o ciclohexiloxibutilo, en especial ciclopentiloxi- o ciclohexiloximetilo.

Aminoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, 2-aminoetoxi o 5-aminopentiloxi, además de 3-aminopropiloxi o 4-aminobutiloxi.

Aminoalquilo con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, o 4-aminobutilo.

Carbamoil-(hidroxi)alquilo con 1 a 7 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, 1-carbamoil-2-hidroxietilo.

Carbamoil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, carbamoil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, como carbamoilmetoxi, 2-carbamoiletoxi, 3-carbamoilpropiloxi, o 4-carbamoilbutiloxi, en especial carbamoilmetoxi.

Carbamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, carbamoilmétilo, 2-carbamoiletilo, 3-carbamoilpropilo, 2-(3-carbamoilpropilo), 2-carbamoilpropilo, 3-(1-carbamoil)propilo, 2-(2-carbamoil)propilo, 2-carbamoil-2-metilpropilo, 4-carbamoilbutilo, 1-carbamoilbutilo, 1-(1-carbamoil-2-metil)butilo, 3-(4-carbamoil-2-metil)butilo.

Carboxi-(hidroxi)alquilo con 1 a 7 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, 1-carboxi-2-hidroxietilo.

Carboxi-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, carboximetoxi, 2-carboxietoxi, 2- o 3-carboxipropiloxi, o 4-carboxibutiloxi, en especial carboximetoxi.

Carboxi-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, carboximetilo, 2-carboxietilo, 2- o 3-carboxipropilo, 2-carboxi-2-metilpropilo, 2-carboxi-2-etilbutilo, o 4-carboxibutilo, en especial carboximetilo.

Ciano-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, cianometoxi, 2-cianoetoxi, 2- o 3-cianopropiloxi, o 4-cianobutiloxi, en especial cianometoxi.

Ciano-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, cianometilo, 2-cianoetilo, 2- o 3-cianopropilo, 2-ciano-2-metilpropilo, 2-ciano-2-etilbutilo, o 4-cianobutilo, en especial cianometilo.

Di-(N-mono- o N,N-(dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoilo)-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, 1,2-di-(N-mono- o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono)-carbamoiletilo, o 1,3-di-(N-mono- o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono)-carbamoilpropilo.

Dicarbamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, 1,2-dicarbamoiletilo, o 1,3-dicarbamoilpropilo.

280 38
282

Dicarboxi-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, 1,2-dicarboxietilo, o 1,3-dicarboxipropilo.

5 Dimetilmorfolin-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono puede estar N-oxidado, y es, a modo de ejemplo, 2,6-dimetilmorfolino- o 3,5-dimetilmorfolin-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, como 2,6-dimetilmorfolin- o 3,5-dimetilmorfolinometoxi, 2-(2,6-dimetilmorfolin- o 3,5-dimetilmorfolin)-etoxi, 3-(2,6-dimetilmorfolin- o 3,5-dimetilmorfolin)propiloxi, 2-(2,6-dimetilmorfolin- o 3,5-dimetilmorfolin-3-metil)propiloxi, o 1- o 2-[4-(2,6-dimetilmorfolin- o 3,5-dimetilmorfolin)]butiloxi.

10 Dimetilmorfolin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono puede estar N-oxidado, y es, a modo de ejemplo, 2,6-dimetilmorfolin- o 3,5-dimetilmorfolin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, como 2,6-dimetilmorfolin- o 3,5-dimetilmorfolinometil, 3-(2,6-dimetilmorfolin- o 3,5-dimetilmorfolin)etil, 2-(2,6-dimetilmorfolin- o 3,5-dimetilmorfolin-3-metil)propilo, o 1- o 2-[4-(2,6-dimetilmorfolin- o 3,5-dimetilmorfolin)]butilo.

15 Dialcoxycarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, 1,2-dimetoxycarboniletilo, 1,3-dimetoxycarbonilpropilo, 1,2-dimetoxycarboniletilo, o 1,3-dietoxycarbonilpropilo.

20 Dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino es, a modo de ejemplo, dimetilamino, N-metil-N-etilamino, dietilamino, N-metil-N-propilamino, o N-butil-N-metilamino.

Dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono es 2-dimetilaminoo-
25 toxi, 3-dimetilaminopropiloxi, 4-dimetilaminobutiloxi, 2-dietilaminooetoxi, 2-(N-metil-N-etil-amino)etoxi, o 2-(N-butil-N-metil-amino)etoxi.

Dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de
ejemplo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, 4-dimetilaminobutilo, 2-dietilaminoetilo, 2-(N-me-
til-N-etilamino)etilo, o 2-(N-butil-N-metilamino)etilo.

30 Dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de
ejemplo, metil- o dimetilcarbamoil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, como N-metil-, N-butil- o N,N-di-
metilcarbamoilmetoxi, 2-(N-metilcarbamoil)etoxi, 2-(N-butilcarbamoil)etoxi, 2-(N,N-dimetilcarbamoil)-
etoxi, 3-(N-metilcarbamoil)propiloxi, 3-(N-butilcarbamoil)propiloxi, 3-(N,N-dimetilcarbamoil)-propiloxi,
35 o 4-(N-metilcarbamoil)butiloxi, 4-(N-butilcarbamoil)butiloxi, o 4-(N,N-dimetilcarbamoil)butiloxi, en es-
pecial N-metil-, N-butil- o N,N-dimetilcarbamoilmetoxi.

Dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de
ejemplo, 2-dimetilcarbamoiletilo, 3-dimetilcarbamoilpropilo, 2-dimetilcarbamoilpropilo, 2-(dimetilcarba-
moil)-2-metilpropilo, o 2-(1-dimetilcarbamoil)-3-metilbutilo.

40 Dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-sulfamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de
ejemplo, N,N-dimetilsulfamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, como N,N-dimetilsulfamoilmetilo, 2-
(N,N-dimetilsulfamoil)etil-3-(N,N-dimetilcarbamoil)propilo, o 4-(N,N-dimetilsulfamoil)butilo, en especial
45 N,N-dimetilsulfamoilmetilo.

En caso dado, N-alcanoilo con 1 a 4 átomos de carbono-piperidil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono
es, a modo de ejemplo, 1-alcanoilo con 1 a 7 átomos de carbono-con 1 a 4 átomos de carbono-piperidin-
4-il-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, como 1-acetilpiperidinilmetil, o 2-(1-acetilpiperidinil)etilo.

50 Piridil- o N-oxidopiridil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado parcialmente hidrogenado, es,
a modo de ejemplo, piridil- o N-oxidopiridilmetoxi, 2-piridiletoxi, 2- o 3-piridilpropiloxi, o 4-piridilbutiloxi,
en especial 3- o 4-piridilmetoxi.

55 Piridil- o N-oxidopiridil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado parcialmente hidrogenado,
es, a modo de ejemplo, piridil- o N-oxidopiridilmetilo, 2-piridiletilo, 2- o 3-piridilpropilo, o 4-piridilbutilo,
en especial 3- o 4-piridilmetilo.

60 Halógeno-(hidroxi)alcoxi con 1 a 7 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, halógeno-(hidroxi)alcoxi
con 2 a 7 átomos de carbono, en especial halógeno-(hidroxi)alcoxi con 2 a 4 átomos de carbono, como
3-halógeno-, como 3-cloro-2-hidroxipropiloxi.

281 39
283

ES 2 137 478 T3

Hidroxialcoxi con 1 a 7 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, hidroxialcoxi con 2 a 7 átomos de carbono, en especial hidroxialcoxi con 2 a 4 átomos de carbono, como 2-hidroxiutiloxi, 3-hidroxiutiloxi, o 4-hidroxiutiloxi.

5 Hidroxialquilo con 1 a 7 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, hidroxialquilo con 2 a 7 átomos de carbono, en especial hidroxialquilo con 2 a 4 átomos de carbono, como 2-hidroxiutilo, 3-hidroxiutilo o 4-hidroxiutilo.

10 Hidroxipiperidin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, 3- o 4-hidroxipiperidin-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, como 3- o 4-hidroxipiperidinometilo, 2-(3- o 4-hidroxipiperidin)etilo, 3-(3- o 4-hidroxipiperidin)propilo, o 4-(3- o 4-hidroxipiperidin)utilo.

15 Imidazolil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, imidazol-4-ilmetoxi, 2-(imidazol-4-il)etoxi, 3-(imidazol-4-il)propiloxi, o 4-(imidazol-4-il)utiloxi.

15 Imidazolil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, imidazol-4-ilmetilo, 2-(imidazol-4-il)etilo, 3-(imidazol-4-il)propilo, o 4-(imidazol-4-il)utilo.

20 Morfolinocarbonil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, 1-morfolinocarboniletilo, 3-morfolinocarbonilpropilo, o 1-(morfolinocarbonil-2-metil)propilo.

Morfolino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono puede estar N-oxidado, y es, a modo de ejemplo, 1-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropiloxi, o 1-(morfolino-2-metil)propiloxi.

25 Morfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono puede estar N-oxidado, y es, a modo de ejemplo, morfolinometilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, o 1- o 2-(4-morfolino)utilo.

Alcanoilo con 1 a 7 átomos de carbono es en especial alcanoilo con 2 a 6 átomos de carbono, como acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo o pivaloilo.

30 Alcanoilamino con 1 a 7 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, acetilamino o pivaloilamino.

35 Alcanoilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, N-alcanoilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, como 2-acetaminoetilo.

40 Alcanoilo con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 2 a 4 átomos de carbono (oxoalcoxi con 2 a 7 átomos de carbono) porta el grupo alcanoilo con 1 a 7 átomos de carbono en posición superior a α , y es, a modo de ejemplo, 4-acetilbutoxi.

Alcanoilo con 1 a 7 átomos de carbono-alquilo con 2 a 4 átomos de carbono porta el grupo alcanoiloxi con 1 a 7 átomos de carbono en posición superior a α , y es, a modo de ejemplo, 4-acetoxibutilo.

45 Alcanosulfonilo con 1 a 7 átomos de carbono-(hidroxi)alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, 3-metanosulfonil-2-hidroxiutiloxi.

Alcanosulfonilo con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, metanosulfonilmetoxi, o 3-metanosulfonil-2-hidroxiutiloxi.

50 Alcanosulfonilamino con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, etanosulfonilaminometoxi, 2-etanosulfonilaminoetoxi, 3-etanosulfonilaminopropiloxi, o 3-(1,1-dimetiletanosulfonilamino)propiloxi.

55 Alcanosulfonilamino con 1 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, etanosulfonilaminometilo, 2-etanosulfonilaminoetilo, 3-etanosulfonilaminopropilo, o 3-(1,1-dimetiletanosulfonilamino)propilo.

Alcanosulfonilo con 1 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, etanosulfonilmetilo, 2-etanosulfoniletilo, 3-etanosulfonilpropilo, o 3-(1,1-dimetiletanosulfonil)propilo.

60 Alquenilo con 2 a 7 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, vinilo o alilo.

282 40
281

ES 2 137 478 T3

Alqueniloxi con 2 a 7 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, aliloxi.

Alqueniloxi con 2 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, aliloximetoxi.

5

Alqueniloxi con 2 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, aliloximetilo.

10 Alcoxi con 1 a 7 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, alcoxi con 1 a 5 átomos de carbono, como metoxi, etoxi, propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, isobutiloxi, butiloxi secundario, butiloxi terciario, o pentiloxi, pero también puede ser un grupo hexiloxi o heptiloxi.

15 Alcoxycarbonilo con 1 a 7 átomos de carbono es preferentemente alcoxycarbonilo con 1 a 5 átomos de carbono, como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propiloxycarbonilo, isopropiloxycarbonilo, butiloxycarbonilo, isobutiloxycarbonilo, butiloxycarbonilo secundario, butiloxi terciario, o pentiloxycarbonilo, pero también puede ser un grupo hexiloxycarbonilo o heptiloxycarbonilo.

Alcoxycarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-(hidroxi)alquilo con 1 a 7 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, 1-metoxycarbonil- o 1-etoxycarbonil-2-hidroxiethyl.

20

25 Alcoxycarbonilamino con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 2 a 7 átomos de carbono es preferentemente alcoxycarbonilamino con 2 a 5 átomos de carbono-alcoxi con 2 a 7 átomos de carbono, como metoxycarbonilamino-alcoxi con 2 a 7 átomos de carbono, etoxycarbonilamino-alcoxi con 2 a 7 átomos de carbono, propiloxycarbonilamino-alcoxi con 2 a 7 átomos de carbono, isopropiloxycarbonilamino-alcoxi con 2 a 7 átomos de carbono, butiloxycarbonilamino-alcoxi con 2 a 7 átomos de carbono, isobutiloxycarbonilamino-alcoxi con 2 a 7 átomos de carbono, butiloxycarbonilamino secundario-alcoxi con 2 a 7 átomos de carbono, o butiloxiamino terciario-alcoxi con 2 a 7 átomos de carbono, donde alcoxi con 2 a 7 átomos de carbono significa, a modo de ejemplo, etoxi, propiloxi, butiloxi, pentiloxi o hexiloxi.

30 Alcoxycarbonilamino con 1 a 7 átomos de carbono-alquilo con 2 a 7 átomos de carbono es preferentemente alcoxycarbonilamino con 2 a 5 átomos de carbono-alquilo con 2 a 7 átomos de carbono, como metoxycarbonilamino-alquilo con 2 a 7 átomos de carbono, etoxycarbonilamino-alquilo con 2 a 7 átomos de carbono, propiloxycarbonilamino-alquilo con 2 a 7 átomos de carbono, isopropiloxycarbonilamino-alquilo con 2 a 7 átomos de carbono, butiloxycarbonilamino-alquilo con 2 a 7 átomos de carbono, isobutiloxycarbonilamino-alquilo con 2 a 7 átomos de carbono, butiloxycarbonilamino secundario-alquilo con 2 a 7 átomos de carbono, o butiloxiamino terciario-alquilo con 2 a 7 átomos de carbono, donde alquilo con 2 a 7 átomos de carbono significa, a modo de ejemplo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo.

40 Alcoxycarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, metoxycarbonil- o etoxycarbonilmetoxi, 2-metoxycarbonil- o 2-etoxycarboniletoxi, 2- o 3-metoxycarbonil- o 2- o 3-etoxycarbonilpropiloxi, o 4-metoxycarbonil- o 4-etoxycarbonilbutiloxi, en especial metoxycarbonil- o etoxycarbonilmetoxi, o 3-metoxycarbonil- o 3-etoxycarbonilpropiloxi.

45 Alcoxycarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono es a modo de ejemplo, metoxycarbonil- o etoxycarbonilmetoxi, 2-metoxycarbonil- o 2-etoxycarboniletoxi, 3-metoxycarbonil- o 3-etoxycarbonilpropiloxi, o 4-etoxycarbonilbutiloxi.

Alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquenilo con 2 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, 4-metoxibut-2-enilo.

50

Alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 2 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, 2-metoxi-, 2-etoxi- o 2-propiloxietoxi, 3-metoxi- o 3-etoxipropiloxi, o 4-metoxibutiloxi, en especial 3-metoxipropiloxi o 4-metoxibutiloxi.

55 Alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, como 2-metoxi-, 2-etoxi- o 2-propiloxietoximetilo, 2-(2-metoxi-, 2-etoxi- o 2-propiloxietoxi)etilo, 3-(3-metoxi- o 3-etoxipropiloxi)propilo, o 4-(2-metoxibutiloxi)butilo, en especial 2-(3-metoxipropiloxi)etilo, o 2-(4-metoxibutiloxi)etilo.

60

Alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, etoximetilo, propiloximetilo, butiloximetilo, 2-metoxi-, 2-etoxi- o 2-propiloxietilo, 3-metoxi- o 3-etoxipropilo,

283 AT
205

ES 2 137 478 T3

o 4-metoxibutilo, en especial 3-metoxipropilo o 4-metoxibutilo.

Piperidin- hidroxipiperidin- o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-piperidin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, 4-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-, por ejemplo 4-metoxipiperidinometilo.

Alquilo con 1 a 7 átomos de carbono puede ser de cadena lineal o ramificado, y/o estar enlazado, y es, a modo de ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, o un grupo pentilo, hexilo o heptilo. Alquilo con 1 a 7 átomos de carbono R₂, o bien R₃, es en especial alquilo con 2 a 7 átomos de carbono, alquilo con 1 a 7 átomos de carbono R₅, o bien R₇, es en especial alquilo ramificado con 3 a 7 átomos de carbono, y alquilo con 1 a 7 átomos de carbono R₈, o bien R₃, es, a modo de ejemplo, alquilo con 3 a 7 átomos de carbono ramificado o condensado.

Alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, isobutilamino, butilamino secundario o butilamino terciario.

Alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, propilaminometoxi, 2-metilamino-, 2-etilamino-, 2-propilamino- o 2-butilaminoetoxi, 3-etilamino- o 3-propilaminopropiloxi, o 4-metilaminobutoxi.

Alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, propilaminometilo, 2-metilamino-, 2-etilamino-, 2-propilamino- o 2-butilaminoetilo, 3-etilamino- o 3-propilaminopropilo, o 4-metilaminobutilo.

N-alquilcarbamoilo con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, metil- o dimetilcarbamoil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metilcarbamoilmetoxi, 2-metilcarbamoiletoxi, o 3-metilcarbamoilpropiloxi.

Alquilendioxi con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, metilendioxi o etilendioxi, pero también puede ser 1,3- o 1,2-propilendioxi.

N-alquilsulfamoil con 1 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, N-metilo, N-etilo, N-propilo o N-butilsulfamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, como N-metil-, N-etil-, N-propil- o N-butilsulfamoilmetilo, 2-(N-metilsulfamoil)etilo, 2-(N-butilsulfamoil)etilo, 3-(N-metilsulfamoil)propilo, 3-(N-butilsulfamoil)propilo, o 4-(N-metilsulfamoil)butilo, 4-(N-butilsulfamoil)butilo, o 4-(N,N-dimetilsulfamoil)butilo, en especial N-metil-, N-butil- o N,N-dimetilsulfamoilmetilo.

Alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono-(hidroxi)alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, 2-hidroxi-3-metiltiopropiloxi.

Oxazolil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, 2-(1,2,4-oxadiazol-5-il)etilo, 3-(1,2,4-oxadiazol-5-il)propilo, o 4-(1,2,4-oxadiazol-5-il)butilo.

Alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, metiltio-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metiltiommetoxi, 2-metiltioetoxi, o 3-metiltiopropiloxi.

Alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, metiltio-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metiltiommetilo, 2-metiltioetilo o 3-metiltiopropilo.

N'-alcanoilo con 1 a 4 átomos de carbono-piperazin-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono es 4-acetilpiperazinometoxi.

N'-alcanoilo con 1 a 4 átomos de carbono-piperazin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, 4-acetilpiperazinometilo.

N'-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono-piperazin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono es 4-metilpiperazinometilo.

Oxoalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, 3,3-dimetil-2-oxobutiloxi.

284 AD
286

ES 2 137 478 T3

Piperazin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, piperazinometilo, 2-piperazinoctilo, o 3-piperazinopropilo.

5 Piperidin-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, piperidinometoxi, 2-piperidinoetoxi, o 3-piperidinopropilo.

Piperidin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, piperidinometilo, 2-piperidinoetilo o 3-piperidinopropilo.

10 Polihalógeno-alcanosulfonilamino con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, trifluoro-alcanosulfonilamino con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, como trifluorometanosulfonilaminobutilo.

15 Polihalógeno-alcanosulfonilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, trifluoro-alcanosulfonilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, como trifluorometanosulfonilaminobutilo.

Pirimidinil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, pirimidinilmetoxi, 2-pirimidiniletoxi, o 3-pirimidinilpropilo.

20 Pirimidinil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, pirimidinilmetilo, 2-pirimidiniletilo, o 3-pirimidinilpropilo.

25 Pirrolidino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, pirrolidino-alcoxi con 2 a 4 átomos de carbono, como 2-pirrolidinoetoxi o 3-pirrolidinopropilo.

Pirrolidino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, pirrolidino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, como pirrolidinometilo, 2-pirrolidinoctilo, o 3-pirrolidinopropilo.

30 S,S-dioxotiomorfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, S,S-dioxotiomorfolinometilo o 2-(S,S-dioxo)tiomorfolinoetilo.

S-oxotiomorfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, S-oxotiomorfolinometilo o 2-(S-oxo)tiomorfolinoctilo.

35 Sulfamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, sulfamoilmetilo, 2-sulfamoiletilo, 3-sulfamoilpropilo o 4-sulfamoilbutilo.

Tetrazolil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, tetrazol-5-ilmetilo, 2-(tetrazol-5-il)etilo, 3-(tetrazol-5-il)propilo, o 4-(tetrazol-4-il)butilo.

40 Tiazolinil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, tiazolinilmetoxi, 2-tiazolinilexoti, o 3-tiazolinilpropilo.

45 Tiazolinil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, tiazolinilmetilo, 2-tiazoliniletilo, o 3-tiazolinilpropilo.

Tiazolil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, tiazolilmetoxi, 2-tiazoliletoxi o 3-tiazolilpropilo.

50 Tiazolil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, tiazolilmetilo, 2-tiazoliletilo o 3-tiazolilpropilo.

55 Tiomorfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, o S,S-dioxotiomorfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono es, a modo de ejemplo, tiomorfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, como -metilo o -etilo, o S,S-dioxotiomorfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, como -metilo o etilo.

Independientemente de la presencia de átomos de carbono asimétricos, los compuestos según la invención se pueden presentar en forma de mezclas de isómeros, especialmente como racematos, o en forma de isómeros puros, especialmente de antipodas ópticas.

60 Sales de compuestos con grupos salificantes son en especial sales de adición de ácido, sales con bases, o, en el caso de presencia de varios grupos salificantes, en caso dado también sales mixtas, o sales internas.

285-43
287

ES 2 137 478 T3

Sales son, en primer término, las sales empleables farmacéuticamente, o no tóxicas, de compuestos de la fórmula I.

Tales sales se forman, a modo de ejemplo, por compuestos de la fórmula I con un grupo ácido, por ejemplo un grupo carboxi o sulfo, y son, a modo de ejemplo, sus sales con bases apropiadas, como sales metálicas no tóxicas, de metales del grupo Ia, Ib, IIa y IIb del sistema periódico de los elementos, por ejemplo sales metálicas alcalinas, en especial de litio, sodio o potasio, sales metálicas alcalinotérreas, a modo de ejemplo sales de magnesio o calcio, además de sales de cinc o sales amónicas, también aquellas sales que se forman con aminas orgánicas, como mono-, di o trialquilaminas, en caso dado substituidas por hidroxil, en especial mono-, di o trialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-aminas, o con bases de amonio cuaternarias, por ejemplo metil-, etil-, dietil o trietilamina, mono-, bis- o tris-(2-hidroxialquilo con 1 a 4 átomos de carbono)-aminas, como etanol-, dietanol-, o trietanolamina, tris-(hidroximetil)-metilamina, o 2-hidroxi-terc-butilamina, N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-N-(hidroxialquilo con 1 a 4 átomos de carbono)-amina, como N,N-di-N-dimetil-N-(2-hidroxi-til)-amina, o N-metil-D-glucamina, o hidróxidos amónicos cuaternarios, como hidróxido tetrabutilamónico. Los compuestos de la fórmula I con un grupo básico, por ejemplo un grupo amino, pueden formar sales de adición de ácido, por ejemplo con ácidos inorgánicos apropiados, por ejemplo hidrácidos halogenados, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, bajo substitución de un o ambos protones, ácido fosfórico, bajo substitución de un o varios protones, por ejemplo ácido ortofosfórico o ácido metafosfórico, o ácido pirofosfórico, bajo substitución de un o varios protones, o con ácidos carboxílicos, sulfónicos o fosfónicos orgánicos, o ácidos sulfamínicos N-substituidos, 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 cinámico, ácido mandélico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido 2-fenoxibenzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido embónico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, además de aminoácidos, como por ejemplo los demás α -aminoácidos citados, así como ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido naftalin-2-sulfónico, 2- o 3-fosfoglicerato, 6-fosfato de glucosa, ácido N-ciclohexilsulfamínico (bajo formación de ciclamatos), o con otros compuestos orgánicos, como ácido ascórbico, compuestos de la fórmula I con grupos ácidos y básicos, pueden formar también sales internas.

Para el aislamiento y purificación se pueden emplear también sales inapropiadas farmacéuticamente.

Los compuestos de la presente invención presentan propiedades inhibitoras de enzimas. En especial inhiben la acción de la enzima natural renina. Esta última llega desde los riñones a la sangre, y provoca en ésta la disociación de angiotensinógenos bajo liberación del decapeptido angiotensina I, que después se disocia para dar el octapeptido angiotensinógeno II en el pulmón, los riñones y otros órganos. El octapeptido eleva la presión sanguínea, tanto directamente a través de vasoconstricción arterial, como también indirectamente a través de la liberación de la hormona aldosterona, que retiene iones sódicos, a partir de las cápsulas suprarrenales, a lo cual está vinculado un ascenso del volumen de líquido extracelular. Este ascenso se puede deber a la acción de angiotensina II. Inhibidores de la actividad enzimática de renina provocan una reducción de la formación de angiotensina I. Como consecuencia de ello se produce una menor cantidad de angiotensina II. La concentración reducida de esta hormona peptídica activa es la causa inmediata de la acción hipotensiva de inhibidores de renina.

La acción de inhibidores de renina se identifica, entre otros modos, experimentalmente por medio de ensayos in vitro, midiéndose la reducción de la formación de angiotensina I en diversos sistemas (plasma humano, renina humana purificada junto con substrato de renina sintético o natural). Entre otros se emplea el siguiente ensayo in vitro: un extracto de renina humana del riñón (0,5 mGU [unidades milioja de oro]/ml) se incubaba durante una hora a 37°C, y pH 7,2, en disolución tampón acuosa 1-molar de ácido 2-N-(tris-hidroximetilmetil)amino-etanosulfónico con 23 μ g/ml de substrato de renina sintético, el tetradecapeptido H-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Leu-Val-Tyr-Ser-OH. La cantidad de angiotensina I formada se determina en un ensayo radioinmunológico. Los inhibidores según la invención se añaden a la mezcla de incubación respectivamente en diversas concentraciones. Como IC₅₀ se denomina aquella concentración del respectivo inhibidor que reduce la formación de angiotensina I en un 50%. Los compuestos de la presente invención muestran, en los sistemas in vitro, efectos inhibitorios a concentraciones mínimas, de aproximadamente 10⁻⁶ a 10⁻¹⁰ mol/l.

En animales empobrecidos en sales, los inhibidores de renina provocan un descenso de la presión sanguínea. La renina humana se diferencia de renina de otras especies. Para el control de inhibidores de renina humana se emplean primates (Marmosets, Callithrix jacchus), ya que renina humana y renina de primates son sensiblemente homólogas en la zona con actividad enzimática. Entre otros se emplea el

286-44
289

ES 2 137 478 T3

siguiente ensayo in vivo: los compuestos de ensayo se analizan en Marmosets normotensivos de ambos sexos, con un peso corporal de aproximadamente 350 g, que están conscientes, con movilidad libre, y en sus jaulas normales. Presión sanguínea y frecuencia cardíaca se miden con un catéter en la Aorta descendens, y se registran mediante radiometría. La liberación endógena de renina se excita mediante la combinación de una dieta pobre en sal de 1 semana, con una única inyección intramuscular de furosemida (ácido 5-(aminosulfonil)-4-cloro-2-[(2-furanilmetilamino]benzoico) (5 mg/kg). Las sustancias de ensayo se administran, 16 horas tras la inyección de furosemida, directamente en la arteria del muslo por medio de una cánula de inyección, o como suspensión o disolución a través de una sonda esofágica en el estómago, y se evalúa su acción sobre la presión sanguínea y frecuencia cardíaca. Los compuestos de la presente invención actúan reduciendo la presión sanguínea, en el ensayo in vivo descrito, en dosis de aproximadamente 0,003 a aproximadamente 0,3 mg/kg i. v., y en dosis de aproximadamente 0,31 a aproximadamente 30 mg/kg p.o..

Los compuestos de la presente invención poseen también la propiedad de poder regular, en especial reducir, la presión interna ocular.

La medida de la reducción de la presión interna ocular tras aplicación de un principio activo farmacéutico de la fórmula (I) según la presente invención, se puede determinar, a modo de ejemplo, en el animal, en especial en conejo o en mono. A continuación se describen dos típicas disposiciones de ensayo, que deben ilustrar, pero de ningún modo limitar la presente invención.

El análisis in vivo de conejos de tipo "Fauve de Bourgogne", para la determinación de la actividad reductora de presión interna ocular de preparados aplicados tópicamente, puede estar concebido, a modo de ejemplo, como sigue. La presión interna ocular (AID) se mide con ayuda de un tonómetro de aplanado respectivamente antes del experimento, y a intervalos de tiempo regulares. La sustancia de ensayo formulada apropiadamente se aplica, tras una anestesia local, tópicamente en una concentración definida con precisión (por ejemplo 0,000001-5% en peso) en un ojo del animal respectivo. El ojo contralateral se trata, a modo de ejemplo, con disolución fisiológica de sal común. Los valores de medida determinados de este modo se valoran estadísticamente.

Los ensayos in vivo en el mono de la especie *Macaca Fascicularis*, para la determinación de la actividad reductora de presión interna ocular de preparados aplicados tópicamente, se pueden llevar a cabo, a modo de ejemplo, de la siguiente manera. La sustancia de ensayo formulada apropiadamente se aplica en concentración definida con precisión (por ejemplo 0,000001-5% en peso) respectivamente en un ojo de los monos. El segundo ojo de los monos se trata correspondientemente, a modo de ejemplo, con disolución fisiológica de sal común. Antes del comienzo del ensayo, los animales se anestesian con inyecciones intramusculares, por ejemplo, de cetamina. A intervalos de tiempo regulares se mide la presión interna del ojo (AID). La puesta en práctica y valoración se efectúan según las reglas de "good laboratory practice" (GLP).

Los compuestos de la presente invención pueden encontrar empleo para el tratamiento de hipertensión sanguínea (Hypertension), insuficiencia cardíaca (Congestive Heart Failure), hipertrofia cardíaca (Cardiac Hypertrophy), fibrosis cardíaca (Cardiac Fibrosis), cardiomiopatía provocada por infarto (Cardiomyopathy postinfarction), complicaciones a consecuencia de diabetes, como nefropatía, vasculopatía y neuropatía, afecciones de vasos coronarios, restenosis tras angioplastia, presión interna ocular elevada, glaucoma, crecimiento arterial anormal, hiperaldosteronismo, estados de ansiedad, y trastornos cognitivos.

Los grupos de compuestos citados a continuación no se deben considerar cerrados, sino que se pueden intercambiar o suprimir de modo razonable, por ejemplo para la substitución de definiciones generales por definiciones mas especiales, partes de estos compuestos entre sí, o por las definiciones dadas anteriormente.

La invención se refiere sobre todo a compuestos de la fórmula I, donde

R₁ significa hidrógeno,

R₂ representa alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, fenil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono no substituido, o substituido por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxil, halógeno, nitro y/o amino, piridil- o N-oxidopiridil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de

287-48
299

ES 2 137 478 T3

carbono, alcanosulfonilo con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcanilo con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 2 a 4 átomos de carbono, ciano-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, carboxi-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, carbamoil-alcoxi con 1 a 7 átomos de carbono, o N-mono- o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono,

R₃ significa hidrógeno, alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o polihalógeno-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o representa, junto con R₄, alquilendioxi con 1 a 4 átomos de carbono,

R₄ representa hidrógeno o, junto con R₃, alquilendioxi con 1 a 4 átomos de carbono,

X significa metileno o hidroximetileno,

R₅ representa alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 8 eslabones,

R₆ significa amino, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino, o N-alcanoilamino con 1 a 7 átomos de carbono,

R₇ significa alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, y

R₈ significa alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, hidroxialquilo con 2 a 7 átomos de carbono, alcanilo con 1 a 7 átomos de carbono-alquilo con 2 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquienilo con 2 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, aminoalquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N-alcanoilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N-alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, piperidino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxipiperidino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-piperidino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, morfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, dimetilmorfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, tiomorfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, S,S-dioxotiomorfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, carboxialquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, carbamoil-alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, N-mono- o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, carboxi-(hidroxialquilo con 1 a 7 átomos de carbono, o alcorticarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-(hidroxialquilo con 1 a 7 átomos de carbono, o carbamoil-(hidroxialquilo con 1 a 7 átomos de carbono, carboxicicloalquilo de 5 o 6 eslabones-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcorticarbonil- con 1 a 4 átomos de carbono-cicloalquilo de 5 o 6 eslabones-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, carbamoilcicloalquilo de 5 o 6 eslabones-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N-mono- o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoilcicloalquilo de 5 o 6 eslabones-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, ciano-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilo con 1 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, imidazolil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, oxopirrolidinil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, benzimidazolil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, oxadiazolil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, piridil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, oxopiperidinil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, o quinolinil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, piperidin-4-il-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, o 1-alcanoilo con 1 a 7 átomos de carbono-piperidin-4-il-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono,

y sus sales.

La invención se refiere en primer término a compuestos de la fórmula I, donde

R₁ y R₄ significan hidrógeno,

R₂ representa alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, como 3-metoxipropilo, o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, como 4-metoxibutilo,

R₃ representa alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, como isopropilo o butilo terciario, o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, como metoxi,

R₆ es amino, X es metileno,

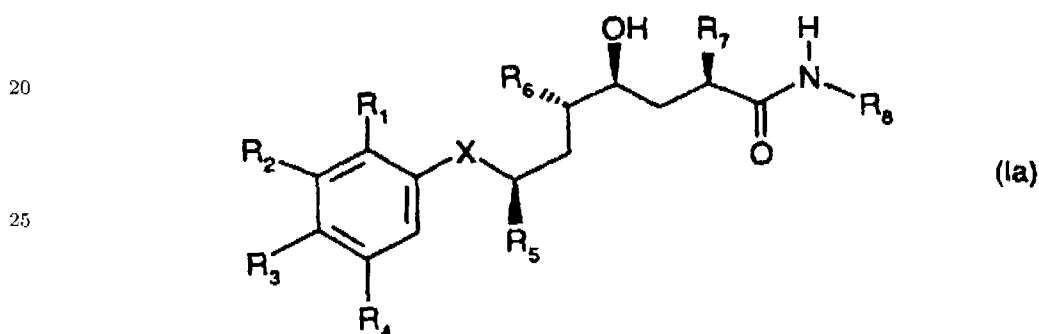
R₅ y R₇ significan alquilo con 1 a 4 átomos de carbono ramificado, como isopropilo, y

288-46
290

ES 2 137 478 T3

R₈ carbamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, como 2- o 3-carbamoilpropilo, 2-(3-carbamoil)propilo, o 1-(2-carbamoil-2-metil)propilo, N-alquilcarbamoilo con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, como 3-(N-metilcarbamoil)propilo, 1-(N-metilcarbamoil)prop-2-ilo, 2-(N-metilcarbamoil)prop-1-ilo, sobre todo 2(R)-(N-metilcarbamoil)prop-1-ilo, N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, como N,N-dimetilcarbamoilmetilo, o 2-(N,N-dimetilcarbamoil)etilo, 3-(N,N-dimetilcarbamoil)propilo, morfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, como 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, o 1-(2-morfolino-2-metil)propilo, tiomorfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, como 2-tiomorfolinoetilo, 4-(1-alcanoilo con 1 a 4 átomos de carbono-piperidil)-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, como 2-[4-(1-acetil)piperidinil]etilo, 2-oxipirrolidinil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, como 2-oxopirrolidin-5(S)-ilmetilo, o 2-oxopirrolidin-5(R)-ilmetilo, y sus sales.

Son especialmente eficaces respectivamente aquellos compuestos de la fórmula I, en los cuales al menos un, a modo de ejemplo un, dos, o preferentemente los cuatro átomos de C asimétricos de la cadena principal, presentan la estereotaxis mostrada en la fórmula Ia



teniendo las variables respectivamente los significados indicados anteriormente, y sus sales empleables desde el punto de vista farmacéutico.

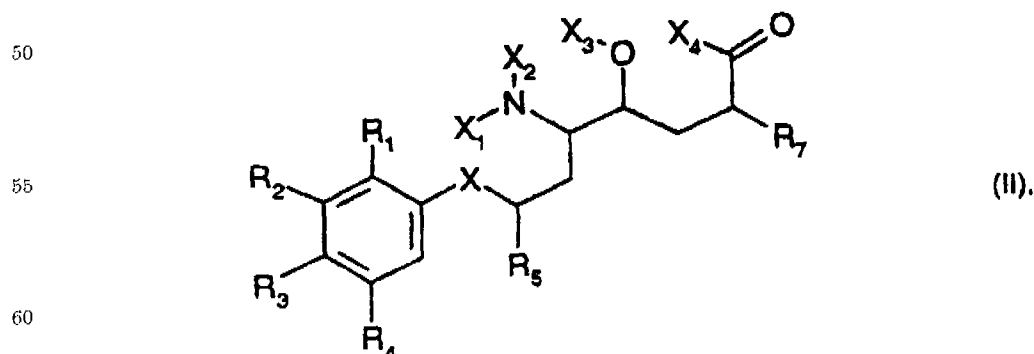
Objeto preferente de la invención son, correspondientemente, compuestos de la fórmula I, donde al menos un, a modo de ejemplo un, dos, o preferentemente los cuatro átomos de C asimétricos de la cadena principal, presentan la estereotaxis mostrada en la fórmula Ia.

La invención se refiere muy especialmente a aquellos de los compuestos definidos anteriormente, denominados preferentes, de las fórmulas I y Ia, donde X significa metileno.

Por lo tanto, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I citados en los ejemplos, y a sus sales, en especial sus sales empleables farmacéuticamente.

El procedimiento según la invención para la obtención de compuestos de la fórmula I, está caracterizado porque

a) un compuesto de la fórmula II



289 47
291

ES 2 137 478 T3

donde X_1 significa alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, alcanilo con 1 a 7 átomos de carbono, o un grupo protector de amino,

X_2 representa hidrógeno o, junto con X_3 , un grupo protector bivalente,

5 X_3 representa hidrógeno, un grupo protector de hidroxilo, o, junto con X_2 , un grupo protector bivalente, o bien, junto con X_4 , un enlace directo,

10 X_4 representa hidroxilo, en caso dado eterificado o esterificado, o, junto con X_3 , un enlace directo, y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X , R_5 , R_6 y R_7 , tienen los significados indicados en la fórmula I, se hace reaccionar con una amina de la fórmula III



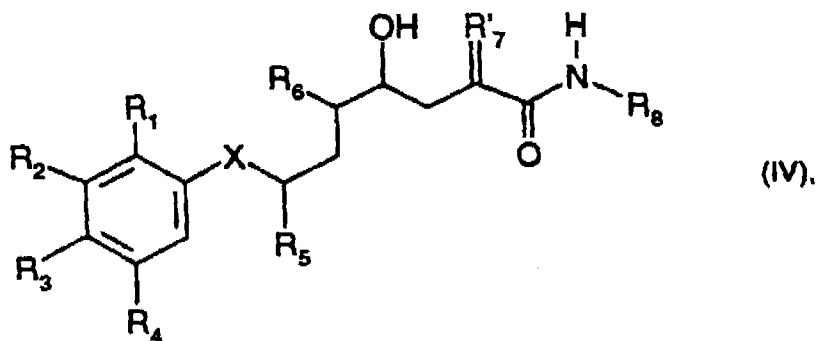
15 donde R_8 tiene uno de los significados indicados en la fórmula I, bajo formación de un enlace amídico, y se elimina grupos protectores presentes, o

b) en una amida de ácido carboxílico de la fórmula IV

20

25

30



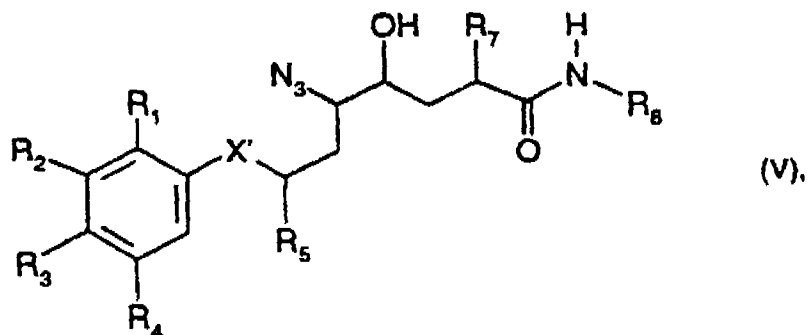
35 donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 , tienen los significados indicados en la fórmula I, y R'_7 significa un grupo alquilideno- o aril-alquilideno con 1 a 4 átomos de carbono correspondiente al grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, o bien aril-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono R'_7 , presentándose grupos funcionales libres, en caso dado, en forma protegida, o una sal de ésta, el grupo R'_7 se reduce a R_7 mediante tratamiento con un agente de hidrogenación, o

40 c) para la obtención de compuestos de la fórmula I, donde R_6 significa amino, en un derivado de ácido 5-azidocarboxílico de la fórmula V

45

50

55



60 donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 y R_8 tienen los significados indicados en la fórmula I, X' significa metileno o hidroximetilo, en caso dado esterificado o eterificado, y se presentan grupos funcionales libres, en caso dado en forma protegida, o en una sal de éste, el grupo azido, en caso deseado bajo liberación de hidroximetilo X , o reducción de X' a metileno X , se reduce a amino, y se elimina grupos protectores presentes, y, en caso deseado, un compuesto de la fórmula I, obtenible según uno de los procedimientos a)

a c) citados anteriormente, se transforma en su sal con al menos un grupo salificante, o una sal obtenible se transforma en el compuesto libre, o en otra sal, y/o se separa mezclas de isómeros obtenibles en caso dado, y/o un compuesto de la fórmula I según la invención se transforma en otro compuesto de la fórmula I según la invención.

5 Grupos funcionales en materiales de partida, cuya reacción se debe evitar, en especial grupos carboxi, amino, hidroxí y mercapto, pueden estar protegidos mediante grupos protectores apropiados (conventional protecting groups), que se emplean habitualmente en la síntesis de compuestos peptídicos, pero también de cefalosporinas y penicilinas, así como derivados de ácidos nucleicos y azúcares. Estos grupos
10 protectores pueden estar presentes ya en los precursores, y deben proteger los grupos funcionales en cuestión contra reacciones secundarias no deseadas, como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvolisis, etc. En determinados casos, los grupos protectores pueden provocar además un transcurso selectivo, a modo de ejemplo estereoselectivo, de reacciones. Es característico de los grupos protectores que son fácilmente eliminables, es decir, sin reacciones secundarias no deseadas, a modo de
15 ejemplo por vía solvolítica, reductiva, protolítica o también enzimática, bajo condiciones fisiológicas. Pero los grupos protectores pueden estar presentes también en los productos finales. Compuestos de la fórmula I con grupos funcionales protegidos pueden presentar una mayor estabilidad metabólica, o propiedades farmacodinámicas mejoradas de otro modo, que los correspondientes compuestos con grupos funcionales libres.

20 La protección de grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los propios grupos protectores, así como sus reacciones de eliminación, se describen, a modo de ejemplo, en obras standard, como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en Th. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, Nueva York 1981, en "The Peptides",
25 tomo 3 (E. Gross y J. Meienhofer, edit.) Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyll, 4ª edición, tomo 15/1, editorial Georg Thieme, Stuttgart 1974, en H. D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine", editorial Chemie, Weinheim, Deerfield Beach y Basel 1982, y en Jochem Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate", editorial Georg Thieme, Stuttgart 1974.

30 Variante de procedimiento a) (obtención de enlace amídico):

grupos protectores de amino X_1 son, a modo de ejemplo, grupos acilo distintos a alcanilo con 1 a 7 átomos de carbono, además de arilmetnilo, alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, 2-acil-alqu-1-enilo con
35 1 a 4 átomos de carbono, o sililo. El grupo $X_1-N(X_2)$ se puede presentar también como grupo azido.

Grupos acilo distintos a alcanilo con 1 a 7 átomos de carbono son, a modo de ejemplo, halogenoalcanilo, por ejemplo 2-halogenoacetilo, como 2-cloro-, 2-bromo-, 2-yodo-, 2,2,2-trifluoro-
40 o 2,2,2-tricloroacetilo, benzoilo, en caso dado substituido, por ejemplo, por halógeno, alcoxi con 1 a 7 átomos de carbono, o nitro, por ejemplo benzoilo, 4-clorobenzoilo, 4-metoxibenzoilo, o 4-nitrobenzoilo, o alcoxicarbonilo ramificado en posición 1 del resto alquilo, o substituido apropiadamente en posición 1 o 2, a modo de ejemplo alcoxicarbonilo terciario, como butiloxicarbonilo terciario, arilmetoxicarbonilo con uno o dos restos arilo, que representan fenilo mono o polisubstituido en caso dado, por ejemplo, por alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo alquilo con 1
45 a 7 átomos de carbono terciario, como butilo terciario, alcoxi con 1 a 7 átomos de carbono, como metoxi, hidroxí, halógeno, como cloro y/o nitro, por ejemplo benciloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, en caso dado substituido, como 4-nitrobenciloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, fluoronilmetoxicarbonilo, o difenilmetoxicarbonilo substituido, como di-(4-metoxifenil)metoxicarbonilo, aroilmetoxicarbonilo, donde el grupo aroilo representa preferentemente benzoilo, en caso dado substituido, por ejemplo, por halógeno, como bromo, por ejemplo feniloxicarbonilo, 2-halogenoalcovicarbonilo, por ejemplo
50 2,2,2-triclorooctoxicarbonilo, 2-bromoetoxicarbonilo, o 2-yodoetoxicarbonilo, 2-(sililo trisubstituido)-alcovicarbonilo, por ejemplo 2-trialquilsililalcovicarbonilo, por ejemplo 2-trimetilsililetoxicarbonilo, o 2-(di-n-butyl-metil-silil)-etoxicarbonilo, o triarilsililalcovicarbonilo, por ejemplo 2-trifenilsililetoxicarbonilo.

55 En un resto 2-acil-alqu-1-enilo, empleable como grupo protector de amino, acilo es, por ejemplo, el resto correspondiente de un ácido alcanocarboxílico con 1 a 7 átomos de carbono, un ácido benzoico, en caso dado substituido, por ejemplo, por alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, como metilo o butilo terciario, alcoxi con 1 a 7 átomos de carbono, como metoxi, halógeno, como cloro y/o nitro, o en especial de un semiéster de ácido carboxílico, como un semiéster alquílico de ácido carboxílico. Grupos protectores correspondientes son, en primer término, 1-alcanilo con 1 a 7 átomos de carbono-prop-1-en-2-ilo,
60 por ejemplo 1-acetil-prop-1-en-2-ilo, o alcovicarbonilo con 1 a 7 átomos de carbono-prop-1-en-2-ilo, por ejemplo 1-etoxicarbonil-prop-1-en-2-ilo.

Un grupo sililamino es, a modo de ejemplo, un grupo trialquilsililamino, por ejemplo trimetilsililamino. El átomo de silicio del grupo sililamino puede estar substituido también solo a través de dos grupos alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo grupos metilo, y el grupo amino o grupo carboxilo de una segunda molécula de la fórmula I. Compuestos con tales grupos protectores se pueden obtener, por ejemplo, con dimetilclorosilano como agente de sililación.

Un grupo amino puede estar protegido también mediante transformación en la forma protonada; como aniones correspondientes entran en consideración en primer término los de ácidos inorgánicos fuertes, como de ácido sulfúrico, ácido fosfórico, o hidrácidos halogenados, por ejemplo el anión cloro o bromo, o de ácidos sulfónicos orgánicos, como ácido p-toluenosulfónico.

Grupos protectores de amino X_1 preferentes son restos acilo de semiésteres de ácidos carbónicos, como alcóxicarbonilo con 1 a 7 átomos de carbono, en especial butilóxicarbonilo terciario, o fluorenilmetóxicarbonilo, α -fenil- o α,α -difenilalcóxicarbonilo, como bencilóxicarbonilo, p-nitrobencilóxicarbonilo, o difenilmetóxicarbonilo, o 2-halogenoalcóxicarbonilo, por ejemplo 2,2,2-tricloroetóxicarbonilo, además de tritilo o formilo.

Grupos protectores de hidroxilo X_3 son, a modo de ejemplo, grupos acilo, por ejemplo alcanoilo con 1 a 7 átomos de carbono substituido por halógeno, como cloro, por ejemplo 2,2-dicloroacetilo, o en especial restos acilo de un semiéster de ácido carbónico citados para grupos amino protegidos. Un grupo protector de hidroxilo preferente es, a modo de ejemplo, 2,2,2-tricloroetóxicarbonilo, 4-nitrobencilóxicarbonilo, difenilmetóxicarbonilo o tritilo. Como otros grupos protectores de hidroxilo X_3 entran en consideración trialquilsililo, por ejemplo trimetilsililo, triisopropilsililo, o dimetil-terc-butilsililo, grupos eterificantes fácilmente eliminables, por ejemplo un grupo alquilo, como alquilo terciario con 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo butil terciario, restos hidrocarburo oxa- o tiaalifáticos o -cicloalifáticos, en especial 2-oxa- o 2-tiaalifáticos o -cicloalifáticos, a modo de ejemplo 1-alcoxi con 1 a 7 átomos de carbono-alquilo, o 1-alquilo con 1 a 7 átomos de carbono-alquilo, por ejemplo metoximetilo, 1-metoxietilo, 1-etoxietilo, metiltiométilo, 1-metiltioetilo, o 1-etiltioetilo, o 2-oxa- o 2-tiacicloalquilo con 5-7 átomos de anillo, por ejemplo 2-tetrahidrofurilo o 2-tetrahidropiraniilo, o correspondientes tia-análogos, así como 1-fenilalquilo, por ejemplo bencilo, difenilmetilo o tritilo, pudiendo los restos fenilo estar substituidos, a modo de ejemplo, por halógeno, por ejemplo cloro, alcoxi con 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo metoxi, y/o nitro.

Grupos bivalentes representados conjuntamente a través de X_2 y X_3 son, a modo de ejemplo, grupos metileno substituidos por un o dos restos alquilo, y significan, por lo tanto, alquilideno no substituido o substituido, como alquilideno con 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo isopropilideno, cicloalquilideno, por ejemplo ciclohexilideno, además de carbonilo o bencilideno.

Si X_4 significa hidroxilo eterificado o esterificado reactivo, el grupo $-(=O)-X_2$ terminal representa una función ácido carboxílico transformada funcionalmente, reactiva, y se presenta, a modo de ejemplo, en una forma de éster o anhídrido activada. Los derivados de ácido reactivos se pueden formar también in situ.

Tales ésteres activados de compuestos de la fórmula II son especialmente ésteres insaturados en el átomo de carbono enlazante del resto esterificante, por ejemplo de tipo ésteres vinílicos, como ésteres vinílicos (obtenibles, por ejemplo, mediante transesterificación de un éster correspondiente con acetato de vinilo; método de éster vinílico activado), ésteres carbamólicos (obtenibles, por ejemplo, mediante tratamiento del correspondiente ácido con un reactivo de isoxazolio; método de 1,2-oxazolio o de Woodward), o ésteres 1-alcoxi con 1 a 7 átomos de carbono-vinílicos (obtenibles, por ejemplo, mediante tratamiento del correspondiente ácido con un alcoxi con 1 a 7 átomos de carbono-acetileno; método de etoxiacetileno), o ésteres de tipo amidino, como ésteres de amidino N,N' -disubstituidos (obtenibles, por ejemplo, mediante tratamiento del correspondiente ácido con una carbodiimida apropiada N,N' -disubstituida, por ejemplo N,N' -diciclohexilcarbodiimida; método de carbodiimida), o ésteres de amidino N,N -disubstituidos (obtenibles, por ejemplo, mediante tratamiento del correspondiente ácido con una cianamida N,N -disubstituida; método de cianamida), ésteres arílicos apropiados, en especial ésteres fenólicos substituidos apropiadamente mediante substituyentes electroattractores (obtenibles, por ejemplo, mediante tratamiento del correspondiente ácido con un fenol substituido apropiadamente, por ejemplo 4-nitrofenol, 4-metilsulfonilfenol, 2,4,5-triclorofenol, 2,3,4,5,6-pentaclorofenol, o 4-fenildiazofenol, en presencia de un agente de condensación, como N,N' -diciclohexilcarbodiimida; método de ésteres arílicos activados), ésteres cianometílico (obtenibles, por ejemplo, mediante reacción del correspondiente ácido con cloroacetoniitrilo en presencia de una base; método de ésteres cianometílicos), tioésteres, en especial tioésteres fenólicos, en caso dado substituidos, por ejemplo, por nitro (obtenibles, por ejemplo, mediante tratamiento del correspondiente ácido con tiofenoles, en caso dado substituidos, por ejemplo, por nitro, con ayuda, entre otros, del método de anhídrido o de carbodiimida; método de ésteres de tiol activa-

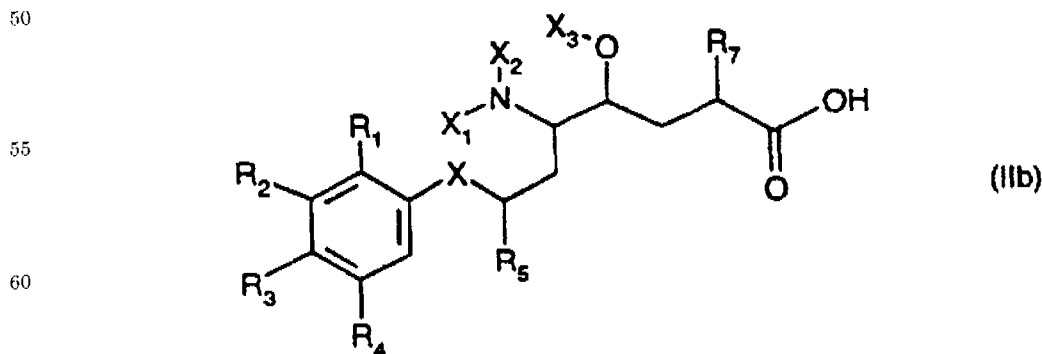
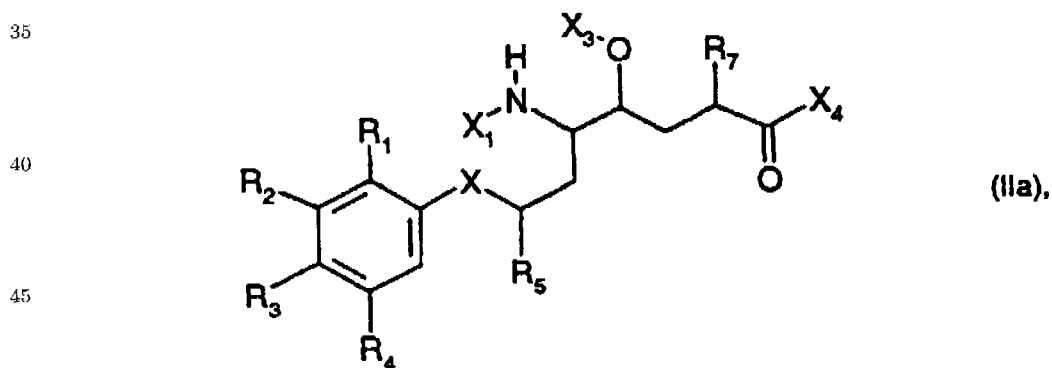
292 58
29A

ES 2 137 478 T3

dos), o especialmente ésteres amínicos o amídicos (obtenibles, por ejemplo, mediante tratamiento del correspondiente ácido con un compuesto N-hidroxiamínico, o bien N-hidroxiamídico, por ejemplo N-hidroxisuccinimida, N-hidroxipiperidina, N-hidroxiptalimida, imida de ácido N-hidroxi-5-norbornen-2,3-dicarboxílico, 1-hidroxibenzotriazol, o 3-hidroxi-3,4-dihidro-1,2,3-benzotriazin-4-ona, por ejemplo según el método de anhídrido o carbodiimida; método de N-hidroxiésteres activados). También son empleables ésteres internos, por ejemplo γ -lactonas.

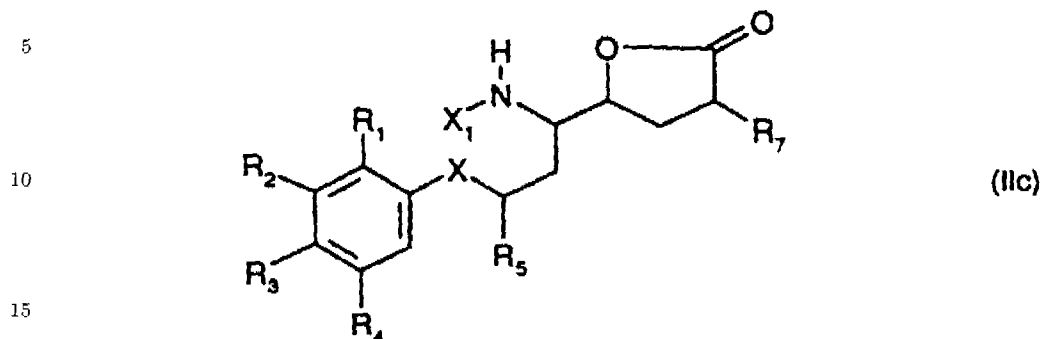
Anhídridos de ácidos de la fórmula II pueden ser anhídridos simétricos, o preferentemente mixtos, de estos ácidos, por ejemplo anhídridos con ácidos inorgánicos, como halogenuros de ácido, en especial cloruros de ácido (obtenibles, por ejemplo, mediante tratamiento del correspondiente ácido con cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo o cloruro de oxalilo; método de cloruros de ácido), azidas (obtenibles, por ejemplo, a partir de un correspondiente éster de ácido a través de la correspondiente hidrazida, y su tratamiento con ácido nítrico; método de azida), anhídridos con semiésteres de ácido carbónico, por ejemplo semiésteres alquílicos de ácido carbónico (obtenibles, por ejemplo, mediante tratamiento del correspondiente ácido con ésteres alquílicos de ácido clorofórmico, o con una 1-alcoxycarbonilo con 1 a 7 átomos de carbono-2-alcóxi-1,2-dihidroquinolina; método de anhídridos mixtos de ácido O-alkilcarbónico), o anhídridos con ácido fosfórico dihalogenado, en especial diclorado (obtenibles, por ejemplo, mediante tratamiento del correspondiente ácido con oxiclорuro de fósforo; método de oxiclорuro de fósforo), anhídridos con otros derivados de ácido fosfórico (por ejemplo aquellos que se puede obtener con fenil-N-fenilfosforamidocloridato), o con derivados de ácido fosforoso, o anhídridos con ácidos orgánicos, como anhídridos mixtos con ácidos carboxílicos orgánicos (obtenibles, por ejemplo, mediante tratamiento del correspondiente ácido con un halogenuro de ácido alcano con 1 a 7 átomos de carbono- o fenilalcanocarboxílico, en caso dado substituido, por ejemplo cloruro de ácido fenilacético, pivalínico o trifluoroacético; método de anhídrido de ácido carboxílico mixto), o con ácidos sulfónicos orgánicos (obtenibles, por ejemplo, mediante tratamiento de una sal, como una sal metálica alcalina, del correspondiente ácido con un halogenuro de ácido sulfónico orgánico apropiado, como cloruro de ácido alcano con 1 a 7 átomos de carbono- o arilo-, por ejemplo metano- o p-toluenosulfónico; método de anhídrido de ácido sulfónico mixto), así como anhídridos simétricos (obtenibles, por ejemplo, mediante condensación del correspondiente ácido en presencia de una carbodiimida o de 1-dietilaminopropino; método de anhídridos simétricos).

Substancias de partida preferentes de la fórmula II son compuestos de las fórmulas IIa, IIb y IIc



293 21
295

y



donde X_1 significa un grupo protector de amino, en especial butiloxycarbonilo terciario, X_2 , junto con X_3 , un grupo protector bivalente, en especial alquilideno con 1 a 7 átomos de carbono, como isopropilideno, y X_3 en la fórmula IIa hidrógeno o trialkilsililo, en especial terc-butil(dimetil)sililo, o bien en la fórmula IIb, junto con X_2 , un grupo protector bivalente, en especial alquilideno con 1 a 7 átomos de carbono, como isopropilideno, y X_4 representa hidroxilo, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o halógeno, como cloro.

Como se ha mencionado, derivados de ácidos carboxílicos, que se emplean como agente de acilación, se pueden formar también in situ. De este modo se puede formar in situ, por ejemplo, ésteres de amidino N,N' -disustituidos, haciéndose reaccionar la mezcla de ácido empleado como agente de acilación y de material de partida de la fórmula III en presencia de una carbodiimida N,N' -disustituida apropiada, por ejemplo N,N' -ciclohexilcarbodiimida. Además se puede formar ésteres amínicos o amídicos de los ácidos empleados como agente de acilación en presencia del material de partida de la fórmula III a acilar, haciéndose reaccionar la mezcla de los correspondientes productos de partida ácidos y amínicos en presencia de una carbodiimida N,N' -disustituida, por ejemplo N,N' -diciiclohexilcarbodiimida, y una N -hidroxiamina o N -hidroxiamida, por ejemplo N -hidroxisuccinimida, en caso dado en ausencia de una base apropiada, por ejemplo 4-dimetilaminopiridina.

La condensación para la obtención de un enlace amídico se puede llevar a cabo de modo conocido en sí, a modo de ejemplo como se describe en obras standard, como "Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie", 4^a edición, tomo 15/II (1974), tomo IX (1955) tomo E 11 (1985), editorial Georg Thieme, Stuttgart, "The Peptides" (E. Gross y J. Meienhofer, ed.), tomo 1 y 2, Academic Press, Londres y Nueva York, 1979/1980, o M. Bodansky, "Principles of Peptide Synthesis", editorial Springer, Berlín 1984.

La condensación de un ácido carboxílico libre con la correspondiente amina se puede llevar a cabo preferentemente en presencia de uno de los habituales agentes de condensación. Agentes de condensación habituales son, por ejemplo, carbodiimidas, a modo de ejemplo dietil-, dipropil-, N -etil- N' -(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida, o en especial diciiclohexilcarbodiimida, además de compuestos carbonílicos apropiados, a modo de ejemplo carbonildiimizado, compuestos de 1,2-oxazolio, por ejemplo 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio-3'-sulfonato, y perclorato de 2-terc-butil-5-metilisoxazolio, o un compuesto acilamínico apropiado, por ejemplo 2-etoxi-1-etoxycarbonil-1,2-dihidroquinolina, además de derivados de ácido fosfórico activados, por ejemplo difenilfosforilazida, dietilfosforilcianuro, fenil- N -fenilfosforoamidocloridato, cloruro de ácido bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico, o hexafluorofosfato de 1-benzotriazoliloxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio.

En caso deseado se añade una base orgánica, por ejemplo una trialkilamina con restos voluminosos, por ejemplo etildisopropilamina, y/o una base heterocíclica, por ejemplo piridina, N -metilmorfolina, o preferentemente 4-dimetilaminopiridina.

La condensación de ésteres activados, anhídridos reactivos, o amidas cíclicas reactivas, con las correspondientes aminas, se lleva a cabo habitualmente en presencia de una base orgánica, por ejemplo trialkilaminas simples, por ejemplo trietilamina o tributilamina, o una de las bases orgánicas citadas anteriormente. En caso deseado se emplea adicionalmente otro agente de condensación, como se describe para ácidos carboxílicos libres.

La condensación de anhídridos de ácido con aminas se puede efectuar, por ejemplo, en presencia de carbonatos inorgánicos, por ejemplo carbonatos o hidrogenocarbonatos amónicos o metálicos alcalinos,

294 32
296

ES 2 137 478 T3

como carbonato o hidrogenocarbonato sódico o potásico (habitualmente junto con un sulfato).

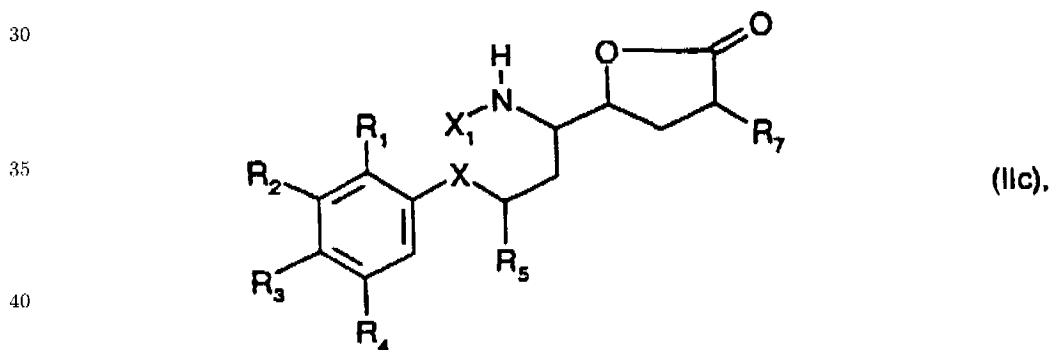
Cloruros de ácido carboxílico, a modo de ejemplo los derivados de ácido clorocarbónico análogos al ácido de la fórmula II, se condensan con las correspondientes aminas, preferentemente en presencia de una amina orgánica, por ejemplo las trialquilaminas o bases heterocíclicas citadas anteriormente, en caso dado en presencia de un hidrogenosulfato.

La condensación se lleva a cabo preferentemente en un disolvente inerte, aprótico, preferentemente anhidro, o mezcla de disolventes, a modo de ejemplo en una amida de ácido carboxílico, por ejemplo formamida o dimetilformamida, un hidrocarburo halogenado, por ejemplo cloruro de metileno, tetracloruro de carbono o clorobenceno, una cetona, por ejemplo acetona, un éter cíclico, por ejemplo tetrahidrofurano, un éster, por ejemplo acetato de etilo, o un nitrilo, por ejemplo acetonitrilo, o en una mezcla de éstos, en caso dado a temperatura reducida o elevada, por ejemplo en un intervalo de temperatura de aproximadamente -40°C a aproximadamente +100°C, de modo preferente de aproximadamente -10°C a aproximadamente +50°C, en el caso de empleo de ésteres arilsulfonílicos también a aproximadamente +100°C a +200°C, y en caso dado bajo atmósfera de gas inerte, por ejemplo de nitrógeno o argón.

También son posibles disolventes acuosos, a modo de ejemplo alcohólicos, por ejemplo etanol, o aromáticos, por ejemplo benceno o tolueno. En el caso de presencia de hidróxidos alcalinos como bases, en caso dado se puede añadir también acetona.

La condensación se puede efectuar también según la técnica conocida como síntesis en fase sólida, que se atribuye a R. Merrifield, y se describe, a modo de ejemplo en Angew. Chem. 71, 252-258 (1984), o en R. A. Houghten, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82, 5131-5135 (1985).

Una variante preferente de este procedimiento está caracterizada porque como éster activado se hace reaccionar un éster interno (γ -lactona), derivado del ácido carboxílico de la fórmula I, de la fórmula IIc



donde X es metileno, con el compuesto de la fórmula III, presentándose grupos funcionales libres presentes en los componentes de reacción, con excepción de los grupos que participan en la reacción, en caso dado, como se ha expuesto anteriormente, en forma protegida, y eliminándose los grupos protectores presentes como se ha descrito anteriormente. La apertura del anillo de lactona bajo formación del enlace amídico se efectúa bajo las condiciones descritas anteriormente, en caso dado en presencia de un catalizador apropiado. En especial, una γ -lactona IIc se puede hacer reaccionar con una amina primaria III sin disolvente, o en presencia de un disolvente polar, por ejemplo un alcohol con 1 a 4 átomos de carbono, como metanol o etanol, un éter polar, como tetrahidrofurano o dioxano, un nitrilo, como acetonitrilo, una amida, como dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, o triamida de ácido hexametilfosfórico, una urea, por ejemplo N,N'-dimetil-N,N'-propilenilurea, un alcoxi con 1 a 7 átomos de carbono-alcohol, por ejemplo éter monometílico de dietilenglicol, en sulfóxido de dimetilo, o una mezcla de los citados disolventes, o una mezcla de uno o varios de los citados disolventes con agua, a temperaturas de temperatura ambiente a 150°C, de modo preferente de aproximadamente 20°C a 100°C, y en presencia de un catalizador, como 2-hidroxipiridina y/o trietilamina, valiendo para los grupos protectores lo dicho anteriormente.

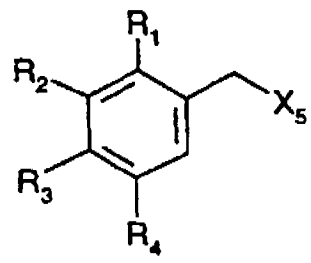
En otra variante preferente de este procedimiento se parte de un compuesto de las fórmulas IIb, donde X es metileno, y éste se hace reaccionar, en presencia de un diéster de ácido cianofosfónico, por ejemplo de éster dietílico de ácido cianofosfónico, y de una amina orgánica terciaria, como una trialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amina, por ejemplo de trimetilamina, y en un disolvente polar, por ejemplo un ni-

295 53
297

ES 2 137 478 T3

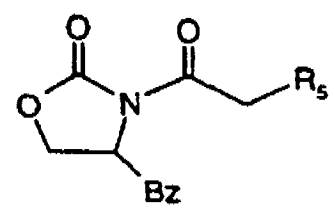
trilo, como acetonitrilo, una amida, como dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, o triamida de ácido hexametilfosfórico, una urea, por ejemplo N,N'-dimetil-N,N'-propilenilurea, un alcoxi con 1 a 7 átomos de carbono-alcanol, por ejemplo éter monometílico de dietilenglicol, en sulfóxido de dimetilo o una mezcla de los citados disolventes, o una mezcla de uno o varios de los citados disolventes con agua, a temperaturas de -30°C a 100°C, preferentemente de 20°C a 80°C, con los componentes de reacción de la fórmula III, valiendo para los grupos protectores lo dicho anteriormente.

Productos de partida de la fórmula II se pueden obtener, a modo de ejemplo, haciéndose reaccionar un compuesto de la fórmula VI



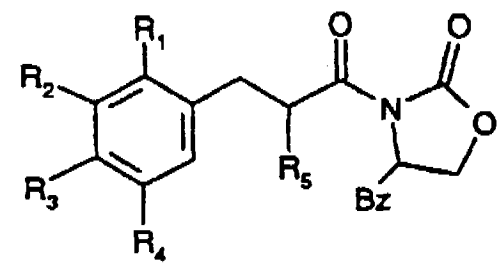
(VI),

donde X₅ significa hidroxilo, en caso dado esterificado reactivo, en especial halógeno, como bromo, con un compuesto de la fórmula VII



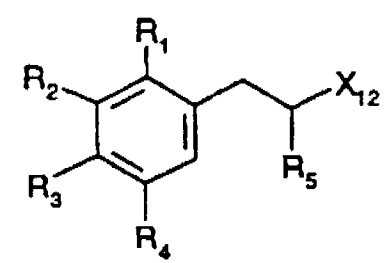
(VII)

hidrolizándose, en el compuesto de la fórmula VIII obtenido,



(VIII)

el grupo 4-bencil-2-oxo-oxazolidin-1-ilcarbonilo, a modo de ejemplo por medio de hidróxido de litio/peróxido de hidrógeno, selectivamente para dar carboxi, reduciéndose el grupo carboxi para dar hidroximetilo, a modo de ejemplo por medio de borhidruro sódico/yodo en tetrahidrofurano, halogenándose el grupo hidroximetilo, por ejemplo con N-bromosuccinimida/trifenilfosfina en diclorometano, y haciéndose reaccionar el producto de reacción de la fórmula IX



(IX),

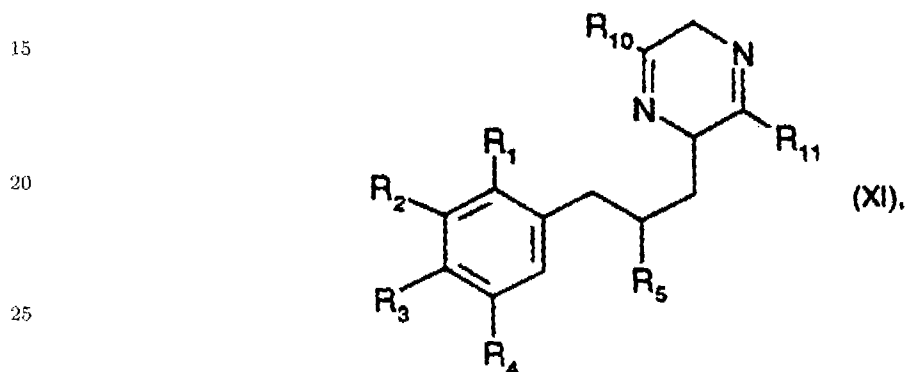
296 54
298

ES 2 137 478 T3

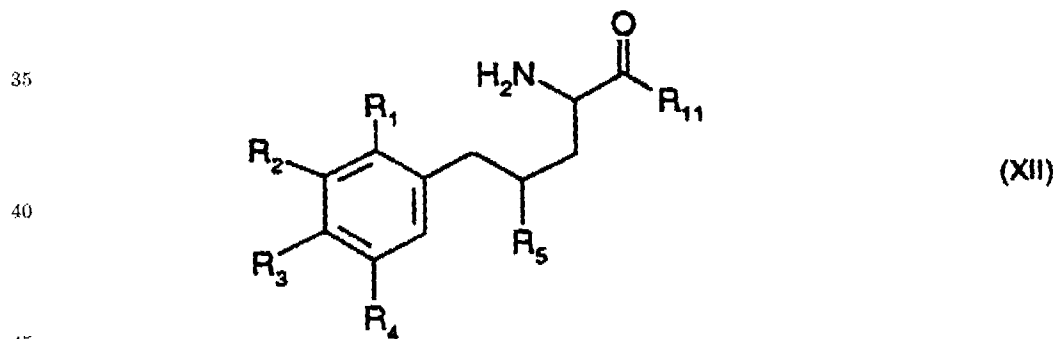
donde X_{12} es halogenometilo, con un compuesto de la fórmula X



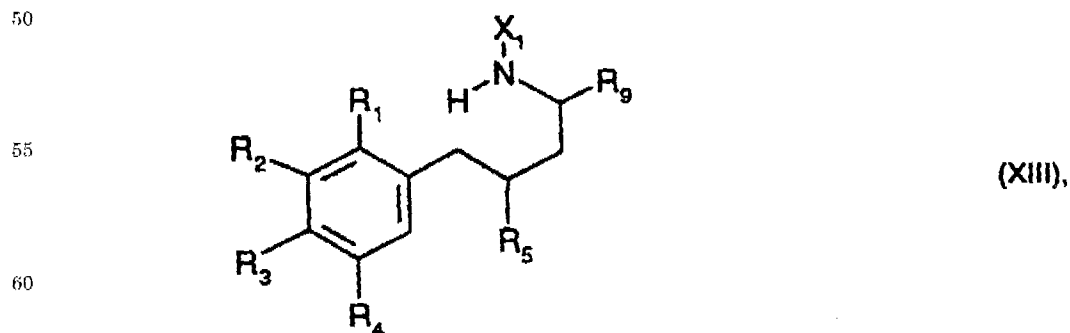
10 donde R_{10} y R_{11} significan grupos alcoxi con 1 a 7 átomos de carbono iguales o diferentes, hidrolizándose el compuesto de la fórmula XI obtenido



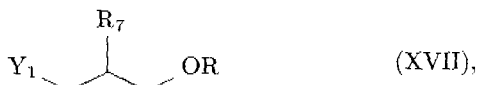
30 donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen los significados indicados anteriormente, y R_{10} y R_{11} significan grupos alcoxi con 1 a 7 átomos de carbono iguales o diferentes, protegiéndose el compuesto de la fórmula XII obtenido



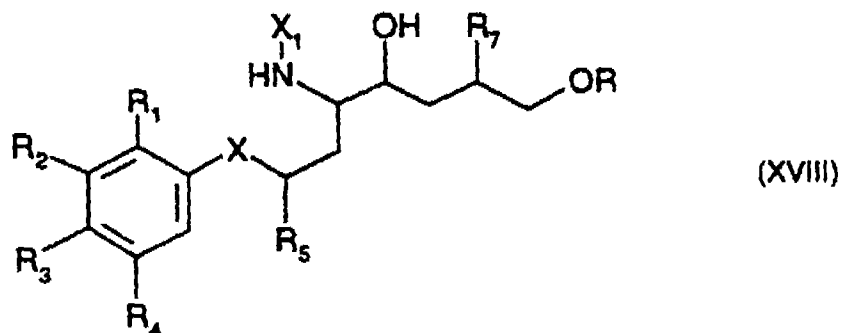
en el grupo amino, por medio de un grupo protector de amino X_1 , y haciéndose reaccionar, en caso deseado, el compuesto de la fórmula XIII obtenido



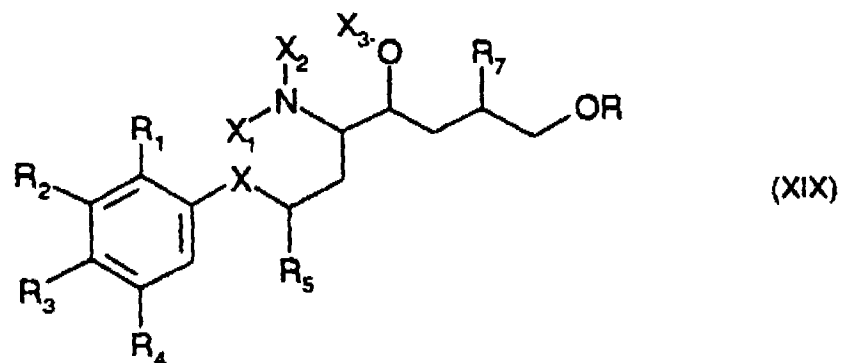
donde R₉ representa formilo, con un compuesto de la fórmula XVII



donde Y₁ significa un resto metálico, en especial metálico alcalinotérreo, por ejemplo de la fórmula -MgHal, donde Hal significa bromo, cloro o yodo, y OR hidroxí eterificado, como benciloxi, en caso dado substituido, para dar el correspondiente compuesto de la fórmula XVIII

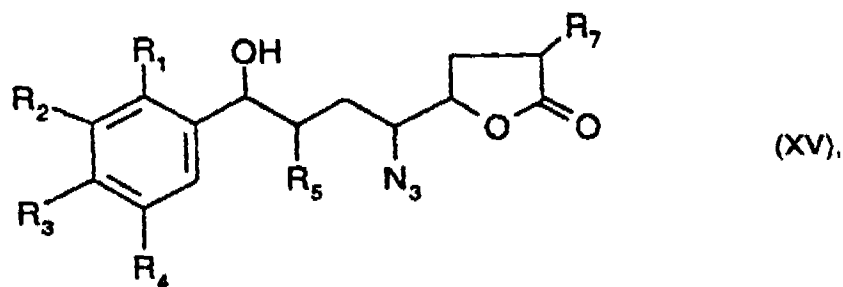


protegiéndose éste en el grupo amino e hidroxí, a modo de ejemplo, por medio de un grupo protector bivalente -X₂-X₃-, como alquilideno con 1 a 7 átomos de carbono, en especial isopropilideno, liberándose el grupo hidroxí terminal mediante reducción en el compuesto de la fórmula XIX protegido de este modo,



y transformándose en formilo el grupo hidroximetilo terminal, por ejemplo mediante tratamiento con N-óxido de N-metilmorfolina, y perrutenato tetrabutilamónico en cloroformo, y oxidándose el aldehído obtenido de modo habitual, por ejemplo mediante tratamiento con permanganato potásico, para dar ácido, o bien oxidándose el alcohol terminal obtenido mediante medidas apropiadas, a modo de ejemplo tratamiento con yodato sódico/cloruro de rutenio, directamente para dar ácido, y transformándose respectivamente mediante reacción, en caso deseado, la función carboxi.

Compuestos de la fórmula IIc se pueden obtener protegiéndose, como intermedio en el grupo hidroxí, un compuesto de la fórmula XV



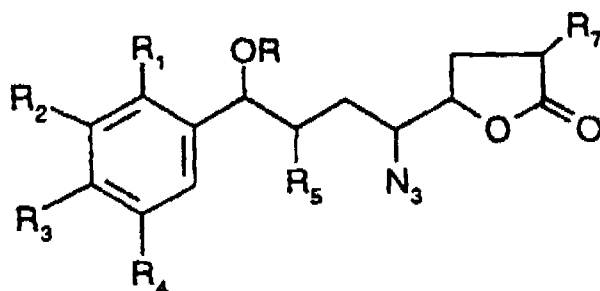
298
300

en caso deseado, a modo de ejemplo mediante reacción con un anhídrido de ácido alcanoico con 1 a 7 átomos de carbono, en especial anhídrido de ácido isobutírico, en presencia de dimetilaminopiridina en diclorometano, reduciéndose el grupo azido a amino en el compuesto de la fórmula XVI obtenido

5

10

15



(XVI).

20

donde R significa hidrógeno, o un grupo protector de hidroxilo, como alcanilo con 1 a 7 átomos de carbono, en especial isobutirilo, a modo de ejemplo mediante hidrogenación catalítica bajo empleo de paladio sobre carbono, pudiéndose substituir, en caso deseado, el grupo -OR por hidrógeno mediante reducción, e introduciéndose, en caso dado, el grupo protector X₁.

25

Para la obtención de compuestos de la fórmula IIa, un compuesto de la fórmula IIc se puede hidrolizar de modo habitual bajo apertura del anillo de lactona, a modo de ejemplo mediante tratamiento con hidróxido de litio en un disolvente acuoso, por ejemplo en DME/agua, en caso dado se puede introducir el grupo protector de hidroxilo X₃, y el grupo carboxi terminal se puede transformar, en caso deseado, mediante reacción.

30

Variante de procedimiento b) (reducción de alquilideno con 1 a 7 átomos de carbono- o arilalquilideno R'₇ para dar alquilo con 1 a 7 átomos de carbono-, o bien arilalquilo R₇).

En un material de partida de la fórmula IV, grupos funcionales que no deben participar en la reacción están protegidos mediante grupos protectores apropiados citados en a).

35

Para la hidrogenación del doble enlace olefínico son apropiados aquellos agentes de hidrogenación que, bajo las condiciones de reacción del procedimiento, reducen el doble enlace de modo selectivo, o mas rápidamente que los enlaces amídicos presentes en compuestos de la fórmula IV.

Son especialmente apropiados agentes de hidrogenación como hidrógeno, en presencia de catalizadores apropiados.

40

Catalizadores apropiados para la hidrogenación son metales, como por ejemplo níquel, hierro, cobalto o rutenio, o metales nobles, o bien sus óxidos, como paladio o rodio, o bien sus óxidos, en caso dado extendidos sobre material portador apropiado, como sulfato de bario, óxido de aluminio, o carbón activo, o como catalizadores de esqueleto, como por ejemplo níquel-Raney, pero en especial complejos metal-metal noble-ligando homogéneos o heterogéneos, sobre todo aquellos que ocasionan la configuración deseada respectivamente en el átomo de carbono que porta el grupo R₄.

45

50

Tales catalizadores son, en especial, complejos de rutenio o sales de rutenio, como halogenuros de Ru-II, como RuCl₂, Ru₂Cl₂, o RuHCl, alcanoilatos de Ru-II, en caso dado halogenados, como Ru(OAc)₂ o Ru(OOC-CF₃)₂, con (S)-bis(2,2'-difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (S-BINAP), o derivados de ellos, que en lugar de fenilo contienen restos fenilo substituidos, como p-tolilo o p-metoxifenilo, igualmente complejos de rutenio con (S)-bis(2,2'-difenilfosfina)-5,5'-dimetil-difenilo, y similares. En el caso de hidrogenación con complejos de este tipo se trabaja preferentemente en alcoholes, como alcanoles con 1 a 7 átomos de carbono, o haluros de alquilo, como cloruro de metileno, en el intervalo de presión de aproximadamente 1 a 100, preferentemente 20 a 30 bar, y en el intervalo de temperaturas de aproximadamente 10°C a 80°C, preferentemente 15 a 25°C.

55

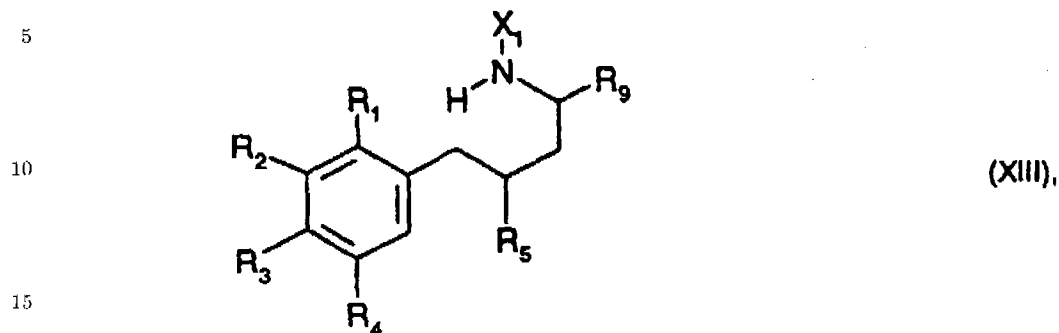
60

Otros disolventes de uso común para la hidrogenación catalítica son disolventes polares orgánicos o inorgánicos, por ejemplo agua, alcoholes, ésteres, dioxano, ácido acético glacial, o mezclas de estos disolventes. La hidrogenación se efectúa a temperaturas de 0°C a 250°C, preferentemente de temperatura ambiente a aproximadamente 100°C, y a presiones de hidrógeno de 1 a 200 bar, métodos de hidrogenación se encuentran, a modo de ejemplo, en "Organikum, organisch-chemisches Grundpraktikum", edición 17^a revisada, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlín 1988.

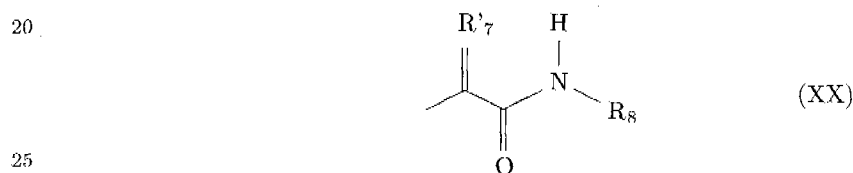
299-87
301

ES 2 137 478 T3

Amidas de ácido carboxílico de la fórmula IV se obtienen, a modo de ejemplo, condensándose un aldehído de la fórmula XIII



donde R₉ representa formilo, de modo habitual con un compuesto amídico metalado, a modo de ejemplo obtenible mediante reacción de un compuesto de la fórmula XX



con butillitio y óxido de clorotitaniotriisopropilo.

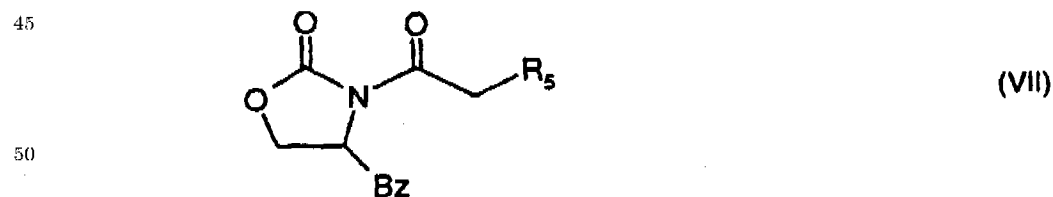
Variante de procedimiento c) (reducción del grupo azido)

30 En materiales de partida de la fórmula V, grupos funcionales que no deben participar en la reacción están protegidos mediante grupos protectores citados en el procedimiento a).

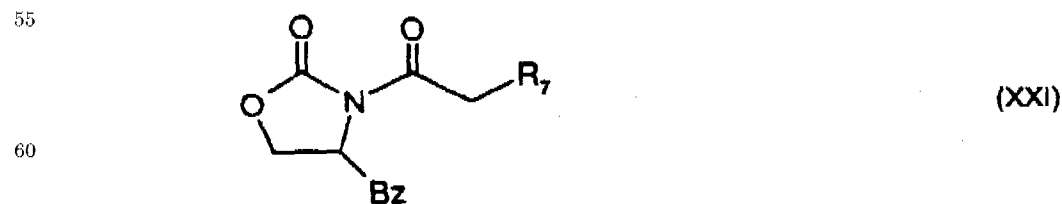
35 Para la reducción del grupo azido son apropiados aquellos agentes reductores que, bajo las condiciones de reacción del procedimiento, reducen un grupo hidroxilo o grupo azido, en caso dado funcionalizado, de modo selectivo, o mas rápidamente que los grupos amida presentes en compuestos de la fórmula I.

40 La reducción se lleva a cabo preferentemente con hidrógeno en presencia de catalizadores de metales pesados apropiados, por ejemplo níquel-Raney, o catalizadores de platino o paladio, por ejemplo platino-paladio-carbón activo.

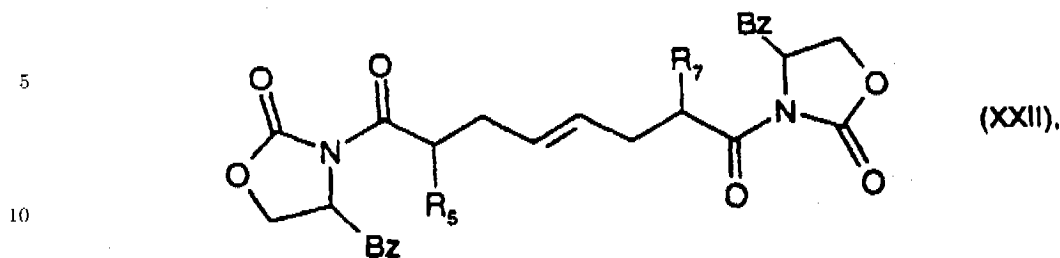
45 Productos intermedios de la fórmula V se pueden obtener, a modo de ejemplo, haciéndose reaccionar E-1,4-dibromobut-2-eno en primer lugar con un compuesto de la fórmula VII



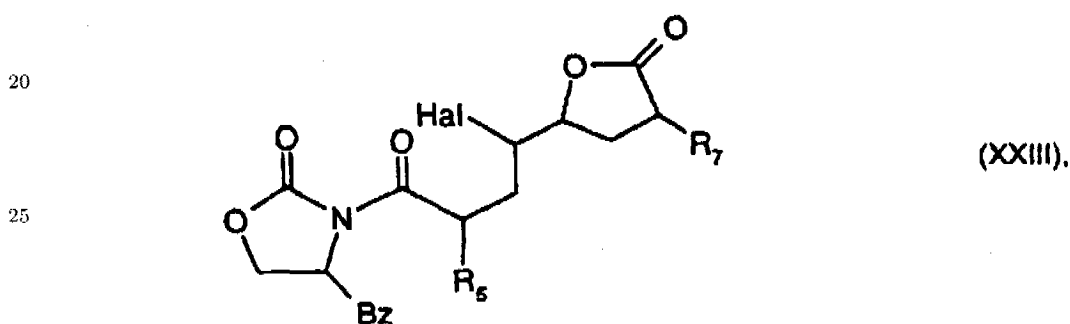
y a continuación con un compuesto de la fórmula XXI



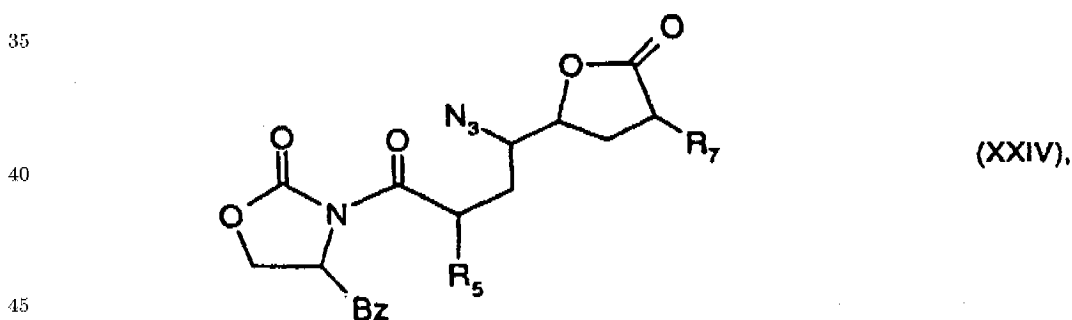
para dar el correspondiente compuesto de la fórmula XXII,



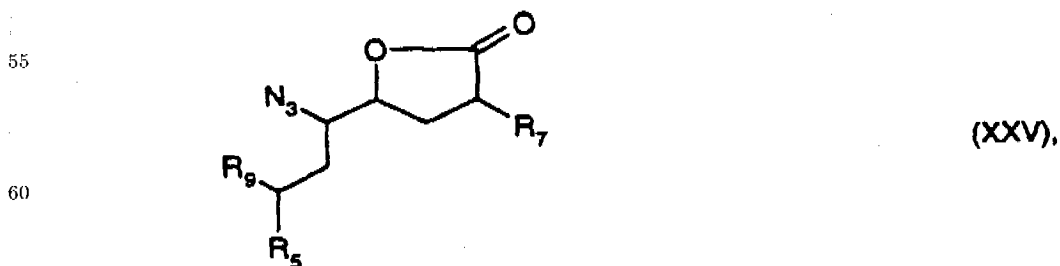
15 transformándose éste, a modo de ejemplo mediante tratamiento con un agente de halogenación habitual, como halógeno elemental, en especial bromo o yodo, o preferentemente con una N-halogenosuccinimida, en especial N-bromosuccinimida, en 1,2-dimetoxietano (DME), en el correspondiente compuesto de la fórmula XXIII



30 donde Hal significa halógeno, separándose el isómero deseado con respecto a R₅, o bien R₇, y reemplazándose en éste el átomo de halógeno por azido, a modo de ejemplo mediante tratamiento con azida de tetrabencilamonio, y en el compuesto de la fórmula XXIV obtenido



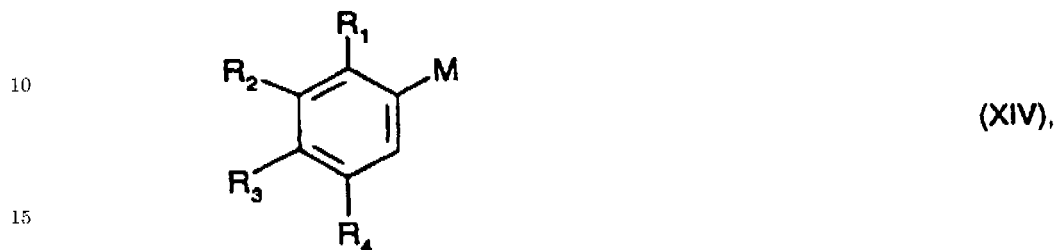
50 donde R₅ y R₇ tienen los significados indicados anteriormente, y Bz significa bencilo, hidrolizándose el grupo 4-bencil-2-oxo-oxazolidin-1-ilcarbonilo selectivamente para dar carboxi, a modo de ejemplo mediante tratamiento con un hidróxido metálico alcalino en presencia de un agente de hidrólisis básico, en especial de hidróxido de litio en presencia de peróxido de hidrógeno, cerrándose de nuevo un anillo de lactona, en caso dado abierto, bajo empleo de un catalizador ácido, en el compuesto de la fórmula XXV obtenido



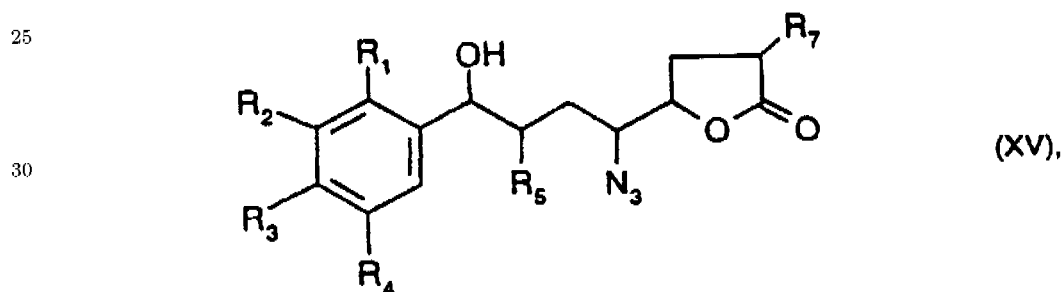
30121
303

ES 2 137 478 T3

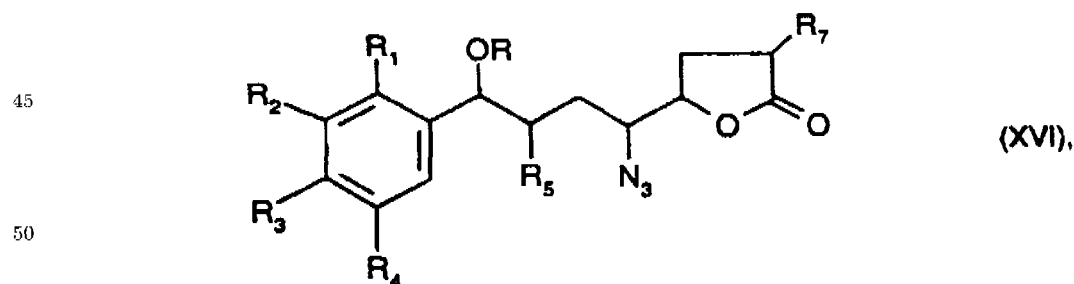
donde R_9 es carboxi, transformándose en formilo el grupo carboxi, a modo de ejemplo mediante conversión por medio de cloruro de oxalilo en el cloruro de ácido, y subsiguiente reducción del grupo clorocarbonilo, a modo de ejemplo con hidruro de sodio-triterc-butiloxi-aluminio en tetrahidrofurano, haciéndose reaccionar el compuesto obtenido de la fórmula XXV, donde R_9 es entonces formilo, con un compuesto de la fórmula XIV



donde M significa un resto metálico, en especial metálico alcalinotérreo, por ejemplo un grupo de la fórmula Mg-Hal (Hal = halógeno, en especial bromo), de modo habitual, a modo de ejemplo en un disolvente etérico, como tetrahidrofurano, bajo enfriamiento, por ejemplo, en el intervalo de temperaturas de aproximadamente -80°C a 0°C , eterificándose, o en especial esterificándose, en caso deseado en el grupo hidroxilo, el compuesto de la fórmula XV obtenido



protegiéndose como intermedio en el grupo hidroxilo, a modo de ejemplo, mediante reacción con un anhídrido de ácido alcanóico con 1 a 7 átomos de carbono, en especial anhídrido de ácido isobutírico, en presencia de dimetilaminopiridina en diclorometano, haciéndose reaccionar el compuesto de la fórmula XVI obtenido



donde el grupo -OR significa un grupo hidroxilo, en caso dado esterificado o eterificado, significando R preferentemente un grupo protector de hidroxilo, como en especial isobutirilo, de modo habitual, a modo de ejemplo como se ha indicado en la variante de procedimiento a), con una amina de la fórmula III



donde R_8 tiene uno de los significados indicados en la fórmula I, y liberándose hidroximetilo, en caso deseado, a partir del grupo -OR, o reemplazándose el grupo -OR por hidrógeno mediante reducción.

La eliminación que sigue, en caso dado, a las variantes de procedimiento descritas a continuación, de grupos protectores que no son componente del producto final deseado de la fórmula I, por ejemplo

302-50
301

de grupos protectores de carboxi, amino, hidroxí y/o mercapto, se efectúa de modo conocido en sí, por ejemplo mediante solvólisis, en especial hidrólisis, alcoholólisis, o acidólisis, o por medio de reducción, en especial hidrogenólisis o reducción química, así como fotólisis, en caso dado escalonada o simultánea, pudiéndose emplear también métodos enzimáticos. La eliminación de grupos protectores se describe, a modo de ejemplo, en las obras standard citadas mas adelante en el párrafo sobre "grupos protectores".

De este modo, por ejemplo carboxi protegido, por ejemplo alcoxycarbonil terciario, alcoxycarbonilo substituido en posición 2 por un grupo sililo trisubstituido, o en posición 1 por alcoxi o alquiltio, o difenilmetoxycarbonilo, en caso dado substituido, se puede transformar en carboxi libre mediante tratamiento con un ácido apropiado, como ácido fórmico o ácido trifluoroacético, en caso dado bajo adición de un compuesto nucleófilo, como fenol o anisol. Benciloxycarbonilo, en caso dado substituido, se puede liberar, por ejemplo mediante hidrogenólisis, es decir, mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación metálico, como un catalizador de paladio. Además, benciloxycarbonilo substituido de manera apropiada, como 4-nitrobenciloxycarbonilo, se puede transformar en carboxi libre también mediante reducción, por ejemplo mediante tratamiento con un ditionito metálico alcalino, como ditionito sódico, o con un metal reductor, por ejemplo cinc, o sal metálica reductora, como una sal de cromo II, por ejemplo cloruro de cromo II, habitualmente en presencia de un agente que desprende hidrógeno, que puede generar hidrógeno naciente junto con el metal, como un ácido, en primer término un ácido carboxílico apropiado, como un ácido alcanocarboxílico, en caso dado substituido, por ejemplo, por hidroxí, por ejemplo ácido acético, ácido fórmico, ácido glicólico, ácido difenilglicólico, ácido láctico, ácido amigdalico, ácido 4-cloroamigdalico, o ácido tartárico, o de un alcohol o tiol, añadiéndose preferentemente agua. Mediante tratamiento con un metal reductor o sal metálica, como se ha descrito anteriormente, se puede transformar en carboxi libre también 2-halogenoalcoxycarbonilo (en caso dado tras conversión de un grupo 2-bromoalcoxycarbonilo en un correspondiente grupo 2-iodoalcoxycarbonilo), o aroilmetoxycarbonilo. Aroilmetoxycarbonilo se puede eliminar igualmente mediante tratamiento con un reactivo nucleófilo, preferentemente salificante, como tiofenolato sódico o yoduro sódico. 2-(Sililo trisubstituido)-alcoxycarbonilo, como 2-trialquilsililalcoxycarbonilo, se puede transformar en carboxi libre también mediante tratamiento con una sal de ácido fluorhídrico que proporciona el anión fluoruro, como un fluoruro metálico alcalino, por ejemplo fluoruro sódico o potásico, en caso dado en presencia de un poliéter macrocíclico ("éter corona"), o con un fluoruro de una base orgánica cuaternaria, como fluoruro de tetraalquilamonio, o fluoruro de trialquilarilamonio, por ejemplo fluoruro de tetraetilamonio o fluoruro de tetrabutylamonio, en presencia de un disolvente aprótico polar, como sulfóxido de dimetilo o N,N-dimetilacetamida. Carboxi protegido a modo de sililoxycarbonilo orgánico, como trialquilsililoxycarbonilo, por ejemplo trimetilsililoxycarbonilo, se puede liberar a través de solvólisis de la manera habitual, por ejemplo mediante tratamiento con agua, un alcohol o ácido, o además fluoruro, como se ha descrito anteriormente. Carboxi esterificado se puede liberar también por vía enzimática, a modo de ejemplo mediante esterasas o peptidasas apropiadas.

Un grupo amino protegido se libera de modo conocido en sí, y según tipo de grupos protectores de diversas maneras, preferentemente por medio de solvólisis o reducción. Se puede disociar 2-halogenoalcoxycarbonilamino (en caso dado tras conversión de un grupo 2-bromoalcoxycarbonilamino en un grupo 2-iodoalcoxycarbonilamino), aroilmetoxycarbonilamino, o 4-nitrobenciloxycarbonilamino, por ejemplo mediante tratamiento con un agente reductor apropiado, como cinc, en presencia de un ácido carboxílico apropiado, como ácido acético acuoso. Aroilmetoxycarbonilamino se puede disociar también mediante tratamiento con un reactivo nucleófilo, preferentemente salificante, como tiofenolato sódico, y 4-nitrobenciloxycarbonilamino, también mediante tratamiento con un ditionito metálico alcalino, por ejemplo ditionito sódico. Difenilmetoxycarbonilamino, terc-alcoxycarbonilamino, o 2-(sililo trisubstituido)-alcoxycarbonilamino, en caso dado substituido, como 2-trialquilsililalcoxycarbonilamino, se puede disociar mediante tratamiento con un ácido apropiado, por ejemplo ácido fórmico o trifluoroacético, benciloxycarbonilamino, en caso dado substituido, por ejemplo por medio de hidrogenólisis, es decir, mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación apropiado, como un catalizador de paladio, trimetilamino o formilamino, en caso dado substituido, por ejemplo mediante tratamiento con un ácido, como ácido mineral, por ejemplo ácido clorhídrico, o un ácido orgánico, por ejemplo ácido fórmico, acético, o trifluoroacético, en caso dado en presencia de agua, y un grupo amino protegido como sililamino, por medio de hidrólisis o alcoholólisis. Un grupo amino protegido a través de 2-halogenoacetilo, por ejemplo 2-cloroacetilo, se puede liberar mediante tratamiento con tiourea en presencia de una base, o con una sal de tiolato, como un tiolato metálico alcalino de tiourea, y subsiguiente solvólisis, como alcoholólisis o hidrólisis, del producto de condensación formado. Un grupo amino protegido a través de 2-(sililo trisubstituido)-alcoxycarbonilo, como 2-trialquilsililalcoxycarbonilo, se puede transformar en el grupo amino libre también mediante tratamiento con una sal de ácido fluorhídrico que proporcione aniones fluoruro, como se ha indicado anteriormente en relación con la liberación de un grupo carboxi correspondientemente protegido. Del mismo modo, sililo enlazado directamente a un heteroátomo como

nitrógeno, como trimetilsililo, se puede eliminar por medio de iones fluoruro.

Amino protegido en forma de un grupo azido se transforma en amino libre, por ejemplo mediante reducción, a modo de ejemplo mediante hidrogenación catalítica con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, como óxido de platino, paladio, o níquel-Raney, mediante reducción por medio de mercaptocompuestos, como ditioneitol o mercaptoetanol, o también mediante tratamiento con cinc en presencia de un ácido, como ácido acético. La hidrogenación catalítica se lleva a cabo preferentemente en un disolvente inerte, como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo cloruro de metileno, o también en agua, o una mezcla de agua y un disolvente orgánico, como un alcohol o dioxano, aproximadamente a 20°C hasta 25°C, o también bajo enfriamiento o calentamiento.

Un grupo hidroxilo o mercapto protegido a través de un grupo acilo apropiado, un grupo trialkilsililo, o mediante 1-fenilalquilo, en caso dado substituido, se libera análogamente a un grupo amino protegido de manera correspondiente. Un grupo hidroxilo, o bien mercapto protegido por medio de 2,2-dicloroacetilo, se libera, por ejemplo, mediante hidrólisis básica, un grupo hidroxilo, o bien mercapto protegido por medio de terc-alquilo, o mediante un resto hidrocarburo 2-oxa- o 2-tia-alifático o -cicloalifático, mediante acidólisis, por ejemplo mediante tratamiento con un ácido mineral o un ácido carboxílico fuerte, por ejemplo ácido trifluoroacético. Mercapto protegido a través de piridildifenilmetilo se puede liberar, por ejemplo, mediante sales de mercurio II a pH 2-6, mediante cinc/ácido acético o reducción electrolítica, acetamidometilo o iso-butirilamidometilo, por ejemplo mediante reacción con sales de mercurio II a pH 2-6, 2-cloroacetamidometilo, por ejemplo, mediante 1-piperidinotiocarboxamida, S-etiltio, S-terc-butiltio, y S-sulfo, por ejemplo, mediante tiólisis con tiofenol, ácido tioglicólico, tiofenolato sódico, o 1,4-ditioneitol. Dos grupos hidroxilo, o un grupo amino y un grupo hidroxilo adyacentes, que están protegidos conjuntamente por medio de un grupo protector bivalente, preferentemente, por ejemplo, un grupo metileno mono o disubstituido por alquilo, como a través de alquilideno, por ejemplo isopropilideno, cicloalquilideno, por ejemplo ciclohexilideno, o bencilideno, se pueden liberar mediante solvolisis ácida, especialmente en presencia de un ácido mineral, o de un ácido orgánico fuerte. 2-Halogenoalcoxycarbonilo se elimina también mediante los agentes reductores citados anteriormente, por ejemplo metal reductor, como cinc, sales metálicas reductoras, como sales de cromo II, o mediante compuestos de azufre, a modo de ejemplo ditionito sódico, o preferentemente sulfuro sódico, y sulfuro de carbono.

En el caso de presencia de varios grupos funcionales protegidos, si se desea, los grupos protectores se pueden escoger de tal manera que simultáneamente se pueda eliminar más de un grupo de tal naturaleza, a modo de ejemplo mediante acidólisis, como mediante tratamiento con ácido trifluoroacético, o con hidrógeno y un catalizador de hidrogenación, como un catalizador de paladio-carbón. Por el contrario, los grupos se pueden escoger también de manera que no todos se eliminen simultáneamente, sino en el orden deseado, o solo parcialmente.

En cualquiera de los procedimientos citados anteriormente, los compuestos de partida se pueden emplear como sales, en tanto las condiciones de reacción lo permitan.

Compuestos de la fórmula I obtenibles según el procedimiento se pueden transformar, de modo habitual, en otros compuestos de la fórmula I.

De este modo, en un compuesto de la fórmula I obtenible según el procedimiento, hidroximetilo X se puede reducir para dar metileno mediante reducción, a modo de ejemplo a través de hidrogenación catalítica en presencia de paladio sobre carbón.

Además, en un compuesto de la fórmula I obtenible según el procedimiento, un grupo carboxi presente en forma libre o reactiva, se puede esterificar o amidar, o bien un grupo carboxi esterificado o amidado se puede transformar en un grupo carboxi libre.

Para la esterificación o amidación de un grupo carboxi en un compuesto de la fórmula I se puede, si se desea, emplear el ácido libre, o transformar el ácido libre en uno de los derivados reactivos citados anteriormente, y hacer reaccionar con un alcohol, amoníaco, una amina primaria o secundaria, o para la esterificación se puede hacer reaccionar el ácido libre o una sal reactiva, por ejemplo la sal de cesio, con un derivado reactivo de un alcohol. A modo de ejemplo, la sal de cesio de un ácido carboxílico se puede hacer reaccionar con un alcohol para dar el correspondiente halogenuro o sulfonato. La esterificación del grupo carboxi se puede efectuar también con otros agentes de alquilación habituales, por ejemplo con diazometano, sales de Meierwein, o 3-ariltriazenos 1-substituidos.

Para la transformación de un grupo carboxi esterificado o amidado en el grupo carboxi libre se puede aplicar uno de los métodos descritos anteriormente en el caso de eliminación de grupos protectores de carboxi, o, en caso deseado, una saponificación alcalina según las condiciones de reacción citadas en Or-

304 306

ES 2 137 478 T3

ganikum, 17^a edición, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlín 1988.

En un compuesto de la fórmula I, obtenible según el procedimiento, un grupo carboxi esterificado se puede transformar en un grupo carboxamida, en caso dado substituido, mediante aminólisis con amoniaco o una amina primaria o secundaria, en caso dado en presencia de un agente de condensación o catalizador apropiado. La aminólisis se puede efectuar según las condiciones de reacción citadas para tales reacciones en Organikum, 15^a edición, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlín (oriental) 1976.

En un compuesto de la fórmula I, obtenible según el procedimiento, se puede acilar o alquilar un grupo amino libre presente, a modo de ejemplo para la introducción de un resto R₆, excepto hidrógeno. La acilación y la alquilación se pueden efectuar según uno de los métodos citados para grupos protectores, o según un procedimiento citado en Organikum, 17^a edición, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlín (oriental) 1988.

Además, en un compuesto de la fórmula I, obtenible según el procedimiento, se puede acilar un grupo hidroxi libre presente, a modo de ejemplo como componente del resto R₃. La acilación se puede efectuar con reactivos acilantes según uno de los métodos citados para grupos protectores, o según un procedimiento citado en Organikum, 17^a edición, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlín (oriental) 1988.

En un compuesto de la fórmula I, obtenible según el procedimiento, a partir de un sulfuro se puede obtener además el correspondiente sulfóxido o sulfona, es decir, un grupo tio se puede oxidar para dar grupo sulfinilo o sulfonilo, o bien un grupo sulfinilo para dar sulfonilo, al igual que tiomorfolino para dar S-oxi- o S,S-dioxitiomorfolino.

La oxidación para dar sulfona se puede llevar a cabo con la mayor parte de agentes oxidantes habituales. De modo especialmente preferente se emplea aquellos agentes oxidantes que oxidan el grupo tio, o el azufre sulfúrico selectivamente en presencia de otros grupos funcionales del respectivo compuesto de la fórmula I, por ejemplo de grupos amino o hidroxi, a modo de ejemplo ácidos peroxicarboxílicos aromáticos o alifáticos, por ejemplo ácido peroxibenzoico, ácido monoperftálico, ácido m-cloroperbenzoico, ácido peracético, ácido perfórmico, o ácido trifluoroacético. La oxidación con ácidos peroxicarboxílicos se efectúa en los disolventes habituales apropiados a tal efecto, a modo de ejemplo hidrocarburos clorados, por ejemplo cloruro de metileno o cloroformo, éteres, como éter dietílico, ésteres, como acetato de etilo, o similares, a temperaturas entre -78°C y temperatura ambiente, por ejemplo entre -20°C y +10°C, preferentemente alrededor de 0°C. El ácido peroxicarboxílico se puede formar también in situ, por ejemplo con peróxido de hidrógeno en ácido acético o ácido fórmico, que contiene, en caso dado, anhídrido de ácido acético, por ejemplo con un 30 % o un 90 % de peróxido de hidrógeno en ácido acético/anhídrido de ácido acético. También son apropiados otros peroxocompuestos, a modo de ejemplo peroxomonosulfato potásico en mezclas de alcohol con 1 a 7 átomos de carbono/agua, por ejemplo metanol/agua, o etanol/agua, o en ácido acético acuoso a temperaturas entre -70°C y +30°C, por ejemplo entre -20°C y temperatura ambiente, además de metaperyodato sódico en metanol, o mezclas de metanol/agua, a temperaturas entre 0°C y 50°C, por ejemplo alrededor de temperatura ambiente. En el caso de empleo de cantidades estequiométricas de los citados agentes oxidantes se pueden obtener también los correspondientes sulfóxidos.

En caso deseado, mediante reducción de un grupo sulfonilo o de un resto sulfona, en un compuesto accesible de la fórmula I se puede obtener el correspondiente tiocompuesto o el correspondiente sulfuro, a modo de ejemplo con hidruro de diisobutilaluminio en éter o tetrahidrofurano.

En compuestos de la fórmula I se puede reemplazar además hidroxi, R₁, R₂, R₃ y/o R₄, por uno de los grupos hidroxi esterificados citados en la fórmula I, haciéndose reaccionar el correspondiente compuesto de la fórmula I, donde R₁, R₂, R₃ y/o R₄ es hidroxi, de modo habitual, a modo de ejemplo en presencia de un agente de condensación básico, con un compuesto de las fórmulas R'₁-Y, R'₂-Y, R'₃-Y y/o R'₄-Y, donde R'₁ significa alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 2 a 4 átomos de carbono, carboxi-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, carbamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N-alquilo con 1 a 7 átomos de carbono-carbamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, R'₂ significa alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcanoiloxi con 1 a 7 átomos de carbono-alquilo con 2 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo con 2 a 7 átomos de carbono, halógeno-(hidroxi)alquilo con 2 a 7 átomos de carbono, alcanosulfonilo con 1 a 7 átomos de carbono-(hidroxi)alquilo con 1 a 4 átomos

5

10

15

20

25

30

35

40

45

45

45

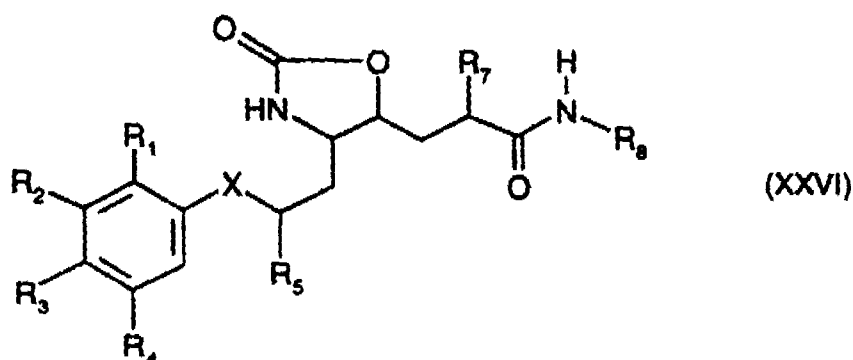
45

50

55

En centros de quiralidad aislados en un compuesto de la fórmula I, la configuración se puede invertir selectivamente. A modo de ejemplo, la configuración de átomos de carbono asimétricos, los cuales portan substituyentes nucleófilos, como amino o hidroxilo, se puede invertir mediante substitución nucleófila de segundo orden, en caso dado tras transformación del substituyente nucleófilo enlazado en un grupo saliente nucleófilo apropiado, y reacción con un reactivo que introduce el substituyente original, o la configuración en átomos de carbono con grupos hidroxilo se puede invertir mediante oxidación y reducción, análogamente al procedimiento en la solicitud de patente europea PE-A-0 236 734.

También es ventajosa la modificación funcional de la reactividad del grupo hidroxilo, y subsiguiente substitución del mismo por hidroxilo bajo inversión de configuración. A tal efecto, los grupos amino e hidroxilo inscritos en la fórmula I se condensan a través de un grupo bivalente, en especial carbonilo, obteniéndose un compuesto de la fórmula XXVI



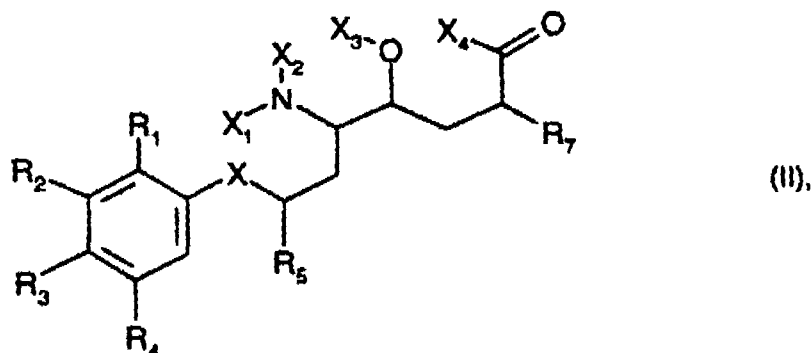
que se puede disociar de nuevo en el caso de tratamiento con cloruro de tionilo, bajo inversión de configuración.

La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento, en las cuales se parte de un compuesto obtenible en cualquier etapa como producto intermedio, y se lleva a cabo los pasos que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción, o se emplea en forma de un derivado reactivo o sal reactiva, o un compuesto obtenible conforme al procedimiento según la invención se genera bajo las condiciones de reacción, y se elabora ulteriormente in situ. En este caso se parte preferentemente de aquellas sustancias de partida que conducen a los compuestos descritos anteriormente como muy preferentes, o muy especialmente preferentes.

Los nuevos productos de partida que se desarrollaron especialmente para la obtención de los compuestos según la invención, en especial la elección de los productos de partida que conduce a los compuestos de la fórmula I caracterizados inicialmente como preferentes, los procedimientos para su obtención, y su empleo como productos intermedios, forman igualmente un objeto de la invención.

Esto se refiere a compuestos de la fórmula II que son apropiados, como se ha mencionado, como productos intermedios para la obtención de compuestos de la fórmula I.

Correspondientemente, la invención se refiere también a compuestos de la fórmula II



donde

- R_1 significa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi con 1 a 7 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 2 a 4 átomos de carbono, o carboxi-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxycarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, carbamoil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, N-alquilcarbamoilo con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o N-mono- o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono,
- R_2 representa hidrógeno, alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 eslabones, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, alcanoloxi con 1 a 7 átomos de carbono-alquilo con 2 a 4 átomos de carbono, hidroxialcoxi con 2 a 7 átomos de carbono, halógeno-(hidroxilo)alcoxi con 2 a 7 átomos de carbono, alcanosulfonilo con 1 a 7 átomos de carbono-(hidroxilo)alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, amino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N-alcanoilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxycarbonil-amino con 1 a 7 átomos de carbono-alquilo con 2 a 7 átomos de carbono, piridil- o N-oxidopiridil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado hidrogenado parcialmente, amino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcanoilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxycarbonilamino con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 2 a 7 átomos de carbono, alcanilo con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 2 a 4 átomos de carbono que porta el grupo alcanilo en posición superior a α , alcoxi con 1 a 7 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones, alqueniloxi con 2 a 7 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 2 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquenilo con 2 a 4 átomos de carbono, alqueniloxi con 2 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alqueniloxi con 2 a 4 átomos de carbono, alqueniloxi con 2 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilo con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono-(hidroxilo)alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, fenil- o naftil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, no substituido, o mono, di o trisubstituido por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino, halógeno y/o trifluorometilo, piridil- o N-oxidopiridil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado hidrogenado parcialmente, tiazolil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, morfolino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado N-oxidado, ciano-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, carboxi-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxycarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, carbamoil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, N-alquilcarbamoilo con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o N-mono- o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, carboxi-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxycarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, carbamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, o N-mono- o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono,
- R_3 significa hidrógeno, alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, polihalógeno-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo-alquilo con 2 a 7 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilo con 1 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, tiazoliltio-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, o bien tiazoliniltio-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, imidazoliltio-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, piridiltio-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado N-oxidado, pirimidiniltio-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, piridil- o N-oxidopiridil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado hidrogenado parcialmente, amino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N-alcanoilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilamino con 1 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, trifluoroalcanosulfonilamino con 1 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, pirrolidino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, piperidino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, piperazino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N'-alquilpiperazino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N'-alcanoilpiperazino con 2 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, morfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, tiomorfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, S-oxotiomorfolino-alquilo

308-66
310

ES 2 137 478 T3

- con 1 a 4 átomos de carbono, S,S-dioxotiomorfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, ciano-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, carboxi-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, carbamoil-alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, N-mono- o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, 5 cicloalquilo de 3 a 8 eslabones, fenilo o naftilo no sustituido, o mono, di o trisustituido por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino, halógeno y/o trifluorometilo, hidroxi, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 2 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones-alcoxi con 1 a 4 eslabones, hidroxi-alcoxi con 10 2 a 7 átomos de carbono, fenil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o naftil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, no sustituido, o mono, di o trisustituido por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino, halógeno y/o trifluorometilo, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, polihalogeno-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, 15 alcanosulfonilo con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, piridil- o N-oxidopiridil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado hidrogenado parcialmente, tiazolil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, morfolino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, tiazoliltio-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, tiazoliniltio-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, imidazoliltio-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, piridiltio-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado N-oxidado, pirimidiniltio-alcoxi con 20 1 a 4 átomos de carbono, amino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcanoilamino con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilamino con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, trifluoro-alcanosulfonilo con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, pirrolidino-alcoxi con 25 2 a 4 átomos de carbono, piperidino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, piperazino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N'-alquilpiperazino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N'-alcanoilpiperazino con 2 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, morfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, tiomorfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, S-oxotiomorfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, S,S-dioxotiomorfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, ciano-alcoxi con 30 1 a 4 átomos de carbono, carboxi-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, carbamoil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, N-mono- o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o representa, conjuntamente con R₄, alquilendioxi con 1 a 4 átomos de carbono, o un anillo de benceno o ciclohexeno condensado, 35 R₄ representa, conjuntamente con R₃, alquilendioxi con 1 a 4 átomos de carbono, o un anillo de benceno o ciclohexeno condensado, o hidrógeno, alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, hidroxi, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones, 40 X es metileno o hidroximetileno, R₅ representa alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 8 eslabones, R₇ significa alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, alquenilo con 2 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo 45 de 3 a 8 eslabones, o fenil- o naftil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, no sustituido, o mono, di o trisustituido por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino, halógeno y/o trifluorometilo, 50 X₁ significa un grupo protector de amino, X₂ representa hidrógeno o, conjuntamente con X₃, un grupo protector bivalente, X₃ significa hidrógeno, un grupo protector de hidroxi, o, conjuntamente con X₂, un grupo protector bivalente, o bien representa, conjuntamente con X₄, un enlace directo, y 55 X₄ representa hidroxi, en caso dado esterificado o esterificado reactivo, o, conjuntamente con X₃, un enlace directo, y sus sales, a procedimientos para la obtención de los mismos, y a su empleo como productos intermedios para la obtención de principios activos farmacéuticos, en especial de la fórmula I. 60 En los compuestos de la fórmula II puestos a disposición según la invención, las variables R₁, R₂, R₃, R₄, X, R₅ y R₇, tienen preferentemente los significados indicados en la fórmula I, las variables X₁, X₂, X₃ y X₄, preferentemente los significados indicados en la fórmula II.

309-89
311

ES 2 137 478 T3

La invención se refiere en primer término a compuestos de la fórmula II, donde

- 5 R₁ significa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi con 1 a 7 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 2 a 4 átomos de carbono, carboxi-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxycarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, carbamoil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, N-alquilcarbamoilo con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o N-mono- o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono,
- 10 R₂ representa hidrógeno, alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 eslabones, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, alcanilo con 1 a 7 átomos de carbono-alquilo con 2 a 4 átomos de carbono, hidroxialcoxi con 2 a 7 átomos de carbono, halógeno-(hidroxilo)alcoxi con 2 a 7 átomos de carbono, alcanosulfonilo con 1 a 7 átomos de carbono-(hidroxilo)alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, amino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N-alcaniloamino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxycarbonilamino con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, amino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcaniloamino con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxycarbonilamino con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 2 a 7 átomos de carbono, alcanilo con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 2 a 4 átomos de carbono
- 15 que porta el grupo alcanilo en posición superior a α , alcoxi con 1 a 7 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones, alquenoiloxi con 2 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 2 a 4 átomos de carbono, alquenoiloxi con 2 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquenoiloxi con 2 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquenoiloxi con 2 a 4 átomos de carbono, alquenoiloxi con 2 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilo con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono-(hidroxilo)alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, fenil- o naftil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, no sustituido, o mono, di o trisustituido por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino, halógeno y/o trifluorometilo, tiazoliltio-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, tiazoliniltio-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, imidazoliltio-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, piridiltio-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado N-oxidado, pirimidiniltio-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, ciano-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxycarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, carbamoil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, N-alquilcarbamoilo con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, carboxi-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxycarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, carbamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, o N-mono- o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono,
- 20 R₃ significa hidrógeno, alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, polihalógeno-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo-alquilo con 2 a 7 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilo con 1 a 4 átomos de carbono, o bien tiazoliniltio-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado hidrogenado parcialmente, imidazoliltio-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, piridiltio-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado N-oxidado, pirimidiniltio-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, amino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N-alcaniloamino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, trifluoro-alcanosulfonilamino con 1 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, pirrolidino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, piperidino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, piperazino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N'-alquilpiperazino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N'-alcanoilpiperazino con 2 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, morfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, tiomorfolino-alquilo con 1

310 58
312

a 4 átomos de carbono, S-oxotiomorfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, S,S-dioxotiomorfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, ciano-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, carboxi-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, carbamoil-alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, N-mono- o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 eslabones, fenilo o naftilo no sustituido, o mono, di o trisustituido por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino, halógeno y/o trifluorometilo, hidroxi, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 2 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alcoxi con 2 a 7 átomos de carbono, fenil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o naftil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, no sustituido, o mono, di o trisustituido por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino, halógeno y/o trifluorometilo, polihalógeno-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilo con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, piridil- o N-oxidopiridil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado hidrogenado parcialmente, tiazoliltio-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, tiazoliniltio-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, imidazoliltio-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, piridiltio-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado N-oxidado, pirimidiniltio-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, amino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcanoilamino con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilamino con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, trifluoro-alcanosulfonilo con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, pirrolidino-alcoxi con 2 a 4 átomos de carbono, piperidino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, piperazino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, N'-alquilpiperazino con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, N'-alcanoilpiperazino con 2 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, morfolino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, tiomorfolino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, S-oxotiomorfolino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, S,S-dioxotiomorfolino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, ciano-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, carboxi-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, carbamoil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, N-alquilcarbamoilo con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o representa, conjuntamente con R₄, alquilendioxi con 1 a 4 átomos de carbono, o un anillo de benceno o ciclohexeno condensado,

R₄ representa, conjuntamente con R₃, alquilendioxi con 1 a 4 átomos de carbono, o un anillo de benceno o ciclohexeno condensado, o alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones,

X significa metileno o hidroximetileno,

R₅ representa alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 8 eslabones,

R₇ significa alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, alquenilo con 2 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 eslabones, o fenil- o naftil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, no sustituido, o mono, di o trisustituido por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino, halógeno y/o trifluorometilo,

X₁ significa alcoxicarbonilo con 1 a 7 átomos de carbono, α -fenil- o α,α -difenil-alcoxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado sustituido por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, nitro y/o halógeno, o 2-halógeno-alcoxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono,

X₂ representa hidrógeno o, conjuntamente con X₃, carbonilo o alquilideno con 1 a 4 átomos de carbono,

X₃ significa hidrógeno, trialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-sililo o, conjuntamente con X₂, carbonilo o alquilideno con 1 a 4 átomos de carbono, o bien representa, conjuntamente con X₄, un enlace directo, y

X₄ representa alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, fenil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono o hidroxi, o, conjuntamente con X₃, un enlace directo, y sus sales.

La invención se refiere sobre todo a compuestos de la fórmula II, donde

3H-9
313

ES 2 137 478 T3

R₁ significa hidrógeno,

R₂ representa alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, fenil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, no sustituido, o sustituido por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxil, halógeno, nitro y/o amino, piridil- o N-oxidopiridil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilo con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcanilo con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 2 a 4 átomos de carbono, ciano-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, carboxi-alcoxi con un 1 a 4 átomos de carbono, alcóxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, carbamoil-alcoxi con 1 a 7 átomos de carbono, o N-mono- o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono -carbamoil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono,

R₃ significa hidrógeno, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxil, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o polihalógeno-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o representa, conjuntamente con R₄, alquilendioxi con 1 a 4 átomos de carbono,

R₄ es hidrógeno, o representa, conjuntamente con R₃, alquilendioxi con 1 a 4 átomos de carbono,

X es metileno o hidroximetileno,

R₅ representa alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 8 eslabones,

R₇ significa alquilo con 1 a 7 átomos de carbono,

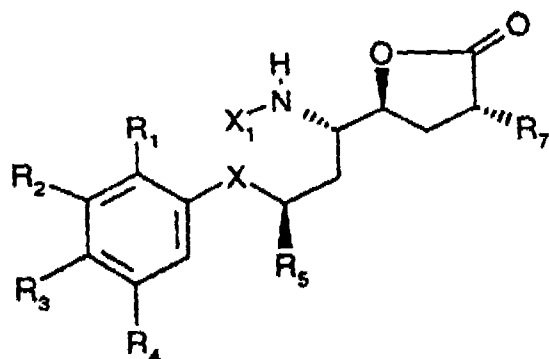
X₁ significa alcóxicarbonilo con 1 a 7 átomos de carbono, o α -fenil-alcóxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado sustituido por alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 7 átomos de carbono, nitro y/o halógeno,

X₂ representa hidrógeno o, conjuntamente con X₃, alquilideno con 1 a 7 átomos de carbono,

X₃ significa hidrógeno o, conjuntamente con X₂, alquilideno con 1 a 7 átomos de carbono, o bien representa, conjuntamente con X₄, un enlace directo, y

X₄ representa hidroxil o, conjuntamente con X₃, un enlace directo, y sus sales.

Son objeto especial de la invención aquellos compuestos de la fórmula II, donde al menos un, dos, o preferentemente los cuatro átomos de carbono asimétricos de la cadena principal presentan la estereotaxis mostrada en la fórmula II d



(II d),

teniendo las variables respectivamente los significados indicados anteriormente, y sus sales.

La invención se refiere fundamentalmente a compuestos de la fórmula II d, donde

R₁ y R₄ significan hidrógeno,

312 70
34

R₂ representa alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, como 3-metoxipropilo, o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, como 3-metoxibutilo,

- 5 R₃ representa alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, como isopropilo o butilo terciario, o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, como metoxi,

X es metileno,

- 10 R₅ y R₇ representan alquilo con 1 a 4 átomos de carbono ramificado, como isopropilo, y

X₁ representa alcoxicarbonilo con 1 a 7 átomos de carbono, como butiloxicarbonilo terciario,

y sus sales.

- 15 Por lo tanto, la invención se refiere a los compuestos de las fórmulas II y IIa citados en los ejemplos, y a sus sales.

- 20 A consecuencia de la estrecha relación entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus sales, anteriormente y a continuación se debe entender por compuestos libre y sus sales, de modo apropiado y conveniente, en caso dado también las correspondientes sales, o bien compuestos libres.

La invención se refiere además a preparados farmacéuticos que contienen compuestos de la fórmula I.

- 25 Los compuestos empleables farmacológicamente de la presente invención se pueden aplicar, por ejemplo, para la obtención de preparados farmacéuticos, los cuales contienen una cantidad eficaz de principio activo junto, o en mezcla con una cantidad significativa, de substratos inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos, empleables farmacéuticamente.

- 30 En el caso de los preparados farmacéuticos según la invención se trata de aquellos para la administración enteral, como nasal, rectal u oral, o parenteral, como intramuscular o intravenosa, en animales homeotermos (hombres y animales), los cuales contienen una dosis efectiva de principio activo farmacológico por separado, o junto con una cantidad significativa de un material portador aplicable farmacéuticamente. La dosificación del principio activo depende de la especie de homeotermo, del peso corporal, la edad y
35 estado individual, particularidades farmacocinéticas individuales, de la enfermedad a tratar, así como del modo de aplicación.

- Los preparados farmacéuticos contienen de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 95 %, de modo preferente de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 90 % de principio activo. Prepara-
40 dos farmacéuticos según la invención pueden presentarse, por ejemplo, en forma de unidad de dosis, como ampollas, viales, supositorios, grageas, comprimidos o cápsulas.

- Los preparados farmacéuticos de la presente invención se obtienen de modo conocido en sí, por ejemplo por medio de procedimientos convencionales de disolución, liofilizado, mezclado, granulado o grageado.

- 45 Preferentemente se emplea disoluciones de principio activo, además de también suspensiones, y precisamente, en especial, disoluciones o suspensiones isotónicas acuosas, pudiéndose obtener éstas antes de empleo, por ejemplo en el caso de preparados liofilizados, los cuales contienen la sustancia activa por separado o junto con un material portador, por ejemplo manita. Los preparados farmacéuticos pueden
50 estar esterilizados y/o contener sustancias auxiliares, por ejemplo agentes conservantes, estabilizantes, humectantes y/o emulsionantes, solubilizadores, sales para la regulación de la presión osmótica, y/o tampones, y se obtienen de modo conocido en sí, por ejemplo por medio de procedimientos de disolución o liofilizado convencionales. Las citadas disoluciones o suspensiones pueden contener sustancias que incrementan la viscosidad, como carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa, dextrano, polivinilpi-
55 rrolidona o gelatina.

- Suspensiones en aceite contienen como componente oleaginoso los aceites vegetales, sintéticos o semisintéticos habituales para fines de inyección. Como tales se deben citar en especial ésteres de ácidos grasos líquidos, que contienen como componente ácido un ácido graso de cadena larga con 8-22, en especial 12-22
60 átomos de carbono, como por ejemplo ácido láurico, ácido tridecílico, ácido mirístico, ácido pentadecílico, ácido palmítico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido behénico, o correspondientes ácidos insaturados, como por ejemplo ácido oleico, ácido eláidico, ácido crúico, ácido brasídico o ácido

315-21
315

ES 2 137 478 T3

linoleico, en caso dado bajo adición de antioxidantes, como por ejemplo vitamina E, β -carotina, o 3,5-di-terc-butil-4-hidroxitolueno. El componente alcohólico de estos ésteres de ácido graso tiene un máximo de 6 átomos de carbono, y es mono o polivalente, por ejemplo alcohol mono, bi o trivalente, por ejemplo metanol, etanol, propanol, butanol o pentanol, o sus isómeros, pero sobre todo glicol y glicerina. Por lo tanto, como ésteres de ácido graso se deben citar, a modo de ejemplo: oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, "Labrafil M 2375" (trioleato de polioxicetilenglicerina de la firma Gattefossé, Paris), "Myglyol 812" (triglicérido de ácidos grasos saturados de longitud de cadena de 8 a 12 átomos de carbono, de la firma Chemische Werke Witten/Ruhr, Alemania), pero especialmente aceites vegetales, como aceite de semillas de algodón, aceite de almendra, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de sésamo, aceite de habas de soja, y sobre todo aceite de cacahuete.

La obtención de los preparados de inyección se efectúa de modo habitual bajo condiciones estériles, al igual que el envasado en ampollas o viales, así como el cierre de los recipientes.

Preparados farmacéuticos para la aplicación oral se pueden obtener combinándose el principio activo con substratos sólidos, granulándose en caso dado una mezcla obtenida, y elaborándose la mezcla, en caso deseado o necesario, tras adición de sustancias auxiliares apropiadas, para dar comprimidos, núcleos de grageas o cápsulas. En este caso se pueden incorporar también en portadores de plástico, que permiten desprender o difundir los principios activos.

Substratos apropiados son especialmente cargas, como azúcares, por ejemplo lactosa, sacarosa, manita o sorbita, preparados de celulosa y/o fosfato cálcico, por ejemplo fosfato tricálcico o hidrogenocarbonato cálcico, además de agentes aglutinantes, como engrudo de almidón, bajo empleo, por ejemplo, de almidón de maíz, trigo, arroz o patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona, y/o, si se desea, agentes explosivos, como las almidones citados anteriormente, además de almidón de carboximetilo, polivinilpirrolidona reticulada transversalmente, agar, ácido alginico, o una sal de éste, como alginato sódico. Agentes auxiliares son, en primer término, agentes reguladores de la fluidez y engrasantes, por ejemplo ácido silícico, talco, ácido esteárico, o sales de éste, como estearato de magnesio o calcio, y/o polietilenglicol. Núcleos de grageas se dotan de revestimientos apropiados, en caso dado resistentes a los jugos gástricos, empleándose, entre otras, disoluciones de azúcares concentradas, las cuales contienen, en caso dado, goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, disoluciones de barniz en disolventes orgánicos apropiados o, para la obtención de revestimientos resistentes a los jugos gástricos, disoluciones de preparados de celulosa apropiados, como ftalato de etilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Cápsulas son cápsulas insertables a partir de gelatina, así como cápsulas blandas, cerradas, a partir de gelatina y un plastificante, como glicerina o sorbita. Las cápsulas insertables pueden contener el principio activo en forma de un granulado, por ejemplo con cargas, como lactosa, agentes aglutinantes, como almidones y/o agentes deslizantes, como talco o estearato de magnesio, y, en caso dado, con estabilizadores. En cápsulas blandas, el principio activo está disuelto o suspendido preferentemente en sustancias auxiliares oleaginosas apropiadas, como aceites grasos, aceite de parafina o polietilenglicoles líquidos, pudiendo estar presentes igualmente estabilizadores y/o agentes antibacterianos. A los comprimidos o revestimientos de grageas, y a las envolturas de cápsulas, se pueden añadir colorantes o pigmentos, por ejemplo para la identificación o para la caracterización de diversas dosis de principios activos.

La invención se refiere también al empleo de compuestos de la fórmula I para el tratamiento de enfermedades que reaccionan ante la inhibición de renina, como las citadas inicialmente, en especial de hipertensión sanguínea y/o glaucoma.

Las cantidades de dosificación a administrar en animales homeotermos, por ejemplo hombres de, a modo de ejemplo, 70 kg de peso corporal, en especial las dosis eficaces para la inhibición de la enzima renina, para la reducción de la presión sanguínea, y/o para la mejora de los síntomas de glaucoma, se sitúan entre aproximadamente 3 mg y aproximadamente 3 g, de modo preferente entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 1 g, por ejemplo en aproximadamente 20 a 200 mg por persona y día, distribuidos preferentemente en 1 a 4 dosis individuales, que pueden ser, igualmente, de igual tamaño. Habitualmente, los niños reciben aproximadamente la mitad de la dosis de adultos. La dosificación necesaria individualmente se puede controlar y ajustar óptimamente, por ejemplo, mediante medida de la concentración de suero del principio activo.

Los siguientes ejemplos sirven para la ilustración de la invención; temperaturas están indicadas en grados Celsius, presiones en mbar.

314-72
316

ES 2 137 478 T3

Dimensión de columna de HPLC: 250 x 4,6 mm

Empaquetaduras de columna de HPLC: Nucleosil' 5C₁₈

- 5 Eluyentes de HPLC: A) agua + 0,1 % en volumen de ácido trifluoroacético
B) acetonitrilo + 0,1 % en volumen de ácido trifluoroacético

Gradiente 0 de HPLC: 20-100 % de B en 20 minutos + 8 minutos 100 %

- 10 Gradiente I de HPLC: lineal en 60 minutos de un 30 % en volumen de B + 70 % en volumen de A
hasta un 90 % en volumen de B + 10 % en volumen de A

- 15 La abreviatura "R_f(A)" significa, a modo de ejemplo, que el valor de R_f se determinó en el sistema de disolventes A. La proporción cuantitativa de disolventes entre sí está indicada siempre en fracciones volumétricas.

- 20 Para la denominación de sistemas de eluyentes se emplean las mismas abreviaturas en el caso de cromatografía flash y de cromatografía de presión media.

- Valores de medida de espectroscopía de masas se obtienen mediante MS convencional, o bien según el método de "Fast-Atom-Bombardment" (FAB-MS). Los datos másicos se refieren en el primer caso al ión molecular no protonado (M)⁺, o al ión molecular protonado (M+H)⁺.

Las notaciones abreviadas y abreviaturas empleadas tienen los siguientes significados:

- 30 C₁₈-Nucleosil' nombre comercial para material de columna "Reversed Phase" recubierto con restos octa-decilo para HPLC (Nucleosil' 5C₁₈, Macherey & Nagel, BRD),
- pFAB-MS "Fast-Atom-Bombardment Mass-Spectroscopy",
- FC "Flash-Chromatographie",
- 35 HPLC cromatografía líquida de alta resolución,
- Hyflo' nombre comercial para agentes auxiliares de filtración (Fluka, Buchs, Suiza),
- 40 IR espectroscopía infrarroja,
- Kp a la presión indicada en Torr,
- ml milímetros,
- 45 MS espectroscopía de masas,
- R_f proporción de distancia recorrida de una sustancia para la eliminación del frente de eluyente del punto de partida en DC,
- 50 R_t tiempo de retención de una sustancia en HPLC (en minutos),
- p.f. punto de fusión (temperatura).

Ejemplo 1

- 55 (N-butil)amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(p-terc-butil-fenil)-octa-noico-hidrocioruro

- Se disuelven 111 mg de (N-butil)amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(p-terc-butil-fenil)-octanoico en 2 ml de ácido clorhídrico 4N en dioxano a 0°C, y se agita durante 60 minutos a 20°C. La mezcla de reacción se concentra por evaporación bajo presión reducida, y el residuo se purifica por medio de FC (50 g de gel de sílice, diclorometano-metanol = 9: 1). Se obtiene el compuesto del título como mezcla de diastereómeros: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,20; R_t (1) = 36,6 y

318 78
319

37,5 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 419.

Los materiales de partida se obtienen como sigue:

- 5 a) *(N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(p-terc-butil-fenil)-octanoico*

Se hidrogenan 150 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2-metilen-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(p-terc-butil-fenil)-octanoico (diastereómero I) en presencia de 150 mg de Pd/C 10 % en 20 ml de tetrahidrofurano, durante 2 horas a temperatura ambiente y presión normal. La mezcla de reacción se filtra y se concentra por evaporación. El residuo se purifica por medio de FC (50 g de gel de sílice, diclorometano-éter dietílico = 9: 2). Se obtiene el compuesto del título como mezcla de diastereómeros: R_f (diclorometano-éter dietílico = 8: 2) = 0,18.

- 15 b) *(N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2metilen-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(p-terc-butil-fenil)-octanoico*

Se disuelven 695 mg de butilamida de ácido metacrílico en 30 ml de tetrahidrofurano, y se mezclan a -75°C con 6,2 ml de n-butilitio 1,6 M en hexano. La mezcla de reacción se agita 30 minutos a 0°C, y a continuación se mezcla a -75°C con 9,8 ml de triisopropóxido de clorotitanio en hexano. Se continúa agitando 15 minutos a -75°C, y después se añade a la misma temperatura la disolución de 924 mg de 2(S)-terc-butoxicarbonil-amino-4(S)-isopropil-5-(p-terc-butil-fenil)-pentanal en 10 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se continúa agitando 15 minutos a -75°C, y 70 minutos a 0°C, y después se mezcla sucesivamente con 15 ml de disolución acuosa de ácido cítrico al 10 %, agua, y éter dietílico. El producto se extrae mediante extracción reiterada con éter dietílico. La mezcla de diastereómeros se purifica mediante FC (700 g de gel de sílice, agente eluyente (diclorometano-éter dietílico = 9: 1)). Se obtiene el compuesto del título: diastereómero I: R_f (diclorometano-éter dietílico = 9: 1) = 0,21; diastereómero II: R_f (diclorometano-éter dietílico = 9: 1) = 0,14.

- 30 c) *2(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-isopropil-5-(p-terc-butilfenil)-pentanal*

A una disolución de 1 g de pentanoato de 2(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-isopropil-5-(p-terc-butilfenil)-metilo en 20 ml de tolueno se añaden gota a gota lentamente a -75°C 4,2 ml de disolución de hidruro de diisobutilaluminio 1,2 M en tolueno. La mezcla de reacción se continúa agitando 30 minutos más a -70°C, después se mezcla con 10 ml de metanol, se vierte sobre una mezcla de hielo y 10 ml de ácido clorhídrico 1 N, y se extrae con acetato de etilo. Se obtiene el compuesto del título: R_f (diclorometano) = 0,35.

- 40 d) *2(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-isopropil-5-(p-terc-butilfenil)-pentanoato de metilo*

A una disolución de 2,6 g de pentanoato de 2(S)-amino-4(S)-isopropil-5-(p-terc-butilfenil)-metilo en 50 ml de diclorometano se añaden gota a gota 0°C 2 ml de etildisopropilamina, y a continuación la disolución de 2,4 g de dicarbonato de di-terc-butilo en 10 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agita 16 horas a temperatura ambiente, y después se concentra por evaporación. Mediante FC (240 g de gel de sílice, agente eluyente diclorometano) se obtiene el compuesto del título: R_f (diclorometano) = 0,50.

- e) *2(S)-amino-4(S)-isopropil-5-(p-terc-butilfenil)-pentanoato de metilo*

Una disolución de 3,55 g de 2(R)-isopropil-5-(S)-[2(S)isopropil-3-(p-terc-butilfenil)-propil]-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-pirazina en 36 ml de acetonitrilo se mezcla, bajo agitación a temperatura ambiente, con 36 ml de ácido clorhídrico 1 N, y se continúa agitando 3 horas. Después se vierte la disolución de reacción sobre una mezcla de 45 ml de disolución saturada de NaHCO₃ y hielo, y la suspensión se extrae con diclorometano. Se purifica los extractos concentrados por evaporación mediante FC (700 g de gel de sílice, agente eluyente diclorometano-metanol-NH₃ = 200: 10: 1), y se obtiene el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol/amoniaco conc. = 200: 10: 1) = 0,70.

- f) *2(R)-isopropil-5(S)-[2(S)-isopropil-3-(p-terc-butilfenil)propil]-2,5-dihidro-3,6-dimetoxipirazina*

A una disolución de 2,6 ml de 2(R)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropil-pirazina en 30 ml de tetrahidrofurano se añaden gota a gota, bajo agitación a -70°C, 8,2 ml de disolución de butilitio 1,6 M en hexano, y después de otros 15 minutos de agitación, la disolución de 2,8 g de 1-bromo-2(R)-isopropil-3-

346-24
318

(p-terc-butil-fenil)-propano en 10 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se continúa agitando 2 horas a -70°C, y 3 horas a -25°C, después se deja reposar 20 horas a -10°C, y a continuación se concentra por evaporación. El residuo se mezcla con disolución saturada de cloruro amónico y agua, y se extrae con éter dietílico. Los extractos concentrados por evaporación se purifican mediante FC (200 g de gel de sílice, agente eluyente diclorometano-hexano = 1: 1). Se obtiene el compuesto del título: R_f (diclorometano-hexano = 1: 1) = 0,30.

g) 1-Bromo-2(R)-isopropil-3-(p-terc-butil-fenil)-propano

La disolución de 2,3 g de 2(R)-isopropil-3-(p-terc-butil-fenil)-propanol en 50 ml de diclorometano se mezcla, bajo agitación a 0°C, con 3,15 g de trifenilfosfina, y a continuación en porciones con 2,14 g de N-bromosuccinimida. Después se agita la mezcla de reacción 16 horas a temperatura ambiente, y entonces se concentra por evaporación. A partir del residuo se obtiene, mediante purificación con FC (100 de gel de sílice, agente eluyente diclorometano-hexano = 1: 1), el compuesto del título: R_f (hexano) = 0,49.

h) 2(R)-isopropil-3-(p-terc-butil-fenil)-propanol

La suspensión de 2,41 g de LiAlH₄ en 160 ml de tetrahidrofurano se mezcla gota a gota, bajo agitación a 0°C, con la disolución de 8,63 g de 3-[2(R)-isopropil-3-(p-terc-butil-fenil)-propionil]-4(R)-bencil-oxazolidin-2-ona en 40 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se continúa agitando 4 horas a 0°C, y después se mezcla a 0°C sucesivamente con 5 ml de acetato de etilo, 30 ml de una mezcla de tetrahidrofurano-agua = 1: 1, y después con 80 ml de ácido sulfúrico 2N. La suspensión se extrae con acetato de etilo, y los extractos concentrados por evaporación se purifican mediante FC (700 de gel de sílice, agente eluyente diclorometano). Se obtiene el compuesto del título: R_f (diclorometano) = 0,34; p.f. = 49°-51°C.

i) 3-[2(R)-isopropil-3-(p-terc-butil-fenil)-propionil]-4-(R)-bencil-oxazolidin-2-ona

La disolución de 31 ml de hexametildisilazida de litio 1 M se mezcla con 30 ml de tetrahidrofurano, y se agita a -70°C. Ahora se añade gota a gota la disolución de 3-isovaleroil-4(R)-bencil-oxazolidin-2-ona en 20 ml de tetrahidrofurano, y la mezcla de reacción se continúa agitando 1 hora a -70°C. Después se añade gota a gota la disolución de 9,6 g de bromuro de p-terc-butilbencilo en 20 ml de tetrahidrofurano, y se continúa agitando 1 hora más a -25°C, y 4 horas a 0°C. Ahora se combina la mezcla de reacción con 6 ml de disolución saturada de cloruro amónico, se libera de tetrahidrofurano mediante concentración por evaporación, y se extrae con éter dietílico. A partir del residuo de evaporación del extracto se obtiene, mediante purificación con FC (700 de gel de sílice, agente eluyente diclorometano-hexano = 1: 1), el compuesto del título: R_f (diclorometano-hexano = 1: 1) = 0,30; p.f. = 123,5°-124°C.

Ejemplo 2

(N-butil)amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-etil-8-(p-terc-butil-fenil)-octanoico-hidrocloruro

Análogamente al ejemplo 1, el compuesto del título se obtiene partiendo de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-etil-8-(p-terc-butil-fenil)-octanoico, y se purifica por medio de FC (20 g de gel de sílice, agente eluyente diclorometano-metanol = 95: 5). Compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 95: 5) = 0,09; R_t (I) = 43,31 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 405.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 1, con la modificación de que en la etapa i), en lugar de 3-isovaleroil-4(R)-bencil-oxazolidin-2-ona, se emplea la 3-butirol-4(R)-bencil-oxazolidin-2-ona.

Ejemplo 3

(N-butil)amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-metil-8-bifenil-octanoico-hidrocloruro

Análogamente al ejemplo 1, el compuesto del título se obtiene partiendo de 100 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-metil-8-bifenil-octanoico, y se purifica por medio de FC (50 g de gel de sílice, agente eluyente diclorometano-metanol = 9: 1). Esta proporciona el compuesto del título puro: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,11; R_t (I) = 29 minu-

tos; FAB-MS $(M+H)^+ = 411$.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 1, con la modificación de que en la etapa i), en lugar de 3-isovaleroil-4(R)-bencil-oxazolidin-2-ona se emplea la 3-propionil-4(R)-bencil-oxazolidin-2-ona, y en lugar de bromuro de p-terc-butil-bencilo, se emplea el bromuro de p-fenilbencilo.

Ejemplo 4

(N-butil)amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-etil-8-(4-propiloximetil-naft-2-il)-octanoico-hidrocloruro

Análogamente al ejemplo 1, el compuesto del título se obtiene partiendo de 51 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-etil-8-(4-propiloximetil-naft-2-il)-octanoico, y se purifica por medio de FC (15 g de gel de sílice, agente eluyente diclorometano-metanol = 8: 2). Compuesto del título puro: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,48; FAB-MS $(M+H)^+ = 471$.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 1, modificándose la etapa i) como sigue:

3-[2(S)-etil-3-(4-propiloximetil-naft-2-il)-propionil]-4(R)-bencil-oxazolidin-2-ona

A una disolución, agitada a -75°C , de 12 ml de hexametildisilazida de litio 1 M, se añaden gota a gota sucesivamente 30 ml de tetrahidrofurano, y la disolución de 2,97 g de 3-butirol-4(R)-bencil-oxazolidin-2-ona en 15 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita 1 hora a -75°C , después se mezcla gota a gota con la disolución de 3,52 g de 4-propoximetil-2-bromometilnaftalina en 15 ml de tetrahidrofurano, y se continúa agitando 1 hora más a -30°C , y 3 horas a 0°C . Tras la adición gota a gota de 2,7 ml de disolución saturada de cloruro amónico a 0°C , la mezcla de reacción se concentra por evaporación, y el residuo se distribuye entre éter dietílico y agua. A partir del residuo de evaporación de los extractos orgánicos se obtiene, mediante purificación con FC (1 kg de gel de sílice, agente eluyente diclorometano-hexano = 3: 1), el compuesto del título: R_f (diclorometano-hexano = 3: 1) = 0,24; FAB-MS $(M+Na)^+ = 482$.

Ejemplo 5

(N-butil)amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-hidroxi-4-terc-butil-fenil)-octanoico-hidrocloruro

Se tratan 30 mg de (N-butil)amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-hidroxi-4-terc-butil-fenil)-octanoico con 0,6 ml de ácido clorhídrico 4 N en dioxano, análogamente al ejemplo 1, y el producto se purifica con FC (15 g de gel de sílice, diclorometano-metanol = 9: 1). Se obtiene el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,17; R_t (I) = 28,54 minutos; FAB-MS $(M+H)^+ = 435$.

Los materiales de partida se obtienen como sigue:

a) (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-hidroxi-4-terc-butil-fenil)-octanoico

Se hidrogenan 860 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2-metilen-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-benciloxi-4-terc-butil-fenil)-octanoico en presencia de 860 mg de Pd/C 10 % en 30 ml de metanol, durante 3 horas a temperatura ambiente y presión normal. La mezcla de reacción se filtra y se concentra por evaporación. El residuo se purifica por medio de FC (100 g de gel de sílice, diclorometano-acetato de etilo = 9: 1), bajo separación de los diastereómeros. Se obtiene el compuesto del título: R_f (diclorometano-acetato de etilo = 8: 2) = 0,23.

La mezcla de diastereómeros no separada (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-hidroxi-4-terc-butil-fenil)-octanoico, tiene un R_f (acetato de etilo-hexano = 1: 1) de 0,38.

a) La (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-hidroxi-4-terc-butil-fenil)-octanoico se puede obtener también como sigue:

348-76
320

se hidrogenan 175 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-benciloxi-4-terc-butil-fenil)-octanoico en presencia de 12 mg de $[Ru_2Cl_4(S-Binap)_2] \cdot (NEt_3)$ en 30 ml de metanol durante 20 horas a temperatura ambiente y 30 bar. La mezcla de reacción se filtra, se concentra por evaporación, y se purifica por medio de FC (hexano-acetato de etilo = 1: 1). El compuesto del título obtenido de este modo (R_f en hexano/acetato de etilo = 1: 1) = 0,15, se desprotege mediante hidrogenación con 90 mg de Pd/C 10 % en 10 ml de metanol a temperatura ambiente y presión normal, para dar (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-hidroxi-4-terc-butil-fenil)-octanoico.

10 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 1, etapas b) a g), obteniéndose el 2(S)-isopropil-3-(3-benciloxi-4-terc-butil-fenil)-propanol empleado en la etapa g) como sigue:

h) 2(R)-isopropil-3-(3-benciloxi-4-terc-butil-fenil)-propanol

15 A una disolución de 5,65 g de 2(R)-isopropil-3-(3-hidroxi-4-terc-butil-fenil)-propanol en 100 ml de dimetilformamida se añaden, a temperatura ambiente bajo agitación, 11 g de carbonato de cesio, y gota a gota la disolución de 3,2 ml de bromuro de bencilo en 20 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se continúa agitando 16 horas a temperatura ambiente, se concentra por evaporación, y el residuo se distribuye entre éter dietílico y agua. A partir del residuo de evaporación de las fases orgánicas se obtiene, tras purificación con FC (90 de gel de sílice, diclorometano-hexano = 9: 1), el compuesto del título: R_f (diclorometano-hexano = 9: 1) = 0,44.

i) 2(R)-isopropil-3-(3-hidroxi-4-terc-butil-fenil)-propanol

25 A una disolución, agitada a 0°C, de 12,3 ml de bencilmercaptano en 100 ml de tetrahidrofurano se añaden gota a gota 49 ml de una disolución de butilitio en hexano, y después de 15 minutos de agitación ulterior a 0°C, la disolución de 12,1 g de 3-[2(R)-isopropil-3-(3-acetoxi-4-terc-butil-fenil)-propanoil]-4(R)-bencil-oxazolidin-2-ona en 100 ml de tetrahidrofurano. La disolución de reacción se continúa agitando 90 minutos a 0°C, y después se añade gota a gota a una suspensión de 4,9 g de $LiAlH_4$ en 100 ml de tetrahidrofurano a 0°C, bajo agitación. La mezcla de reacción se continúa agitando 150 minutos a 0°C, y después se combina gota a gota sucesivamente con 26,8 ml de acetato de etilo, 100 ml de tetrahidrofurano-agua = 1: 1, y 400 ml de H_2SO_4 . El tetrahidrofurano se elimina en el evaporador rotatorio, y la suspensión remanente se distribuye entre éter dietílico y agua. A partir del residuo de evaporación de las fases orgánicas se obtiene, tras purificación con FC (300 g de gel de sílice, diclorometano-acetato de etilo = 9: 1, y 200 de gel de sílice, acetato de etilohexano = 1: 2), el compuesto del título: R_f (acetato de etilo-hexano = 1: 2) = 0,43.

k) 3-[2(R)-isopropil-3-(3-acetoxi-4-terc-butil-fenil)-propanoil]-4(R)-bencil-oxazolidin-2-ona

40 Análogamente al ejemplo 1i) se obtiene el compuesto del título partiendo de bromuro de 3-acetoxi-4-terc-butil-bencilo, y mediante purificación a través de FC (gel de sílice, diclorometano-hexano = 7: 3), R_f (diclorometano-hexano = 8: 2) = 0,29.

l) Bromuro de 3-acetoxi-4-terc-butil-bencilo

45 A una disolución, agitada a 70°C, de 19 g de 3-acetoxi-4-terc-butil-tolueno en 900 ml de CCl_4 , se añaden sucesivamente 16,4 g de N-bromosuccinimida, 1 g de α, α' -azoisobutironitrilo, y 1 g de peróxido de dibenzoilo. La mezcla de reacción se agita 3 $\frac{1}{2}$ horas bajo radiación UV en reflujo, se filtra, y el filtrado se concentra por evaporación. A partir del residuo se obtiene, por medio de FC (900 g de gel de sílice, hexano-acetato de etilo = 95: 5), el compuesto del título: R_f (hexano-acetato de etilo = 95: 5) = 0,40.

Ejemplo 6

55 (N-butil)amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(2-hidroxi-4-terc-butil-fenil)-octanoico-hidrocloreuro

Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 20 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(2-hidroxi-4-terc-butil-fenil)-octanoico mediante eliminación del grupo N-terc-butiloxycarbonilo con 4 N de ácido clorhídrico en dioxano, y se purifica por medio de FC (8 g de gel de sílice, diclorometano-metanol = 9: 1). R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,50; R_u (I) 28,99 minutos; FAB-MS $(M+H)^+ = 435$.

Los materiales de partida se obtienen como sigue:

a) *(N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(2-hidroxi-4-terc-butil-fenil)octanoico*

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 5a) partiendo de N-terc-butoxicarbonil-2-metilen-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(2-benciloxi-4-terc-butil-fenil)-octanoico, y se purifica mediante FC (gel de sílice, hexano-acetato de etilo = 2: 1, acetato de etilo): R_f (hexano-acetato de etilo = 1: 1) = 0,36.

Este material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 5, obteniéndose el bromuro de 2-benciloxi-4-ter-butil-bencilo a emplear en la etapa k) como sigue:

l) *Bromuro de 2-benciloxi-4-terc-butil-bencilo*

Una disolución, agitada a temperatura ambiente, de 4 g de alcohol 2-benciloxi-4-terc-butil-bencilico en 100 ml de cloroformo, se mezcla con 2,9 ml de bromuro de trimetilsililo. Después de 1 hora de agitación ulterior, la mezcla de reacción se distribuye entre triclorometano y agua. A partir de las fases orgánicas se obtiene, tras secado con Na_2SO_4 y concentración por evaporación, el compuesto del título: R_f (diclorometano-hexano = 8: 2) = 0,95.

m) *Alcohol 2-benciloxi-4-terc-butil-bencilico*

A una suspensión, agitada a temperatura ambiente, de 0,47 g de LiAlH_4 en 40 ml de tetrahidrofurano, se añade gota a gota lentamente la disolución de 6,44 g de 2-benciloxi-4-terc-butil-benzoato de bencilo en 10 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se continúa agitando 4 horas a temperatura ambiente, y después se mezcla gota a gota sucesivamente con 0,96 ml de acetato de etilo, 6,4 ml de tetrahidrofurano-agua = 1: 1, y 9,6 ml de H_2SO_4 2N. La suspensión se distribuye entre acetato de etilo y agua/disolución saturada de cloruro sódico, y el residuo de evaporación de las fases orgánicas se purifica por medio de FC (150 g de gel de sílice, diclorometano-hexano = 6: 4). Compuesto del título: R_f (diclorometano-hexano = 8: 2) = 0,24.

n) *2-Benciloxi-4-terc-butil-benzoato de bencilo*

Una mezcla de 5 g de ácido 2-hidroxi-4-terc-butil-benzoico, 9,1 ml de bromuro de bencilo, 17 g de carbonato de cesio, 0,3 g de yoduro sódico, y 500 ml de acetona, se agita 20 horas a reflujo, después se filtra, y el filtrado se concentra por evaporación. El residuo de evaporación se distribuye entre éter dietílico y agua, y el residuo de evaporación de las fases orgánicas se purifica por medio de FC (1000 g de gel de sílice, diclorometano-hexano = 1: 1). Compuesto del título: R_f (diclorometano-hexano = 1: 1) = 0,47.

Ejemplo 7

(N-butil)amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-etoxicarbonilmetoxi-4-terc-butil-fenil)-octanoico-hidrocloreuro

Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 62 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-etoxicarbonilmetoxi-4-terc-butil-fenil)-octanoico, y se purifica por medio de FC (20 g de gel de sílice, diclorometano-metanol = 9: 1). Esto proporciona el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,33; R_t (I) 34,5 y 34,8 minutos; FAB-MS $(M+H)^+ = 521$.

Los materiales de partida se obtienen como sigue:

a) *(N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-etoxicarbonilmetoxi-4-terc-butil-fenil)-octanoico*

Una mezcla de 52 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-hidroxi-4-terc-butilfenil)-octanoico (ejemplo 5a), 47,5 mg de carbonato de cesio, 0,012 ml de yodoacetato de etilo, y 5 ml de acetona, se agita 3 horas a reflujo, y después se concentra por evaporación. El residuo se distribuye entre éter dietílico y agua. El residuo de evaporación de las fases orgánicas desecadas y purificadas proporciona el compuesto del título como producto crudo: R_f

320-78
322

ES 2 137 478 T3

(diclorometano-éter dietílico = 8: 2) = 0,28.

Ejemplo 8

5 *(N-butil)amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-aliloxi-4-terc-butil-fenil)-octanoico-hidrocloruro*

Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 45 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-aliloxi-4-terc-butil-fenil)-octanoico, y se purifica por medio de FC (20 g de gel de sílice, diclorometano-metanol = 9: 1). Esto proporciona el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,20; FAB-MS $(M+H)^+ = 475$.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 7a), bajo empleo de yoduro de alilo.

Ejemplo 9

15 *(N-butil)amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-metoxicarbonilaliloxi-4-terc-butil-fenil)-octanoico-hidrocloruro*

20 Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 100 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-metoxicarbonilaliloxi-4-terc-butil-fenil)-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título como mezcla de diastereómeros: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,36; R_t (I) 25,32 y 25,8 minutos; FAB-MS $(M+H)^+ = 533$.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 7a), bajo empleo de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-hidroxi-4-terc-butil-fenil)-octanoico, y de 4-bromo-2-butenato de metilo.

Ejemplo 10

30 *(N-butil)amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-metoxicarbonilmetoxi-4-terc-butil-fenil)-octanoico-hidrocloruro*

35 Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 91 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-metoxicarbonilmetoxi-4-terc-butil-fenil)-octanoico, y se purifica mediante FC (15 g de gel de sílice, acetato de etilo-metanol = 8: 2). Esto proporciona el compuesto del título como mezcla de diastereómeros: R_f (acetato de etilo-metanol = 8: 2) = 0,45; R_t (I) = 32,5 y 33,0 minutos; FAB-MS $(M+H)^+ = 507$.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 7a), bajo empleo de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-hidroxi-4-terc-butil-fenil)-octanoico, y de bromoacetato de metilo.

Ejemplo 11

45 *(N-butil)amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-carbamoil-metoxi-4-terc-butil-fenil)-octanoico-hidrocloruro*

50 Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 59 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-carboxamidometoxi-4-terc-butil-fenil)-octanoico, y se purifica mediante FC (20 g de gel de sílice, diclorometano-metanol = 140: 10: 1). Esto proporciona el compuesto del título como mezcla de diastereómeros: R_f (diclorometano-metanol/amoniaco concentrado = 140: 10: 1) = 0,23 y 0,32; R_t (I) = 25,08 y 25,59 minutos; FAB-MS $(M+H)^+ = 492$.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 7a), bajo empleo de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-hidroxi-4-terc-butil-fenil)-octanoico, y de acetamida de yodo.

32127
323

Ejemplo 12

(N-butil)amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(pirid-2-ilmetoxi)-4-terc-butil-fenil]-octanoico-hidrocloruro

5 Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 40 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(pirid-2-ilmetoxi)-4-terc-butil-fenil]-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título como mezcla de diastereómeros: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,32; R_t (I) = 24,52 y 25,19 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 526.

10 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 7a), bajo empleo de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-hidroxi-4-terc-butilfenil)-octanoico, y de cloruro de 2-picolilo-hidrocloruro.

15 Ejemplo 13

(N-butil)amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(pirid-4-ilmetoxi)-4-terc-butil-fenil]-octanoico-hidrocloruro

20 Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 46 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(pirid-4-ilmetoxi)-4-terc-butil-fenil]-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título como mezcla de diastereómeros: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,17; R_t (I) = 20,27 y 20,62 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 526.

25 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 7a), bajo empleo de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-hidroxi-4-terc-butilfenil)-octanoico, y de cloruro de 4-picolilo-hidrocloruro.

30 Ejemplo 14

(N-butil)amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(N-óxido-pirid-2-ilmetoxi)-4-terc-butil-fenil]-octanoico-hidrocloruro

35 Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 35 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(N-óxido-pirid-2-ilmetoxi)-4-terc-butil-fenil]-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título como mezcla de diastereómeros: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,14; R_t (I) = 31,06 y 31,6 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 542.

40 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 7a), bajo empleo de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-hidroxi-4-terc-butilfenil)-octanoico, y de N-óxido de cloruro de 2-picolilo.

45 Ejemplo 15

(N-butil)amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(2-etoxycarbonilaliloxi)-4-terc-butil-fenil]-octanoico-hidrocloruro

50 Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 30 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(2-etoxycarbonilaliloxi)-4-terc-butil-fenil]-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título como mezcla de diastereómeros: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,28; R_t (I) = 39,3 y 39,8 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 547.

55 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 7a), bajo empleo de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-hidroxi-4-terc-butilfenil)-octanoico, y de bromometilacrilato de etilo.

Ejemplo 16

(N-butil)amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(2-etoxicarbonilpropilo)-4-terc-butil-fenil]-octanoico-hidrocloruro

5 Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 9 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(2-etoxicarbonilpropilo)-4-terc-butil-fenil]-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título como mezcla de diastereómeros: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,25; R_t (I) = 38,5; 39,0; 39,6 y 40,2 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 549.

10 El material de partida se obtiene mediante hidrogenación de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(2-etoxicarbonilalilo)-4-terc-butil-fenil]-octanoico (ejemplo 15) con Ni-Raney en etanol a temperatura ambiente, y 2 bar de H₂: R_f (acetato de etilo-hexano = 1: 2) = 0,16.

Ejemplo 17

20 (N-butil)amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(metiltio-metoxi)-4-terc-butil-fenil]-octanoico-hidrocloruro

Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 10 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(metiltio-metoxi)-4-terc-butil-fenil]-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título como mezcla de diastereómeros: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,2; R_t (I) = 29,32 y 29,56 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 495.

El material de partida se obtiene como sigue:

30 a) (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(metiltio-metoxi)-4-terc-butil-fenil]-octanoico

A una suspensión, agitada a temperatura ambiente, de 7,6 mg de dispersión de NaH al 65 % en 3 ml de dimetilformamida, se añade gota a gota la disolución de 100 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(hidroxi-4-terc-butil-fenil)-octanoico (ejemplo 5a) en 5 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se continúa agitando 30 minutos a temperatura ambiente, después se mezcla con la disolución de 0,017 ml de sulfuro de clorodimetilo en 2 ml de dimetilformamida, se continúa agitando 24 horas más, y después se concentra por evaporación. El residuo se distribuye entre éter y agua. A partir del residuo de evaporación de las fases orgánicas se obtiene, con FC (12 g de gel de sílice, diclorometano-éter dietílico = 2: 1), el compuesto del título: R_f (diclorometano-éter dietílico = 2: 1) = 0,33.

Ejemplo 18

45 (N-butil)amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(metilsulfonilmetoxi)-4-terc-butil-fenil]-octanoico-hidrocloruro

Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 15 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(metilsulfonilmetoxi)-4-terc-butil-fenil]-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título como mezcla de diastereómeros: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,75; R_t (I) = 28,3 y 28,76 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 527.

El material de partida se obtiene como sigue:

55 a) (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(metilsulfonilmetoxi)-4-terc-butil-fenil]-octanoico

Una disolución de 74 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(metiltio-metoxi)-4-terc-butil-fenil]-octanoico en 0,5 ml de metanol se mezcla gota a gota, a 0°C bajo agitación, con la disolución de 115 mg de sal triple de monopersulfato potásico en 0,5 ml de agua, y se continúa agitando 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se distribuye entre diclorometano y agua. A partir del residuo de evaporación de las fases orgánicas se obtiene, mediante FC (11 g de gel de sílice, acetato de etilo-hexano = 1: 1), el compuesto del título: R_f

(acetato de etilo-hexano = 1: 1) = 0,26; FAB-MS (M+II)⁺ = 627.

Ejemplo 19

- 5 (N-butil)amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(carboxi-metoxi)-4-terc-butil-fenil]-octanoico-hidrocloruro

10 Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 28 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(carboxi-metoxi)-4-terc-butil-fenil]-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título como mezcla de diastereómeros: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,26; R_t (I) = 26,1 y 28,0 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 493.

15 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 7a), bajo empleo de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-hidroxi-4-terc-butilfenil)-octanoico, y de bromoacetato de bencilo, con subsiguiente eliminación hidrolítica (Pd/C-etanol) del grupo bencilo.

Ejemplo 20

- 20 (N-butil)amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(3,3-dimetil-2-oxobutilo)-4-terc-butil-fenil]-octanoico-hidrocloruro

25 Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 42 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(3,3-dimetil-2-oxo-butilo)-4-terc-butil-fenil]-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título como mezcla de diastereómeros: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,3; R_t (I) = 37,3 y 37,8 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 533.

30 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 7a), bajo empleo de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-hidroxi-4-terc-butilfenil)-octanoico, y de 1-bromopinacolina.

Ejemplo 21

- 35 (N-butil)amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(2-nitrobenciloxi)-4-terc-butil-fenil]-octanoico-hidrocloruro

40 Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 53 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(2-nitrobenciloxi)-4-terc-butil-fenil]-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título como mezcla de diastereómeros: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,35; R_t (I) = 52,0 y 52,4 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 570.

45 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 7a), bajo empleo de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-hidroxi-4-terc-butilfenil)-octanoico, y de cloruro de 2-nitrobencilo.

Ejemplo 22

- 50 (N-butil)amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(2-aminobenciloxi)-4-terc-butil-fenil]-octanoico-hidrocloruro

55 El compuesto del título se obtiene partiendo de 35 mg de (N-butil)amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(2-nitrobenciloxi)-4-terc-butil-fenil]-octanoico, mediante hidrogenación con Pt/C en tetrahidrofurano a temperatura ambiente y presión normal, y se purifica mediante FC (10 g de gel de sílice, diclorometano-metanol = 9: 1). Esto proporciona el compuesto del título como mezcla de diastereómeros: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,27; R_t (I) = 30,5 y 31,3 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 539.

324
326

Ejemplo 23

(N-butil)amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(3-cloro-2-(R,S)-hidroxipropilo)-4-terc-butilfenil]-octanoico-hidrocloruro

5 Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 31 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(2,3-epoxipropilo)-4-terc-butil-fenil]-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título como mezcla de diastereómeros: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,18; R_t (I) = 31,9 y 32,3 minutos; FAB-MS
10 (M+H)⁺ = 527.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 7a), bajo empleo de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-hidroxi-4-terc-butilfenil)-octanoico, y de 1-epibromhidrina.

15 Ejemplo 24

(N-butil)amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(3-metiltio-2-(S,R)-hidroxipropilo)-4-terc-butilfenil]-octanoico-hidrocloruro

20 Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 15 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(3-metiltio-2-(S,R)-hidroxipropilo)-4-terc-butil-fenil]-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título como mezcla de diastereómeros: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,32; R_t (I) = 32,6 y 32,9 minutos; FAB-MS
25 (M+H)⁺ = 539.

El material de partida se obtiene como sigue:

30 a) (N-butil)amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(3-metiltio-2-(S,R)-hidroxipropilo)-4-terc-butilfenil]-octanoico

Una disolución de 150 mg de (N-butil)amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(2,3-epoxipropilo)-4-terc-butilfenil]-octanoico en 10 ml de metanol, se mezcla con 18 mg de metanotiolato sódico, y se mantiene 7 horas a reflujo. La mezcla de reacción se concentra por evaporación, y el residuo se distribuye entre diclorometano y agua. A partir del residuo de evaporación de las
35 fases orgánicas se obtiene, tras purificación con FC (20 g de gel de sílice, diclorometano-éter dietílico = 1: 1), el compuesto del título: R_f (diclorometano-éter dietílico = 1: 1) = 0,33; FAB-MS (M+H)⁺ = 639.

Ejemplo 25

40 (N-butil)amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(3-metilsulfonil-2-(S,R)-hidroxipropilo)-4-terc-butilfenil]-octanoico-hidrocloruro

45 Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 14 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(3-metilsulfonil-2-(S,R)-hidroxipropilo)-4-terc-butil-fenil]-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título como mezcla de diastereómeros: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,16; R_t (I) = 26,3 y 26,8 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 571.

50 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 7a), bajo empleo de 62 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(3-metiltio-2-(S,R)-hidroxipropilo)-4-terc-butilfenil]-octanoico: R_f (acetato de etilo) = 0,60; FAB-MS (M+H)⁺ = 671.

55 Ejemplo 26

(N-3-morfolino-propil)amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(metilsulfonilmetoxi)-4-terc-butilfenil]-octanoico-hidrocloruro

60 Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 18 mg de (N-3-morfolinopropil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-metilsulfonil)-4-terc-butil-fenil]-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título como mezcla de

328
327

diastereómeros: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,16; R_t (I) = 17,61 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 598.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 17a) y 18a), bajo empleo de (N-3-morfolino-propil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-hidroxi-4-terc-butilfenil)-octanoico, y de sulfuro de clorodimetilo.

La (N-3-morfolinopropil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-hidroxi-4-terc-butil-fenil)-octanoico se obtiene análogamente al ejemplo 1), empleándose en la etapa 1b), en lugar de butilamida de ácido metacrílico, la (N-3-morfolino-propil)amida de ácido metacrílico.

Ejemplo 27

15 *(N-butil)amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-metoxicarbonil-metoxifenil)-octanoico-hidrocloreuro*

Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 12 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-metoxicarbonil-metoxifenil)-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,18; R_t (I) = 21,74 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 451.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 7a), bajo empleo de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-hidroxifenil)-octanoico, y de bromoacetato de metilo.

La (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-hidroxifenil)-octanoico, empleada como material de partida, se obtiene análogamente al ejemplo 5a)-5l), empleándose en la etapa k), en lugar de bromuro de 3-acetoxi-4-terc-butilbencilo, el bromuro de 3-benciloxi-bencilo, mediante lo cual se obtiene directamente en la etapa i) el 2(R)-isopropil-3(3-benciloxifenil)propanol, R_f (diclorometano-hexano = 1: 1) = 0,19.

Ejemplo 28

35 *(N-butil)amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(metoxicarbonilmetoxi)-4-metoxifenil]-octanoico-hidrocloreuro*

Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 15 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(metoxicarbonilmetoxi)-4-metoxifenil]-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,16; R_t (I) = 19,33 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 481.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 7a), bajo empleo de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-octanoico, y de bromoacetato de metilo.

La (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-octanoico, empleada a tal efecto como material de partida, se obtiene como sigue:

50 a1) *(N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-benciloxi-4-metoxifenil)-octanoico*

Se hidrogenan 3,5 g de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2-metilen-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-benciloxi-4-metoxifenil)-octanoico en 30 ml de metanol absoluto, en presencia de 20 mg de [Ru₂Cl₄((S)-Binap)₂].NEt₃, a temperatura ambiente y 25 bar durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtra, y el filtrado se concentra por evaporación. El residuo se purifica mediante FC (200 g de gel de sílice, hexano-acetato de etilo = 1: 1). Compuesto del título: R_f (hexano/acetato de etilo = 1: 1) = 0,16, FAB-MS (M+H)⁺ = 599.

60

326
328

a2) *(N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-octanoico*

Se hidrogenan 4,7 g de *(N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-benciloxi-4-metoxifenil)-octanoico* en 60 ml de metanol, en presencia de 2,35 g de Pd/C 10 % a temperatura ambiente y presión normal, durante 1 hora. Mediante filtración de la mezcla de reacción, y concentración por evaporación del filtrado en alto vacío, se obtiene el compuesto del título: R_f (hexano-acetato de etilo = 1: 1) = 0,15, FAB-MS $(M+H)^+ = 509$.

La *(N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2-metilen-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-benciloxi-4-metoxifenil)-octanoico*, empleada como material de partida, se obtiene análogamente al ejemplo 1b) a i), empleándose en la etapa i), en lugar de bromuro de p-butilbencilo, el bromuro de 3-benciloxi-4-metoxibencilo.

Ejemplo 29

(N-butil)amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(N-metil-carbamoylmetoxi)-4-metoxifenil]-octanoico-hidrocloreuro

Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 18 mg de *(N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(N-metil-carbamoylmetoxi)-4-metoxifenil]-octanoico*. Esto proporciona el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,21; R_t (I) = 15,54 minutos; FAB-MS $(M+H)^+ = 480$.

El material de partida se obtiene como sigue:

una mezcla de 29 mg de *(N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(metoxycarbonilmetoxi)-4-metoxifenil]-octanoico* (ejemplo 32), 6 ml de dimetilformamida, y 1 ml de metilamina, se deja reposar 60 horas en tubo de bomba a temperatura ambiente. Mediante concentración por evaporación y FC (5 g de gel de sílice, diclorometano-metanol = 9: 1) del residuo, se obtiene el compuesto del título: R_f (hexano/acetato de etilo = 9: 1) = 0,55.

Ejemplo 30

(N-butil)amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(3-metilsulfonil-propilo-xi)-4-metoxifenil]-octanoico-hidrocloreuro

Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 30 mg de *(N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(3-metilsulfonil-propilo-xi)-4-metoxifenil]-octanoico*. Esto proporciona el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,29; R_t (I) = 17,83 minutos; FAB-MS $(M+H)^+ = 529$.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 17a) y 18a), bajo empleo de *(N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-octanoico*, y de yoduro de 3-metiltiopropilo, con subsiguiente oxidación para dar sulfona.

Ejemplo 31

(N-butil)amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(metilsulfonil-metoxi)-4-metoxifenil]-octanoico-hidrocloreuro

Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 100 mg de *(N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(metilsulfonil-metoxi)-4-metoxifenil]-octanoico*. Esto proporciona el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,5; R_t (I) = 18,0 minutos; FAB-MS $(M+H)^+ = 501$.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 17a) y 18a), bajo empleo de *(N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-octanoico*, y de sulfuro de clorodimetilo, con subsiguiente oxidación para dar sulfona.

Ejemplo 32

(N-butil)amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(3-metoxi-propiloxi)-4-metoxifenil]-octanoico-hidrocloreto

5 Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 27 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(3-metoxi-propiloxi)-4-metoxifenil]-octanoico, y se purifica mediante FC (2 g de gel de sílice, diclorometano-metanol = 95,5). Esto proporciona el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,15; R_t (I) = 21,9 minutos; FAB-MS $(M+H)^+ = 481$.

10 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 17a), bajo empleo de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-octanoico, y de yoduro de 3-metoxipropilo.

15 Ejemplo 33

(N-butil)amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(2-metoxi-etoxi)-4-metoxifenil]-octanoico-hidrocloreto

20 Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 68 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(2-metoxi-etoxi)-4-metoxifenil]-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,32; R_t (I) = 19,84 minutos; FAB-MS $(M+H)^+ = 467$.

25 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 17a), bajo empleo de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-octanoico, y de yoduro de 2-metoxietilo.

Ejemplo 34

30 *(N-butil)amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(3-hidroxi-propiloxi)-4-metoxifenil]-octanoico-hidrocloreto*

35 Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 93 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(3-hidroxi-propiloxi)-4-metoxifenil]-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,24; R_t (I) = 16,13 minutos; FAB-MS $(M+H)^+ = 467$.

40 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 17a), bajo empleo de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-octanoico, y de 3-yodopropanol.

Ejemplo 35

45 *(N-butil)amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(carbamoilmetoxi)-4-metoxifenil]-octanoico-hidrocloreto*

50 Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 39 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(carbamoilmetoxi)-4-metoxifenil]-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,38; R_t (I) = 13,86 minutos; FAB-MS $(M+H)^+ = 466$.

55 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 7a), bajo empleo de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-octanoico, y de yodoacetamida.

Ejemplo 36

(N-butil)amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-cianometoxi-4-metoxifenil)-octanoico

60 Una disolución de 35 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-cianometoxi-4-metoxifenil)-octanoico en 1 ml de diclorometano se mezcla,

328
330

a 0°C bajo agitación, con 1,5 ml de una mezcla de ácido trifluoroacético-diclorometano = 1: 3, se continúa agitando 3 horas a 0°C, y después se concentra por evaporación. El residuo se purifica mediante FC (5 g de gel de sílice, diclorometano-metanol = 9: 1). Esto proporciona el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,19; R_t (I) = 19,59 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 448.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 7a), bajo empleo de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-octanoico, y de yodoacetnitrilo.

10 Ejemplo 37

(N-butil)amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(4-metoxi-butoxi)-4-metoxifenil]-octanoico-hidrocloruro

15 Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 24 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(4-metoxi-butoxi)-4-metoxifenil]-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,29; R_t (I) = 22,51 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 495.

20 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 17a), bajo empleo de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-octanoico, y de yoduro de 4-metoxi-propilo.

Ejemplo 38

25 *(N-butil)amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(2-etoxi-etoxi)-4-metoxifenil]-octanoico-hidrocloruro*

30 Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 24 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(2-etoxi-etoxi)-4-metoxifenil]-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,26; R_t (I) = 21,32 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 481.

35 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 17a), bajo empleo de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-octanoico, y de éter 2-yododietílico.

Ejemplo 39

40 *(N-butil)amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-[2-(2-metoxi-etoxi)etoxi]-4-metoxifenil]-octanoico-hidrocloruro*

45 Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 27 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-[2-(2-metoxi-etoxi)etoxi]-4-metoxifenil]-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 1: 1) = 0,19; R_t (I) = 18,93 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 511.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 17a), bajo empleo de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-octanoico, y de 1-yodo-2-(2-metoxi-etoxi)-etano.

50 Ejemplo 40

(N-butil)amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-pentoxi-4-metoxifenil)-octanoico-hidrocloruro

55 Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 53 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-pentoxi-4-metoxifenil)-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,25; R_t (I) = 32,01 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 479.

60 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 17a), bajo empleo de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-octanoico, y de yodopentano.

329
331

Ejemplo 41

(N-butil)amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-benciloxi-4-metoxifenil)-octanoico-hidrocloruro

Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 100 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-benciloxi-4-metoxifenil)-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,31; R_t (I) = 44,21 minutos; FAB-MS $(M+H)^+ = 499$.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 17a), bajo empleo de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-octanoico, y de bromuro de bencilo.

Ejemplo 42

(N-butil)amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[(3-(3-etoxi-propiloxi)-4-metoxifenil)-octanoico-hidrocloruro

Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 113 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(3-etoxipropiloxi)-4-metoxifenil]-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,30; R_t (I) = 23,11 minutos; FAB-MS $(M+H)^+ = 495$.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 7a), bajo empleo de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-octanoico, y de 1-etoxi-3-yodopropano.

Ejemplo 43

(N-butil)amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(pirid-4-ilmetoxi)-4-metoxifenil]-octanoico-hidrocloruro

Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 71 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(pirid-4-il-metoxi)-4-metoxifenil]-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,19; R_t (I) = 32,95 minutos; FAB-MS $(M+H)^+ = 500$.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 7a), bajo empleo de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-octanoico, y de cloruro de 4-picolilo.

Ejemplo 44

(N-butil)amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(2-etoxicarbonilmetoxi-4-terc-butil-fenil)-octanoico-hidrocloruro

Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 67 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(2-etoxicarbonilmetoxi-4-terc-butil-fenil)-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,19; R_t (I) = 35,7 y 36,5 minutos; FAB-MS $(M+H)^+ = 521$.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 7a), bajo empleo de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(2-hidroxi-4-terc-butil-fenil)-octanoico, y de yodoacetato de etilo.

Ejemplo 45

(N-butil)amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(2-etoxicarbonil-4-terc-butil-fenil)-octanoico-hidrocloruro

Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 80 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(2-etoxicar-

320 88
332

bonilmetoxi-4-terc-butil-fenil)-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,21; R_t (I) = 27,8 y 28,39 minutos; FAB-MS $(M+H)^+ = 492$.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 7a), bajo empleo de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(2-hidroxi-4-terc-butil-fenil)-octanoico, y de yodoacetamida.

Ejemplo 46

10 *(N-butil)amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(3-metoxi-propiloxi)-4,5-etilendioxi-fenil]-octanoico-hidrocioruro*

Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 34 mg de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(3-metoxipropiloxi)-4,5-etilendioxi-fenil]-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,16; R_t (I) = 21,83 minutos; FAB-MS $(M+H)^+ = 509$.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 17a), bajo empleo de (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-hidroxi-4,5-etilendioxi-fenil)-octanoico, y de yoduro de 3-metoxi-propilo.

La (N-butil)amida de ácido N-terc-butoxicarbonil-2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-hidroxi-4,5-etilendioxi-fenil)-octanoico se obtiene análogamente al ejemplo 28, empleándose en la etapa i), en lugar de bromuro de 3-benciloxi-4-metoxi-bencilo, el bromuro de 3-benciloxi-4,5-etilendioxi-bencilo. Este se obtiene como sigue:

a) 5-hidroxi-1,4-benzodioxan-7-carboxilato de etilo

A una disolución, agitada a 100°C, de galato de etilo y 6,5 g de carbonato de cesio en 80 ml de dimetilformamida se añade gota a gota, en el intervalo de 2 horas respectivamente, cuatro veces la disolución de 0,2 ml de 1,2-dibromoetano en 4 ml de dimetilformamida. Después de 2 horas más de agitación a 100°C, la mezcla de reacción se concentra por evaporación, y el residuo se distribuye entre éter dietílico y agua. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato sódico, y se concentran por evaporación. A partir del residuo se obtiene, mediante FC (50 g de gel de sílice, cloruro de metileno-metanol = 8: 2) el compuesto del título: R_f (cloruro de metileno-metanol = 8: 2) = 0,39.

b) 5-Benciloxi-1,4-benzodioxan-7-carboxilato de etilo

La mezcla de reacción a partir de 900 ml de acetona, 14,7 g de hidroxi-1,4-benzodioxan-7-carboxilato de etilo, 37,9 g de carbonato de cesio, 11 ml de yoduro de bencilo, y 7,7 g de yoduro sódico, se mantiene 3 horas a reflujo, y a concentración se concentra por evaporación. El residuo se distribuye entre éter dietílico y agua. Las fases orgánicas se secan a sobre sulfato sódico, y se concentran por evaporación. A partir del residuo se obtiene, mediante FC (900 g de gel de sílice, hexano-acetato de etilo = 1: 1) el compuesto del título: R_f (hexano-acetato de etilo = 2: 1) = 0,36.

c) 5-Benciloxi-7-hidroxi-1,4-benzodioxano

A una disolución de 110 mg de hidruro de litio y aluminio en 10 ml de tetrahidrofurano se añade gota a gota, a temperatura ambiente, la disolución de 1,28 g de 5-benciloxi-1,4-benzodioxan-7-carboxilato de etilo en 5 ml de tetrahidrofurano, y se continúa agitando 30 minutos a temperatura ambiente. Después se añaden gota a gota sucesivamente 0,22 ml de acetato de etilo, 1,5 ml de una mezcla (agua-tetrahidrofurano = 1: 1), y finalmente 2,25 ml de ácido sulfúrico 2 N. La mezcla de reacción se distribuye entre éter dietílico y agua. Las fases orgánicas se secan a sobre sulfato sódico, y se concentran por evaporación. A partir del residuo se obtiene, mediante FC (240 g de gel de sílice, acetato de etilo-hexano = 1: 2) el compuesto del título: R_f (acetato de etilo-hexano = 1: 2) = 0,18.

d) Bromuro de 3-benciloxi-4,5-etilendioxi-bencilo

Una disolución de 0,1 g de 5-benciloxi-7-hidroxi-1,4-benzodioxano en 5 ml de cloroformo se mezcla con 0,07 ml de bromuro de trimetilsililo, se continúa agitando 15 minutos a temperatura ambiente, y se concentra por evaporación en el evaporador rotatorio. El residuo se disuelve inmediatamente en poco acetato de etilo, se mezcla con el mismo volumen de hexano, y se filtra a través de 15 g de gel de sílice,

331 89
333

ES 2 137 478 T3

eluyéndose posteriormente con una mezcla (hexano-acetato de etilo = 4: 1). Mediante concentración por evaporación de los eluatos se obtiene el compuesto del título: R_f (hexano-acetato de etilo = 3: 1) = 0,48.

Ejemplo 47

5

De modo análogo al descrito en los ejemplos 1 a 46, o 62 a 180, se puede obtener además [N-(2-carbamoil-2,2-dimetil-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-(3-hidroxipropiloxi)-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro.

10 Ejemplo 48

De modo análogo al descrito en los ejemplos 1 a 46, o 62 a 180, se puede obtener además [N-(2-carbamoil-2,2-dimetil-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-isopropil-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro.

15

Ejemplo 49

De modo análogo al descrito en los ejemplos 1 a 46, o 62 a 180, se puede obtener además [N-(2-carbamoil-2,2-dimetil-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-terc-butil-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro.

20

Ejemplo 50

De modo análogo al descrito en los ejemplos 1 a 46, o 62 a 180, se puede obtener además (N-2-morfolinoetil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-(3-metilsulfonyl-propiloxi)-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro.

25

Ejemplo 51

De modo análogo al descrito en los ejemplos 1 a 46, o 62 a 180, se puede obtener además [N-(2-carbamoil-2,2-dimetil-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-(3-metilsulfonyl-propiloxi)-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro.

30

Ejemplo 52

De modo análogo al descrito en los ejemplos 1 a 46, o 62 a 180, se puede obtener además (N-2-morfolinoetil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[3,4-di-(3-hidroxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro.

35

40 Ejemplo 53

De modo análogo al descrito en los ejemplos 1 a 46, o 62 a 180, se puede obtener además [N-(2-carbamoil-2,2-dimetil-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[3,4-di-(3-hidroxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro.

45

Ejemplo 54

De modo análogo al descrito en los ejemplos 1 a 46, o 62 a 180, se puede obtener además (N-2-morfolinoetil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-(3-N-metilcarbamoilpropil)-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro.

50

Ejemplo 55

De modo análogo al descrito en los ejemplos 1 a 46, o 62 a 180, se puede obtener además [N-(2-carbamoil-2,2-dimetil-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-(2-morfolinoetoxi)-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro.

55

Ejemplo 56

De modo análogo al descrito en los ejemplos 1 a 46, o 62 a 180, se puede obtener además (N-2-morfolinoetil)amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[3-(3-metoxi-propiloxi)-4,5-etilendioxi-fenil]-octanoico-hidrocloruro.

60

Ejemplo 57

De modo análogo al descrito en los ejemplos 1 a 46, o 62 a 180, se puede obtener además [N-(2-carbamoyl-2,2-dimetil-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[3-(3-metoxi-propiloxi)-4,5-etilendioxi-fenil]-octanoico-hidrocloreuro.

Ejemplo 58

De modo análogo al descrito en los ejemplos 1 a 46, o 62 a 180, se puede obtener además (N-2-morfolinoetil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[3-(3-metoxi-propiloxi)-4,5-metilendioxi-fenil]-octanoico-dihidrocloreuro.

Ejemplo 59

De modo análogo al descrito en los ejemplos 1 a 46, o 62 a 180, se puede obtener además [N-(2-carbamoyl-2,2-dimetil-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[3-(3-metoxi-propiloxi)-4,5-metilendioxi-fenil]-octanoico-hidrocloreuro.

Ejemplo 60

De modo análogo al descrito en los ejemplos 1 a 46, o 62 a 180, se puede obtener además [N-(2-carbamoyl-2,2-etilen-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro.

Ejemplo 61

De modo análogo al descrito en los ejemplos 1 a 46, o 62 a 180, se puede obtener además [N-(3(S)-2-oxo-pirrolidin-3-il-metil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro.

Ejemplo 62

(N-butyl)amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(4-metoxi-but-2-enoxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro

Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 66 mg de (N-butyl)amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[metoxi-3-(4-metoxi-but-2-enoxi)-fenil]-octanoico, y se purifica mediante FC (30 g de gel de sílice, diclorometano-metanol = 9: 1). Esto proporciona el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,26; HPLC R_t (I) = 40,4 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 493.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 17a), bajo empleo de (N-butyl)amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-octanoico (ejemplo 28), y de yoduro de 4-metoxi-but-2-enilo.

Ejemplo 63

(N-butyl)amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-hidroxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro

Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 20 mg de (N-butyl)amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-hidroxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,05; HPLC R_t (I) = 36,22 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 467.

El material de partida se obtiene como sigue:

a) (N-butyl)amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-hidroxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico

Se hidrogenan 1,34 g de (N-butyl)amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-iso-

propil-2(R)-metil-8-[4-benciloxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico en presencia de 400 mg de Pd/C 5% en metanol, durante 10 minutos a temperatura ambiente y presión normal. La mezcla de reacción se filtra y se concentra por evaporación. El residuo se purifica por medio de FC (50 g de gel de sílice, hexano-acetato de etilo = 1: 1). Se obtiene el compuesto del título: R_f (hexano-acetato de etilo = 1: 1) = 0,16, HPLC R_t (I) = 17,42 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 567.

La (N-butil)amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-benciloxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico, empleada como material de partida, se obtiene análogamente al ejemplo 28a1) y al ejemplo 1b) a 1g), empleándose en la etapa g), en lugar de 2(S)-isopropil-3-(p-terc-butil-fenil)-propanol, el 2(S)-isopropil-3-[4-benciloxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propanol. Este se obtiene análogamente al ejemplo 124i) a m), empleándose en la etapa m), en lugar de alcohol 4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-bencilico, el alcohol 4-benciloxi-3-(3-metoxipropiloxi)-bencilico.

Este se obtienen como sigue:

b) 4-benciloxi-3-(3-metoxipropiloxi)-benzaldehído

A una suspensión de 5,54 g de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral) en 150 ml de dimetilformamida absoluta se añade gota a gota la disolución de 28,8 g de 4-benciloxi-3-hidroxi-benzaldehído en 100 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, después de 30 minutos se combina con la disolución a partir de 29 g de 3-metoxibromopropano en 120 ml de dimetilformamida, se agita 4 horas más a temperatura ambiente, y después se concentra por evaporación bajo presión reducida. El residuo se distribuye entre éter dietílico y agua. A partir de las fases orgánicas reunidas se obtiene, tras secado sobre sulfato sódico, concentración por evaporación, y purificación del residuo mediante FC (100 g de gel de sílice, diclorometano), el compuesto del título, que cristaliza espontáneamente: R_f (diclorometano-éter dietílico) = 0,44.

c) Alcohol 4-benciloxi-3-(3-metoxipropiloxi)-bencilico

A una suspensión, agitada a 0°C, de 11,74 g de boranato sódico en 530 ml de una mezcla de etanol-agua = 8: 2, se añade gota a gota la disolución de 31 g de 4-benciloxi-3-(metoxipropiloxi)-benzaldehído en 530 ml de etanol-agua = 8: 2. La mezcla de reacción se agita 1 hora a 0°C, y después se concentra por evaporación. El residuo se distribuye entre éter dietílico y agua. A partir de las fases orgánicas reunidas se obtiene, tras secado sobre sulfato sódico, concentración por evaporación, y purificación del residuo mediante FC (100 g de gel de sílice, diclorometano/éter dietílico = 1: 1), el compuesto del título: R_f (diclorometano-éter dietílico = 1: 1) = 0,43.

Ejemplo 64

(N-butil)amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-benciloxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro

Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 60 mg de (N-butil)amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-benciloxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 95: 5) = 0,08; HPLC R_t (I) = 45,47 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 557.

Ejemplo 65

(N-butil)amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[3,4-di-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro

Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 66 mg de (N-butil)amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[3,4-di-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,21; R_t (I) = 40,0 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 539.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 17a), bajo empleo de (N-butil)amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-hidroxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico, y 3-metoxi-bromopropano.

92
334
336

Ejemplo 66

(N-butil)amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(3-metoxipropilo)-fenil]-octanoico-hidrocloruro

5 Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 14 mg de (N-butil)amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(3-metoxipropilo)-fenil]-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,31; HPLC R_t (I) = 28,7 minutos; FAB-MS $(M+H)^+ = 549$.

10 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 17a), bajo empleo de (N-butil)amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-hidroxi-3-(3-metoxipropilo)-fenil]-octanoico, y yoduro de 2,2,2-trifluoroetilo.

15 Ejemplo 67

(N-butil)amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-(3-hidroxipropilo)-3-(3-metoxipropilo)-fenil]-octanoico-hidrocloruro

20 Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 20 mg de (N-butil)amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-(3-hidroxipropilo)-3-(3-metoxipropilo)-fenil]-octanoico, y se purifica mediante FC (2g de gel de sílice, diclorometano-metanol = 9: 1). Esto proporciona el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,09; HPLC R_t (I) = 11,03 minutos; FAB-MS $(M+H)^+ = 525$.

25 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 17a), bajo empleo de (N-butil)amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-hidroxi-3-(3-metoxipropilo)-fenil]-octanoico, y 3-yodopropanol.

30 Ejemplo 68

(N-butil)amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-(2-aminoetilo)-3-(3-metoxipropilo)-fenil]-octanoico-hidrocloruro

35 Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 7,5 mg de (N-butil)amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-(2-aminoetilo)-3-(3-metoxipropilo)-fenil]-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol/amoniaco concentrado = 100: 50: 1) = 0,28; HPLC R_t = 6,77 minutos; FAB-MS $(M+H)^+ = 510$.

40 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 17a), bajo empleo de (N-butil)amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-hidroxi-3-(3-metoxipropilo)-fenil]-octanoico y yodoacetnitrilo, así como subsiguiente reducción de la función nitrilo para dar el grupo amino con níquel-Raney/ H_2 a presión normal y 40°C en etanol, en presencia de un 4 % de amoniaco.

45 Ejemplo 69

(N-butil)amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-(5-aminopentilo)-3-(3-metoxipropilo)-fenil]-octanoico-hidrocloruro

50 Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 22 mg de (N-butil)amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-(5-aminopentilo)-3-(3-metoxipropilo)-fenil]-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título: R_f (diclorometano/metanol/amoniaco concentrado = 100: 50: 1) = 0,11; HPLC R_t = 7,46 minutos; FAB-MS $(M+H)^+ = 522$.

60 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 17a), bajo empleo de (N-butil)amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-hidroxi-3-(3-metoxipropilo)-fenil]-octanoico y nitrilo de ácido 5-yodovalérico, así como subsiguiente reducción de la función nitrilo para dar el grupo amino con níquel-Raney/ H_2 a presión normal y 40°C en etanol, en presencia de un 4 % de amoniaco.

93
388
337

Ejemplo 70

(N-butil)amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-(4-aminobutiloxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro

5

Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 36 mg de (N-butil)amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-(4-aminobutiloxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título: R_f (diclorometano/metanol/amoniaco (conc.) = 100: 50: 1) = 0,15; HPLC R_t (I) = 33,3 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 538.

10

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 17a), bajo empleo de (N-butil)amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-hidroxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico y 4-yodobutironitrilo, así como subsiguiente reducción de la función nitrilo al grupo amino con níquel-Raney/H₂ a presión normal y 40°C en etanol, en presencia de un 4% de amoniaco, para dar (N-butil)amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-(4-amino-butiloxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico, R_f (diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 100: 50: 1) = 0,15; HPLC R_t = 13,55 minutos.

15

20 Ejemplo 71

(N-butil)amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-(4-N,N-dimetilaminobutiloxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro

25

Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 30 mg de (N-butil)amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-(4-N,N-dimetilaminobutiloxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título: R_f (diclorometano/metanol/amoniaco (conc.) = 100: 50: 1) = 0,21; HPLC R_t (I) = 9,7 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 566.

30

El material de partida se obtiene mediante hidrogenación de 80 mg de (N-butil)amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-(4-amino-butiloxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico (ejemplo 70), disueltos en 6 ml de metanol, y en presencia de 25 ml de disolución de formaldehído al 35%, con 30 mg de Pd/C 10% durante 19 horas a temperatura ambiente y presión normal, y se purifica mediante FC (5 g de gel de sílice, diclorometano-metanol-amoniaco (conc.) = 350: 50: 1), R_f (diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 350: 50: 1) = 0,21; HPLC R_t = 14,18 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 666.

35

Ejemplo 72

40

(N-butil)amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-(4-N-(trifluorometanosulfonylaminobutiloxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil)]-octanoico-hidrocloruro

45

Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 27 mg de (N-butil)amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-(4-N-(trifluorometanosulfonylaminobutiloxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil)]-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título: R_f (diclorometano/metanol = 9: 1) = 0,27; HPLC R_t = 14,67 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 670.

El material de partida se obtiene como sigue:

50

a) (N-butil)amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-(4-N-(trifluorometanosulfonylaminobutiloxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil)]-octanoico

55

Se disuelven 50 mg de (N-butil)amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-(4-aminobutiloxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico en 4 ml de diclorometano, y se mezclan a 0°C con 23 ml de trietilamina y 13 ml de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico. La mezcla de reacción se agita 2 horas a temperatura ambiente, y después se distribuye entre diclorometano (3 veces), y disolución saturada de NaHCO₃ (1 vez). Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, y se concentran por evaporación. A partir del residuo se obtiene, tras purificación con FC (15 g de gel de sílice, hexano-acetato de etilo = 1: 1), el compuesto del título: R_f (hexano-acetato de etilo = 1: 1) = 0,26; HPLC R_t = 20,02 minutos.

60

Ejemplo 73

(N-butil)amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-carboximetoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro

5 Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 70 mg de (N-butil)-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-carboximetoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título: R_f (diclorometano/metanol = 7: 3) = 0,35; HPLC R_t (I) = 37,18 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 525.

10 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 17a), bajo empleo de (N-butil)amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-hidroxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico y bromo-acetato de bencilo, así como desbencilación subsiguiente en etanol con Pd/C 10 %, a temperatura ambiente y presión normal.

15 Ejemplo 74

(N-butil)amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-(3-etoxicarbonilpropiloxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro

20 Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 27 mg de (N-butil)amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-(3-etoxicarbonilpropiloxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título: R_f (diclorometano/metanol = 9: 1) = 0,24; HPLC R_t (I) = 18,18 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 581.

25 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 17a), bajo empleo de (N-butil)amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-hidroxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico y 4-yodobutirato de etilo.

30 Ejemplo 75

(N-butil)amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-(3-carboxi-propiloxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro

35 Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 41 mg de (N-butil)-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-(3-carboxi-propiloxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título: R_f (diclorometano/metanol = 9: 1) = 0,20; HPLC R_t (I) = 37,65 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 553.

40 El material de partida se obtiene a partir de (N-butil)amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-(3-etoxicarbonil-propiloxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico (ejemplo 74), mediante hidrólisis de la función éster en disolución metanólica con 2 equivalentes de hidróxido sódico 1N, mediante agitación durante 24 horas a temperatura ambiente. El producto obtenido tras concentración por evaporación de la mezcla de reacción, mediante extracción con acetato de etilo a
45 partir de una disolución acuosa de residuo acidificada a pH 4, se purifica mediante FC (diclorometano/metanol = 9: 1). R_f (diclorometano/metanol = 95: 5) = 0,41.

Ejemplo 76

50 *(N-butil)amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-(4-metoxicarbonilbutiloxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro*

Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 29 mg de (N-butil)amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-(4-metoxicarbonilbutiloxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título: R_f (diclorometano/metanol = 9: 1) = 0,24; HPLC R_t (I) = 42,55 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 581.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 17a), bajo empleo de (N-butil)amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-hidroxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico y 5-yodovalerato de metilo.
60

338
339

Ejemplo 77

(N-butil)amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-(4-carboxibutiloxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocioruro

5

Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 10 mg de (N-butil)amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-(4-carboxibutiloxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título: R_f (diclorometano/metanol = 8: 2) = 0,34; HPLC R_t (I) = 9,92 minutos; FAB-MS $(M+H)^+ = 567$.

10

El material de partida se obtiene a partir de (N-butil)amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-(4-metoxicarbonil-butiloxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico (ejemplo 76), mediante hidrólisis de la función éster en disolución metanólica con 2 equivalentes de hidróxido sódico 1N, mediante agitación durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra por evaporación, el residuo se disuelve en agua, esta disolución se acidifica a pH 4, y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran por evaporación. A partir del residuo se obtiene, mediante purificación con FC (gel de sílice, diclorometano-metanol = 9: 1), el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol-amoniaco conc. = 350: 50: 1) = 0,14.

15

20

Ejemplo 78

De modo análogo al descrito en los ejemplos 1 a 46, o 62 a 180, se puede obtener además [N-(3(R)-2-oxo-pirrolidin-3-il-metil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocioruro,

25

[N-(3(S)-2-oxo-piperidin-3-il-metil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocioruro,

30

[N-(3(R)-2-oxo-piperidin-3-il-metil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocioruro,

[N-(3-carbamoyl-3,3-dimetil-propil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocioruro,

35

[N-(5(S)-2-pirrolidinon-5-il-metil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocioruro,

40

[N-(5(R)-2-pirrolidinon-5-il-metil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocioruro,

[N-(6(S)-2-oxo-piperidin-6-il-metil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocioruro,

45

[N-(6(R)-2-oxo-piperidin-6-il-metil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocioruro,

[N-(2-tiazol-2-il-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-octanoico-dihidrocioruro,

50

[N-(4(S)-2-oxazolidinon-4-il-metil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocioruro,

[N-(4(R)-2-oxazolidinon-4-il-metil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocioruro,

55

[N-(3(S)-2,5-dioxo-pirrolidin-3-il-metil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocioruro,

60

[N-(3(R)-2,5-dioxo-pirrolidin-3-il-metil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocioruro,

338
340

[N-(2,6-dioxo-piperidin-4-il-metil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro, o

5 [N-(4(S)-2-oxotiazolidin-3-il-metil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro.

Ejemplo 79

De modo análogo al descrito en los ejemplos 1 a 46, o 62 a 180, se puede obtener además

10 N-(2-carbamoil-2,2-dimetiletil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[3-(3-metoxipropiloxi)-4,5-etilendioxiifenil]-octanoico,

15 [N-(4(R)-2-oxotiazolidin-4-il-metil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro,

[N-(tetrahidro-2-pirimidon-5-il-metil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro,

20 [N-(N-acetil-2-amino-2-metil-propil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro,

[N-(N-formil-2-amino-3-metil-propil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro,

25 [N-(4-acetil-piperazinil-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro,

30 [N-(2,4-imidazolindion-5-il-metil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro,

[N-(2-hidroxi-piridin-6-il-metil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(4-metoxi-butyl)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro,

35 [N-(2,2-dimetil-2-sulfamoil-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro,

[N-(2,2-dimetil-2(N,N-dimetil)-sulfamoil-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro,

40 [N-(2-oxo-piperidin-3(R)-il)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro,

45 [N-(2-oxo-piperidin-3(S)-il)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro,

[N-(2-oxo-piperidin-4-il)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro,

50 [N-(N-acetil-piperidin-4-il)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro, o

[N-(2-carbamoil-2,2-dimetil-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(4-metoxi-but-1-enil)fenil]-octanoico-hidrocloreuro.

55 Ejemplo 80

(N-butyl)amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro

60 Análogamente al ejemplo 1 se obtiene el compuesto del título partiendo de 82 mg de (N-butyl)amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-(4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil)-octanoico-hidrocloreuro

47
239
341

piloxi)-fenil]-octanoico. Esto proporciona el compuesto del título: R_f (diclorometano/metanol = 9: 1) = 0,32; HPLC R_t (1) = 42,32 minutos; FAB-MS $(M+H)^+ = 509$.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 206a) y 200b), a partir de 3-terc-butoxicarbonil-5(S)-[2(S)-carboxi-3-metil-butil]-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 200 c), y n-butilamina.

Ejemplo 81

10 (N-butil)amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(2-metoximetoxietil)-fenil]-octanoico

Se hidrogenan 50 mg de (N-butil)amida de ácido 5(S)-azido-4(S)-hidroxi-8(R,S)-isobutiroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(2-metoximetoxietil)-fenil]octanoico en 10 ml de metanol, en presencia de 50 mg de Pd/C 10 % a temperatura ambiente y presión normal. La mezcla de reacción se filtra y se concentra por evaporación. El residuo se purifica por medio de FC (2 g de gel de sílice, diclorometano-metanol = 9: 1). Se obtiene el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,19; HPLC R_t = 13,42 minutos; FAB-MS $(M+H)^+ = 509$.

20 El material de partida se obtiene como sigue:

a) 2-(2-hidroxi-etil)-anisol

A una disolución de 10 g de 2-(2-hidroxifenil)-etanol en 200 ml de acetona se añaden 35,3 g de Cs_2CO_3 , y a continuación la disolución de 6,5 ml de yoduro de metilo en 40 ml de acetona. La mezcla de reacción se agita 50 minutos a temperatura ambiente, se filtra, y se concentra por evaporación. El residuo se distribuye entre éter dietílico y agua. A partir de las fases orgánicas se obtiene, tras reunión, secado sobre sulfato de magnesio, concentración por evaporación, y purificación del residuo por medio de FC (diclorometano-éter dietílico = 97: 3), el compuesto del título: R_f (diclorometano-éter dietílico = 97: 3) = 0,34; HPLC R_t = 9,31 minutos.

b) 4-Bromo-2-(2-hidroxi-etil)-anisol

Una disolución de 10,7 g de 2-(2-hidroxi-etil)-anisol en 195 ml de diclorometano y 130 ml de metanol se mezcla en porciones con 35,72 g de tribromuro de tetrabutilamonio. La mezcla de reacción se agita 150 minutos a temperatura ambiente, y después se concentra por evaporación en el rotavapor. El residuo se distribuye entre éter dietílico y agua. A partir de las fases orgánicas se obtiene, mediante reunión, secado sobre sulfato de magnesio, concentración por evaporación, y purificación del residuo por medio de FC (diclorometano), el compuesto del título: R_f (diclorometano) = 0,26; HPLC R_t = 13,04 minutos.

c) 4-Bromo-2-(2-metoximetoxi-etil)-anisol

Una disolución de 948 mg de 4-bromo-2-(2-hidroxi-etil)-anisol en 30 ml de diclorometano se mezcla con 1,48 g de N-etil-diisopropilamina y 0,49 g de éter clorodimetílico. La mezcla de reacción se continúa agitando 200 minutos a temperatura ambiente, y después se combina con 1 ml de agua y 1 ml de disolución de hidróxido amónico al 25 %. La mezcla bifásica se continúa agitando intensivamente 15 minutos, y después se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra por evaporación. A partir del residuo se obtiene, tras purificación por medio de FC (hexano/diclorometano = 1: 1), el compuesto del título: R_f (diclorometano) = 0,6; HPLC R_t = 17,33 minutos.

d) 3(S)-isopropil-5(S)-[1(S)-azido-3(S)-isopropil-4(R,S)-hidroxi-4-[4-metoxi-3(2-metoximetoxietil)-fenil]-butil]-tetrahydrofuran-2-ona

Una suspensión de 763 mg de virutas de magnesio en 0,5 ml de tetrahydrofurano se mezcla con algunos cristales de yodo, y se activa 30 minutos en el baño ultrasónico. Después se añaden 4 gotas de 1,2-dibromometano, y a continuación gota a gota una disolución de 8,64 g de 4-bromo-2-(2-metoximetoxietil)-anisol en 30 ml de tetrahydrofurano, de tal manera que la mezcla de reacción entra en ebullición a reflujo. Una vez concluida la adición se mantiene 1 hora más a reflujo. Esta mezcla de reacción se añade ahora gota a gota, en el intervalo de 45 minutos, a una disolución enfriada a $-75^\circ C$ de 2,85 g de 3(S)-isopropil-5(S)-[1(S)-azido-3(S)-isopropil-4-oxobutil]-tetrahydrofuran-2-ona en 20 ml de tetrahydrofurano bajo agitación. La mezcla de reacción se continúa agitando 150 minutos más a $-75^\circ C$, y después se mezcla a la misma temperatura con la disolución de 1,4 ml de ácido acético en 1 ml de tetrahydrofurano,

28
340
342

y después con 25 ml de disolución saturada de cloruro amónico. A continuación, la mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente, se vierte sobre 60 ml de agua, y se extrae 3 veces con 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con 50 ml de disolución saturada de sal común, se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, y se concentran por evaporación. Mediante purificación del residuo por medio de FC (400 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 8: 2), se obtiene el compuesto del título: R_f (hexano/acetato de etilo = 7: 3) = 0,25; HPLC R_t = 48,10 y 50,29 minutos; (mezcla de diastereómeros).

c) *3(S)-isopropil-5(S)-{1(S)-azido-3(S)-isopropil-4(R,S)-isobutiriloxi-4-[4-metoxi-3(2-metoximetoxietil)-fenil]-butil}-tetrahydrofuran-2-ona*

Una disolución de 300 mg de 3(S)-isopropil-5(S)-{1(S)-azido-3(S)-isopropil-4(R,S)-hidroxi-4-[4-metoxi-3(2-metoximetoxietil)-fenil]-butil}-tetrahydrofuran-2-ona en 3,5 ml de diclorometano se mezcla con 0,25 ml de piridina, 0,31 ml de anhídrido de ácido isobutírico, y 15 mg de dimetilaminopiridina, y se continúa agitando 80 horas a temperatura ambiente. Después se distribuye la mezcla de reacción entre diclorometano (3 veces), agua (1 vez), y disolución saturada de sal común (2 veces). A partir de las fases orgánicas reunidas se obtiene, tras secado sobre sulfato de magnesio, concentración por evaporación y purificación del residuo mediante FC (30 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 8: 2), el compuesto del título: R_f (hexano/acetato de etilo = 8: 2) = 0,26; HPLC R_t = 21,38 y 21,76 minutos; (mezcla de diastereómeros).

f) *(N-butil)-amida de ácido 5(S)-azido-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8(R,S)-isobutiriloxi-8-[4-metoxi-3(2-metoximetoxietil)-fenil]-octanoico*

Una disolución de 170 mg de 3(S)-isopropil-5(S)-{1(S)-azido-3(S)-isopropil-4(R,S)-isobutiriloxi-4-[4-metoxi-3(2-metoximetoxietil)-fenil]-butil}-tetrahydrofuran-2-ona en 1,4 ml de butilamina se agita 16 horas a temperatura ambiente, y después se concentra por evaporación. A partir del residuo se obtiene, tras purificación por medio de FC (hexano/acetato de etilo = 7: 3), el compuesto del título: R_f (hexano/acetato de etilo = 7: 3) = 0,25; HPLC R_t = 20,38 y 20,8 minutos; (mezcla de diastereómeros).

La 3(S)-isopropil-5(S)-[1(S)-azido-3(S)-isopropil-4-oxo-butil]-tetrahydrofuran-2-ona empleada en la etapa d) se obtiene como sigue:

g) *[bis-(4-(S)-bencil-oxazolidin-2-on)]-amida de ácido 2(S),7(S)-diisopropil-oct-4-en-dicarboxílico*

A una disolución de 11,5 g de 4(S)-bencil-3-isovaleroil-oxazolidin-2-ona en 32 ml de tetrahydrofurano se añade gota a gota, bajo agitación a -75°C, 48 ml de una disolución 1,0 M de hexametildisilazida de litio en tetrahydrofurano, en el intervalo de 1 hora. Se continúa agitando 2 horas más a -75°C y 20 minutos a -20°C, después se añaden 10 ml de 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2-(1H)-pirimidona (DMPU), y en el intervalo de 45 minutos la disolución de 4,28 g de 1,4-dibromo-2-buten-1-ol en 10 ml de tetrahydrofurano. La mezcla de reacción se continúa agitando 15 horas a -20°C, después se lleva a 0°C en el intervalo de 1 hora, a continuación se mezcla a -20°C con 10 ml de disolución saturada de cloruro amónico, y después de 15 minutos se lleva a temperatura ambiente. Ahora se distribuye la mezcla de reacción entre diclorometano y disolución saturada de sal común/agua = 1: 1. A partir de las fases orgánicas se obtiene, tras reunión, secado sobre sulfato de magnesio, concentración por evaporación, y purificación del residuo por medio de FC (hexano/acetato de etilo = 4: 1), el compuesto del título: R_f (hexano/acetato de etilo = 4: 1) = 0,30; HPLC R_t = 21,6 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 575; p.f. = 110-111°C (cristalizado a partir de acetato de etilo-hexano).

h) *3(S)-isopropil-5(S)-{1(R)-bromo-4-metil-3(S)-[(4(S)-benciloxazolidin-2-on-3-il)-carbonil]-pentil}-tetrahydrofuran-2-ona*

A una disolución de 30 g de [bis-(4(S)-benciloxazolidin-2-on)]amida de ácido 2(S),7(S)-diisopropil-oct-4-en-dicarboxílico en 360 ml de tetrahydrofurano y 120 ml de agua se añaden bajo agitación 10,5 g de N-bromosuccinimida, manteniéndose la temperatura a temperatura ambiente con un baño de hielo. La mezcla de reacción se continúa agitando 2 horas a temperatura ambiente, después se evapora el tetrahydrofurano en rotavapor. El residuo acuoso se distribuye entre éter dietílico (2 x 200 ml), agua (2 x 50 ml), y disolución saturada de sal común (1 x 50 ml). A partir de las fases orgánicas se obtiene, tras reunión, secado sobre sulfato de magnesio, concentración por evaporación, y purificación del residuo por medio de FC (90 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 3: 1), el compuesto del título como producto crudo. Mediante cristalización a partir de éter diisopropílico se obtiene el compuesto puro: p.f. = 91-92°C; R_f (hexano/acetato de etilo = 8: 2) = 0,28; HPLC R_t = 19,53 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 494.

ES 2 137 478 T3

i) 3(S)-isopropil-5-(S)-{1(S)-azido-4-metil-3(S)-[(4(S)-benciloxadolidin-2-on-3-il)-carbonil]-pentil}-tetrahidrofuran-2-ona

A una disolución, agitada a temperatura ambiente, de 17,8 g de 3(S)-isopropil-5-(S)-{1(R)-bromo-4-metil-3(S)-[(4(S)-benciloxadolidin-2-on-3-il)-carbonil]-pentil}-tetrahidrofuran-2-ona en 180 ml de tolueno se añaden 13,6 g de azida de tetrabutylamonio recién desecada, y en el transcurso de 160 horas de agitación a temperatura ambiente se añaden otros 10 g de azida. Después se distribuye la mezcla de reacción entre acetato de etilo y agua (2 veces) y disolución saturada de sal común (1 vez). Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, y se concentran por evaporación. A partir del residuo de evaporación se obtiene, por medio de FC (hexano/acetato de etilo = 8: 2) y cristalización a partir de éter dietílico-hexano, el compuesto del título: p.f. = 102-103°C; R_f (hexano/acetato de etilo = 8: 2) = 0,2; HPLC R_t = 18,55 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 457.

k) 3(S)-isopropil-5-(S)-{1(S)-azido-3(S)-carboxi-4-metil-pentil}-tetrahidrofuran-2-ona

A una disolución, agitada a -5°C, de 55,3 g de 3(S)-isopropil-5-(S)-{1(S)-azido-4-metil-3(S)-[(4(S)-benciloxadolidin-2-on-3-il)-carbonil]-pentil}-tetrahidrofuran-2-ona en 500 ml de tetrahidrofurano se añaden sucesivamente 175 ml de agua, 74 ml de disolución de peróxido de hidrógeno al 30 %, y 5,9 g de hidróxido de litio. La mezcla de reacción se continúa agitando 1 hora a 5°C, y 150 minutos a temperatura ambiente, después se mezcla con 750 ml de disolución acuosa de sulfito sódico 1M a 3°C durante 30 minutos, y se continúa agitando 30 minutos a temperatura ambiente. Mediante concentración por evaporación, la mezcla de reacción se libera de tetrahidrofurano, y la disolución acuosa se lava 3 veces con 1200 ml de acetato de etilo, extrayéndose de nuevo las fases orgánicas 3 veces con 100 ml de hidróxido sódico 0,1 N. Las fases acuosas reunidas se ajustan a pH 1-2 con aproximadamente 200 ml de ácido clorhídrico 4N, y se extraen 3 veces con 1200 ml de acetato de etilo. A partir de las fases orgánicas se obtiene, mediante reunión, secado sobre sulfato de magnesio y concentración por evaporación, el producto crudo, el cual se disuelve en 500 ml de tolueno y se agita 2 horas a 50°C junto con aproximadamente 1 g de tamiz molecular, y aproximadamente 1 g de ácido p-toluenosulfónico, para la ciclación de la lactona abierta. Filtrado, concentración por evaporación y purificación del residuo por medio de FC (hexano/acetato de etilo/ácido acético glacial = 30: 60: 1) proporciona el compuesto del título, el cual cristaliza espontáneamente: p.f. = 56-58°C; R_f (hexano/acetato de etilo/ácido acético glacial = 30: 60: 1) = 0,62; HPLC R_t = 14,46 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 298.

l) 3(S)-isopropil-5-(S)-{1(S)-azido-3(S)-isopropil-4-oxo-butil}-tetrahidrofuran-2-ona

A una disolución de 1,7 g de 3(S)-isopropil-5-(S)-{1(S)-azido-3(S)-carboxi-4-metil-pentil}-tetrahidrofuran-2-ona en 20 ml de tolueno se añaden, a 0°C bajo agitación, 1,45 ml de cloruro de oxalilo en el intervalo de 10 minutos. Después se añaden aún 0,03 ml de dimetilformamida, y después se aumenta la temperatura a 37°C en el intervalo de 30 minutos. La mezcla de reacción se agita 2 horas a 37°C, después se clarifica por filtración, y se concentra por evaporación bajo presión reducida a 30°C de temperatura de baño. El residuo se disuelve dos veces más en 10 ml de tolueno, y se concentra por evaporación de nuevo del mismo modo. El cloruro de ácido crudo obtenido de este modo se disuelve en 5 ml de tetrahidrofurano, y se mezcla a -75°C con 16 ml de una disolución 0,34 M de NaAlH(O-terc-Bu)₃ en diglime (H. C. Brown et al., J. Org. Chem. (1992) 58.472) en el intervalo de 30 minutos. La mezcla de reacción se continúa agitando 70 minutos a -75°C, y después se añade gota a gota a la misma temperatura la disolución de 0,385 ml de ácido acético en 1 ml de tetrahidrofurano, seguido de 2,1 ml de disolución saturada de NH₄Cl, y a continuación 20 ml de éter dietílico. La mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente, y se distribuye entre éter dietílico y agua/disolución saturada de sal común. A partir de las fases orgánicas se obtiene, tras reunión, secado sobre sulfato de magnesio, concentración por evaporación, y purificación del residuo por medio de FC (hexano/acetato de etilo = 95: 5), el compuesto del título: R_f (hexano/acetato de etilo = 2: 1) = 0,55; HPLC R_t = 16,41 minutos.

Ejemplo 82

N-(2-morfolinoetil)amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-(3-hidroxi-propiloxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro

Se disuelven 30 mg de N-(2-morfolinoetil)amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-(3-hidroxi-propiloxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico en 1,5 ml de disolución 4N, enfriada a 0°C, de ácido clorhídrico en dioxano, y se continúa agitando 10 minutos a 0°C. La mezcla de reacción se concentra por evaporación a sequedad bajo presión reducida a temperatura ambiente. A partir del residuo se obtiene, mediante purificación por medio de FC (5 g de gel de sílice,

diclorometano-metanol = 98: 2), el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,20; R_t = 10,43 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 610.

El material de partida se obtiene como sigue:

5

a) 2-(2-metoxipropiloxi)-fenol

Una suspensión de 8,4 g de NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral) en 300 ml de dimetilformamida se mezcla, a temperatura ambiente en el intervalo de 30 minutos, con la disolución de 22 g de brencoca-
tequina en 80 ml de dimetilformamida, y se continúa agitando 1 hora a temperatura ambiente. Después
se añade gota a gota la disolución de 49,3 g éter 3-bromopropil-metilico en 80 ml de dimetilformamida.
La mezcla de reacción se continúa agitando 80 horas a temperatura ambiente, y después se concentra
por evaporación bajo presión reducida a 30°C de temperatura de baño. El residuo se distribuye entre
éter dietílico y agua. A partir de las fases orgánicas reunidas se obtiene, tras secado sobre sulfato de
magnesio, concentración por evaporación, y purificación del residuo por medio de FC (100 g de gel de
sílice, hexano-diclorometano = 5: 95), el compuesto del título: R_f (diclorometano-éter dietílico = 96: 4)
= 0,35; HPLC R_t = 11,2 minutos.

b) 4-Bromo-2-(3-metoxipropiloxi)-fenol

20

Una disolución de 2,6 g de 2-(3-metoxipropiloxi)-fenol en 60 ml de diclorometano y 40 ml de metanol
se mezcla en porciones a temperatura ambiente con 6,9 g de tribromuro de tetrabutylamonio, y después
se continúa agitando 30 minutos. La mezcla de reacción se concentra por evaporación, y el residuo se
distribuye entre éter dietílico y agua. A partir de las fases orgánicas se obtiene, tras secado sobre sulfato
de magnesio, concentración por evaporación, y purificación del residuo por medio de FC (700 g de gel de
sílice, diclorometano-éter dietílico = 98: 2), el compuesto del título: R_f (diclorometano-éter dietílico =
97: 3) = 0,50; HPLC R_t = 14,32 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 262.

c) 4-(3-Benciloxipropiloxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-bromobenceno

30

Una mezcla de 4 g de 4-bromo-2-(3-metoxipropiloxi)-fenol, 2,3 g de carbonato potásico, 3,8 g de éter
bencil-(3-bromopropílico), una punta de espátula de NaI, y 15 ml de acetonitrilo, se agita 30 horas a re-
flujo. La mezcla de reacción se filtra, y el filtrado se concentra por evaporación. El residuo se distribuye
entre acetato de etilo y agua. A partir de las fases orgánicas se obtiene, mediante reunión, secado sobre
sulfato de magnesio, concentración por evaporación, y purificación por medio de FC (hexano/acetato de
etilo = 95: 5), el compuesto del título: R_f (hexano/acetato de etilo = 9: 1) = 0,15; HPLC R_t = 20,66
minutos.

d) 3(S)-isopropil-5(S)-[1(S)-azido-3(S)-isopropil-4(R,S)-hidroxi-4-[4-(3-benciloxi-propiloxi)-3-(3-metoxi-
propiloxi)-fenil]-butil]-tetrahydrofuran-2-ona

40

A una disolución, agitada a -75°C, de 500 mg de 4-(3-benciloxipropiloxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-
bromobenceno en 2 ml de tetrahydrofurano, se añaden gota a gota lentamente 1,3 ml de una disolución
0,9 M de butilitio en hexano. La mezcla de reacción se continúa agitando 20 minutos a -75°C, y después
se mezcla gota a gota con una suspensión de bromuro de magnesio recién obtenida a partir de 44,5 mg
de polvo de magnesio y 0,158 ml de 1,2-dibromometano en 3 ml de tetrahydrofurano a temperatura am-
biente. Una vez la mezcla de reacción se continúa agitando 30 minutos a -75°C, se añade gota a gota una
disolución de 172 mg de 3(S)-isopropil-5(S)-[1(S)-azido-3(S)-isopropil-4-oxo-butil]-tetrahydrofuran-2-ona
en 2 ml de tetrahydrofurano. Se agita de nuevo 30 minutos a -75°C, y después se añaden gota a gota a
la misma temperatura 1,2 ml de disolución saturada de cloruro amónico. Una vez la mezcla de reacción
se lleva a temperatura ambiente, se extrae 3 veces con acetato de etilo. A partir de las fases orgánicas se
obtiene, tras lavado con agua (2 veces) y disolución saturada de sal común (1 vez), secado sobre sulfato de
magnesio, reunión, concentración por evaporación, y purificación del residuo por medio de FC (2 x 30 g
de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 6: 2), se obtiene el compuesto del título: R_f (hexano/acetato de
etilo = 2: 1) = 0,23; HPLC R_t = 20,27 y 21,07 minutos; (mezcla de diastereómeros); FAB-MS $(M+H)^+$
= 611.

e) 3(S)-isopropil-5(S)-[1(S)-azido-3(S)-isopropil-4(R,S)-acetoxi-4-[4-(3-benciloxi-propiloxi)-3-(3-metoxi-
propiloxi)-fenil]-butil]-tetrahydrofuran-2-ona

60

Una disolución de 144 mg de 3(S)-isopropil-5(S)-[1(S)-azido-3(S)-isopropil-4(R,S)-hidroxi-4-[4-(3-ben-
ciloxipropiloxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-butil]-tetrahydrofuran-2-ona en 1,8 ml de anhídrido de ácido

348
348

acético y 0,057 ml de piridina se agita 30 horas a temperatura ambiente, y después se concentra por evaporación a sequedad a temperatura ambiente bajo presión reducida. El residuo se distribuye entre diclorometano (3 veces) y disolución acuosa saturada de sal común (3 veces). A partir de las fases orgánicas se obtiene, mediante reunión, secado sobre sulfato de magnesio, concentración por evaporación y purificación del residuo mediante FC (hexano/acetato de etilo = 4: 1), el compuesto del título: R_f (hexano/acetato de etilo = 2: 1) = 0,38 y 0,33; HPLC R_t = 21,76 y 21,82 minutos; (mezcla de diastereómeros); FAB-MS M^+ = 653, $(M+Na)^+$ = 676.

f) 3(S)-isopropil-5(S)-{1(S)-amino-3(S)-isopropil-4-[4-(3-hidroxi-propiloxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-butil}-tetrahidrofuran-2-ona

Una disolución de 151 mg de 3(S)-isopropil-5(S)-{1(S)-azido-3(S)-isopropil-4(R,S)-acetoxi-4-[4-(3-benciloxipropiloxi)-3-(metoxipropiloxi)-fenil]-butil}-tetrahidrofuran-2-ona en 10 ml de etanol se hidrogena, a presión normal y temperatura ambiente, en presencia de 70 mg de PdO durante 170 horas. La mezcla de reacción se filtra, se concentra por evaporación, y el residuo se disuelve en 10 ml de etanol, y se hidrogena de nuevo 24 horas en presencia de 140 mg de PdO a presión normal y temperatura ambiente. Filtrado y concentración por evaporación proporciona el compuesto del título como producto crudo: R_f (diclorometano/metanol) = 0,32; HPLC R_t = 11,72 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 480.

El compuesto se emplea sin purificación en la siguiente etapa.

g) 3(S)-isopropil-5(S)-{1(S)-terc-butoxicarbonilamino-3(S)-isopropil-4-[4-(3-hidroxi-propiloxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-butil}-tetrahidrofuran-2-ona

A una disolución, agitada a 0°C, de 106 mg de 3(S)-isopropil-5(S)-{1(S)-amino-3(S)-isopropil-4-[4-(3-hidroxi-propiloxi)-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-butil}-tetrahidrofuran-2-ona en 4,5 ml de diclorometano se añade gota a gota la disolución de 0,07 ml de N-etildiidisopropilamina en 0,1 ml de diclorometano, y a continuación la disolución de 77 mg de dicarbonato de di-terc-butilo en 0,4 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se lleva después a temperatura ambiente, se continúa agitando 20 horas a temperatura ambiente, y después se concentra por evaporación a sequedad. A partir del residuo se obtiene, mediante purificación por medio de FC (50 g de gel de sílice, diclorometano/metanol = 98: 2), el compuesto del título: R_f (diclorometano/metanol = 95: 5) = 0,34; HPLC R_t = 19,07 minutos; FAB-MS H^+ = 579, $(M+Na)^+$ = 602.

h) (N-2-morfolinoetil)-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-(3-hidroxi-propiloxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico

Una mezcla de 84 mg de 3(S)-isopropil-5(S)-{1(S)-terc-butoxicarbonilamino-3(S)-isopropil-4-[4-(3-hidroxi-propiloxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-butil}-tetrahidrofuran-2-ona, 0,6 ml de 4-(2-aminoetil)-morfolina, y 0,025 ml de ácido acético glacial, se agita 16 horas a temperatura ambiente y 6 horas a 45°C, y después se distribuye entre éter dietílico (2 veces) y disolución saturada de $NaHCO_3$ (1 vez) y agua (2 veces). A partir de las fases orgánicas se obtiene, mediante reunión, secado sobre sulfato de magnesio, concentración por evaporación, y purificación del residuo por medio de FC (5 g de gel de sílice, diclorometano/metanol = 98: 2), el compuesto del título: R_f (diclorometano/metanol = 95: 5) = 0,16; HPLC R_t = 14,49 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 710.

Ejemplo 83

N-(2-carbamoil-2,2-dimetiletil)amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-semifumarato

La disolución agitada de 2,35 g de N-(2-carbamoil-2,2-dimetiletil)amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreto (ejemplo 137) en 20 ml de agua se mezcla sucesivamente con 20 g de hielo y 12 ml de NaOH 2N, y a continuación con 3 x 50 ml de éter terc-butilmetílico. Las fases orgánicas reunidas se secan con sulfato de magnesio, y se concentran por evaporación. El residuo de evaporación se mezcla en 25 ml de metanol con 0,232 g de ácido fumárico. La mezcla se agita hasta que se ha producido una disolución clara, y a continuación se concentra por evaporación. El residuo se cristaliza a partir de 100 ml de acetonitrilo/etanol = 95: 5. Los cristales se filtran por succión, y se secan a 60°C. Se obtiene el compuesto del título como polvo blanco, de p.f. 95-104°C.

102
294
345

Ejemplo 84

[N-(2-morfolin-4-il)-etil]-amida de ácido 5(S)-amino-2(S),7(S)-diisopropil-4(S)-hidroxi-8-[4-terc-butil-3-(3-metoxipropoxi)-fenil]-octanoico-dihidrocloreuro

5 A 768 mg de [N-(2-morfolin-4-il)-etil]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-terc-butil-3-(3-metoxipropoxi)-fenil]-octanoico se adiciona a 0-5°C una disolución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano (20 ml), y la mezcla se reagitada durante 1 hora. A continuación se elimina el disolvente mediante liofilizado en vacío, el residuo se disuelve en diclorometano anhidro, se filtra a través de algodón, y el filtrado se concentra por evaporación. El residuo se mezcla de nuevo con poco ácido clorhídrico 4 N en dioxano, la disolución obtenida se liofiliza, y el residuo se seca en alto vacío. Se obtiene el compuesto del título como sustancia sólida blanca amorfa: R_f (diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 9: 1: 0,1) = 0,23; HPLC R_t = 14,5 minutos; FAB-MS $(M+II)^+$ = 592.

15 Los materiales de partida se obtienen como sigue:

a) *[N-2-(morfolin-4-il)-etil]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-terc-butil-3-(3-metoxipropoxi)-fenil]-octanoico*

20 Una disolución de 756 mg de 3(S)-isopropil-5(S)-{1(S)-terc-butoxicarbonilamino-3(S)-isopropil-4-[4-terc-butil-3-(3-metoxipropoxi)-fenil]-butil}-tetrahidrofuran-2-ona en 4 ml de 4-(2-aminoetil)-morfolina y 0,23 ml de ácido acético glacial, se agita durante 4 horas a 65°C, y a continuación se concentra por evaporación. El residuo se distribuye entre éter dietílico (30 ml) y una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico (10 ml), la fase acuosa se extrae con éter dietílico (2 x 30 ml), las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, y se concentran por evaporación. A partir del residuo se obtiene, tras purificación por medio de FC (70 g de gel de sílice, diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 98: 2: 1 tras 96: 4: 1), el compuesto del título como espuma blanca: R_f (diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 9: 1: 0,1) = 0,43; HPLC R_t = 19,8 minutos.

30 b) *3(S)-isopropil-5(S)-{1(S)-terc-butoxicarbonilamino-3(S)-isopropil-4-[4-terc-butil-3-(3-metoxipropoxi)-fenil]-butil}-tetrahidrofuran-2-ona*

Una disolución de 1,24 g de 3(S)-isopropil-5(S)-{4(R,S)-acetoxi-1(S)-azido-3(S)-isopropil-4(R,S)-[4-terc-butil-3-(3-metoxipropoxi)-fenil]-butil}-tetrahidrofuran-2-ona en 25 ml de etanol se hidrogena en presencia de 2,4 g de PdO/C 5% (Engerhardt) a temperatura ambiente y presión normal durante 28 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de Celite 545, se relava con etanol, y el residuo se seca en alto vacío tras concentración por evaporación. El producto obtenido de este modo (843 mg) se disuelve en 20 ml de diclorometano, y se mezcla, a 0-5°C, sucesivamente con 0,58 ml de N-diisopropiletilamina y una disolución de 638 mg de dicarbonato de diterc-butilo en 5 ml de diclorometano. La carga se agita durante la noche a temperatura ambiente, a continuación el disolvente se elimina bajo vacío, y el producto crudo se purifica por medio de FC (60 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo/amoniaco conc. = 80: 20: 1). Se obtiene el compuesto del título como aceite incoloro: R_f (hexano/acetato de etilo/amoniaco conc. = 50: 50: 1) = 0,90; HPLC R_t = 26,2 minutos.

45 c) *3(S)-isopropil-5(S)-{4(R,S)-acetoxi-1(S)-azido-3(S)-isopropil-4-(R,S)-[4-terc-butil-3-(3-metoxipropoxi)-fenil]-butil}-tetrahidrofuran-2-ona*

La mezcla a partir de 1,15 g de 3(S)-isopropil-5(S)-{4(R,S)-hidroxi-1(S)-azido-3(S)-isopropil-4-(R,S)-[4-terc-butil-3-(3-metoxipropoxi)-fenil]-butil}-tetrahidrofuran-2-ona, 11 ml de anhídrido de ácido acético, y 0,55 ml de piridina, se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra por evaporación, y el residuo se distribuye entre 100 ml de diclorometano y 20 ml de agua. El producto crudo obtenido tras elaboración extractiva se purifica por medio de FC (80 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 2: 1). Se obtiene el compuesto del título como aceite amarillento: R_f (hexano/acetato de etilo = 2: 1) = 0,66.

55 d) *3(S)-isopropil-5(S)-{4(R,S)-hidroxi-1(S)-azido-3(S)-isopropil-4-(R,S)-[4-terc-butil-3-(3-metoxipropoxi)-fenil]-butil}-tetrahidrofuran-2-ona*

De modo análogo al descrito en el ejemplo 185c), 4-terc-butil-3-(3-metoxipropoxi)-bromobenceno (2,35 g), disuelto en 60 ml de tetrahidrofurano, se hace reaccionar con 4,86 ml de una disolución de n-butililitio 1N (en hexano), y a continuación con una suspensión de bromuro de magnesio en 20 ml de tetrahidrofurano (obtenida a partir de 380 mg de polvo de magnesio y 1,35 ml de 1,2-dibromoetano). A la suspensión

108
345
346

obtenida se añade gota a gota una disolución de 1,46 g de 3(S)-isopropil-5(S)-[1(S)-azido-3(S)-isopropil-4-oxobutil]-tetrahidrofuran-2-ona en 6 ml de tetrahidrofurano a -70°C durante 20 minutos, y se reagita durante una hora más. Tras elaboración extractiva, el producto crudo se purifica por medio de FC (300 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 5: 1 tras 3: 1). Se obtiene el compuesto del título como aceite
5 amarillo pálido: R_f (hexano/acetato de etilo = 2: 1) = 0,57; HPLC R_t = 22,9 y 24,1 minutos (mezcla de diastereómeros).

e) 4-Terc-butil-3-(3-metoxipropoxi)-bromobenceno

10 La suspensión a partir de 2,60 g de 5-bromo-2-terc-butil-fenol, 4,34 g de bromuro de 3-metoxipropilo, y 5,55 g de carbonato de cesio en 40 ml de acetona, se agita durante la noche a 60°C. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente se filtra, y el producto crudo obtenido tras concentración por evaporación del filtrado se purifica por medio de FC (80 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo = 98: 2). Se obtiene el compuesto del título como aceite: R_f (hexano/acetato de etilo = 9: 1) = 0,56.

15 Ejemplo 85

N-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)etil]amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-dihidrocloruro

20 Se disuelven 100 mg de *N*-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)etil]amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico en 3 ml de ácido clorhídrico 4 N en dioxano a 0°C, y se agita durante 2 horas a 0°C. La mezcla de reacción se liofiliza, y se obtiene el compuesto del título: R_f (diclorometano/metanol = 8: 2) = 0,08; HPLC R_t =
25 8,85 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 552.

El material de partida se obtiene como sigue:

a) *N*-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)etil]amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico
30

Se agitan, durante 2 horas a 80°C, 102 mg de 2-{1(S)-terc-butoxicarbonilamino-3(S)-isopropil-4-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-butil}-4(R)-metil-tetrahidrofuran-5-ona (ejemplo 105e), y 0,5 g de *N*-(2-aminoetil)-4-hidroxi-piperidina. La mezcla de reacción se purifica por medio de FC (60 g de gel de sílice, diclorometano-metanol = 4: 1). Se obtiene el compuesto del título: R_f (diclorometano/metanol =
35 4: 1) = 0,16.

Ejemplo 86

40 *N*-(2,2-dimetil-2-morfolino-etil)amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-dihidrocloruro

Análogamente al ejemplo 85 se obtiene el compuesto del título partiendo de 120 mg de *N*-(2,2-dimetil-2-morfolino-etil)amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano/metanol = 9: 1) = 0,07; HPLC R_t
45 = 9,22 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 566.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 85 a), a partir de 2-{1(S)-terc-butoxicarbonilamino-3(S)-isopropil-4-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-butil}-4(R)-metiltetrahidro-
50 furan-5-ona (ejemplo 105 e), y 4-(2-amino-1,1-dimetil-etil)-morfolina.

Ejemplo 87

55 *N*-[2-(trans-2,6-dimetil-morfolino-etil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-dihidrocloruro

Análogamente al ejemplo 85 se obtiene el compuesto del título partiendo de 102 mg de *N*-[2-(trans-2,6-dimetil-morfolino-etil)-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano/metanol = 8: 2) =
60 0,27; HPLC R_t = 9,56 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 566.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 85 a), a partir de 2-{1(S)-terc-

butoxicarbonilamino-3(S)-isopropil-4-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-butil}-4(R)-metiltetrahidrofuran-5-ona (ejemplo 105 e), y 4-(2-aminoetil)-trans-2,6-dimetil-morfolina.

a) 4-(2-Amino-etil)-2,6-(trans)-dimetil-morfolina

Se agitan, durante 2 horas a reflujo, 8,20 g de 4-(2-ftaloilaminoetil)-trans-2,6-dimetil-morfolina en 250 ml de alcohol etílico con 2,76 ml de hidrato de hidrazina. La mezcla de reacción se diluye con éter dietílico, y a continuación se clarifica por filtración. A partir del filtrado concentrado por evaporación se obtiene el compuesto de título crudo: R_f (diclorometano/metanol/amoniaco conc. = 40: 10: 1) = 0,21.

b) 4-(2-Ftaloilaminoetil)-trans-2,6-dimetil-morfolina

Se agitan, 30 minutos a 130°C, 10,16 g de N-(2-bromooetil)-ftalimida, y 11,50 g de trans-2,6-dimetilmorfolina. A continuación, la mezcla de reacción se distribuye entre agua helada y acetato de etilo. Las fases orgánicas concentradas por evaporación se purifican por medio de FC (240 g de gel de sílice, acetato de etilo-hexano = 1: 2): se obtiene el compuesto del título: R_f (acetato de etilo-hexano = 1: 2) = 0,39.

Ejemplo 88

N-[2-(cis-2,6-dimetil-morfolino-etil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-dihidrocloruro

Análogamente al ejemplo 85 se obtiene el compuesto del título partiendo de 97 mg de N-[2-(cis-2,6-dimetil-morfolino-etil)-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano/metanol = 8: 2) = 0,21; HPLC R_t = 9,38 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 566.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 85 a), a partir de 2-{1(S)-terc-butoxicarbonilamino-3(S)-isopropil-4-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-butil}-4(R)-metiltetrahidrofuran-5-ona (ejemplo 105 e), y 4-(2-aminoetil)-cis-2,6-dimetil-morfolina.

La 4-(2-amino-etil)-cis-2,6-dimetil-morfolina se obtiene análogamente al ejemplo 87 a) y 87 b), a partir de cis-2,6-dimetilmorfolina.

Ejemplo 89

N-(2-piperidinoetil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-dihidrocloruro

Análogamente al ejemplo 85 se obtiene el compuesto del título partiendo de 74 mg de N-(2-piperidinoetil)-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano/metanol = 8: 2) = 0,09; HPLC R_t = 9,55 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 536.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 85 a), a partir de 2-{1(S)-terc-butoxicarbonilamino-3(S)-isopropil-4-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-butil}-4(R)-metiltetrahidrofuran-5-ona (ejemplo 105 e), y N-(2-piperidinoetil)-amina.

Ejemplo 90

N-[2-(4-metoxipiperidino)-etil]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-dihidrocloruro

Análogamente al ejemplo 85 se obtiene el compuesto del título partiendo de 74 mg de N-[2-(4-metoxipiperidino)-etil]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano/metanol = 8: 2) = 0,12; HPLC R_t = 9,39 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 566.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 85 a), a partir de 2-{1(S)-terc-butoxicarbonilamino-3(S)-isopropil-4-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-butil}-4(R)-metiltetrahidrofuran-5-ona (ejemplo 105 e), y 1-(2-aminoetil)-4-metoxi-piperidina.

108
247
348

La 1-(2-amino-etil)-4-metoxipiperidina se obtiene análogamente al ejemplo 87 a) y 87 b), a partir de 4-metoxipiperidina.

5 Ejemplo 91

N-(2-tiomorfolinoetil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-dihidrocloreuro

10 Análogamente al ejemplo 85 se obtiene el compuesto del título partiendo de 110 mg de N-(2-tiomorfolinoetil)-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano/metanol = 8: 2) = 0,17; HPLC R_t = 9,53 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 554.

15 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 85 a), a partir de 2-{1(S)-terc-butoxicarbonilamino-3(S)-isopropil-4-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-butil}-4(R)-metiltetrahidrofuran-5-ona (ejemplo 105 e), y 4-(2-aminoetil)-tiomorfolina.

Ejemplo 92

20 *N*-[(3-hidroxi-3-propil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro

25 Análogamente al ejemplo 85 se obtiene el compuesto del título partiendo de 110 mg de N-[(3-hidroxi-3-propil)-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano/metanol = 9: 1) = 0,07; HPLC R_t = 9,65 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 483.

30 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 85 a), a partir de 2-{1(S)-terc-butoxicarbonilamino-3(S)-isopropil-4-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-butil}-4(R)-metiltetrahidrofuran-5-ona (ejemplo 105 e), y 3-amino-1-propanol.

Ejemplo 93

35 *N*-[(4-hidroxi-4-butil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro

40 Análogamente al ejemplo 85 se obtiene el compuesto del título partiendo de 112 mg de N-[(4-hidroxi-4-butil)-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano/metanol = 9: 1) = 0,07; HPLC R_t = 9,83 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 497.

45 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 85 a), a partir de 2-{1(S)-terc-butoxicarbonilamino-3(S)-isopropil-4-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-butil}-4(R)-metiltetrahidrofuran-5-ona (ejemplo 105 e), y 4-amino-1-butanol.

Ejemplo 94

50 *N*-[(4-acetoxi-4-butil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro

55 Análogamente al ejemplo 85 se obtiene el compuesto del título partiendo de 27 mg de N-[(4-acetoxi-4-butil)-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano/metanol = 9: 1) = 0,16; HPLC R_t = 11,53 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 539.

El material de partida se obtiene como sigue:

60 a) *N*-[(4-acetoxi-4-butil)-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico

Se mezclan 116 mg de N-[(4-hidroxi-4-butil)-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidro-

106
348
349

xi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico (ejemplo 93), en 5 ml de tetrahidrofurano a 0°C, con 30 ml de trietilamina, 2 mg de 4-(N,N'-dimetilamino)-piridina (DMAP), y 20 ml de anhídrido de ácido acético. La disolución de reacción se continúa agitando 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se distribuye entre éter dietílico y disolución acuosa saturada de sal común. Las fases orgánicas concentradas por evaporación se purifican mediante FC (40 g de gel de sílice, agente eluyente diclorometano-metanol = 95: 5). Se obtiene el compuesto del título: R_f (diclorometano/metanol = 9: 1) = 0,60.

Ejemplo 95

10 *N*-[(3-cianopropil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocioruro

Análogamente al ejemplo 85 se obtiene el compuesto del título partiendo de 107 mg de *N*-[(3-cianopropil)]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano/metanol = 9: 1) = 0,07; HPLC R_t = 10,76 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 492.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 85 a), a partir de 2-{1(S)-terc-butoxicarbonilamino-3(S)-isopropil-4-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-butil}-4(R)-metiltetrahidrofuran-5-ona (ejemplo 105 e), y 4-amino-1-butironitrilo.

Ejemplo 96

25 *N*-[(3-metoxipropil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocioruro

Análogamente al ejemplo 85 se obtiene el compuesto del título partiendo de 107 mg de *N*-[(3-metoxipropil)]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano/metanol = 8: 2) = 0,34; HPLC R_t = 10,70 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 497.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 85 a), a partir de 2-{1(S)-terc-butoxicarbonilamino-3(S)-isopropil-4-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-butil}-4(R)-metiltetrahidrofuran-5-ona (ejemplo 105 e), y 3-metoxi-propilamina.

Ejemplo 97

40 *N*-[(2-acetilamino-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocioruro

Análogamente al ejemplo 85 se obtiene el compuesto del título partiendo de 82 mg de *N*-[(2-acetilamino-etil)]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano/metanol = 8: 2) = 0,17; HPLC R_t = 9,54 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 510.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 85 a), a partir de 2-{1(S)-terc-butoxicarbonilamino-3(S)-isopropil-4-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-butil}-4(R)-metiltetrahidrofuran-5-ona (ejemplo 105 e), y *N*-acetil-etilendiamina.

Ejemplo 98

55 {*N*-[2-(2-piridil)-etil]}-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocioruro

Análogamente al ejemplo 85 se obtiene el compuesto del título partiendo de 118 mg de {*N*-[2-(2-piridil)-etil]}-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano/metanol = 9: 1) = 0,09; HPLC R_t = 8,88 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 530.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 85 a), a partir de 2-{1(S)-terc-butoxicarbonilamino-3(S)-isopropil-4-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-butil}-4(R)-metiltetrahidro-

107
344
350

furan-5-ona (ejemplo 105 e), y 2-(2-aminoetil)-piridina.

Ejemplo 99

- 5 *N*-[2-(*N'*-oxomorfolino)-etil]-amida de ácido 5(*S*)-amino-4(*S*)-hidroxi-7(*S*)-isopropil-2(*R*)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocioruro

Análogamente al ejemplo 85 se obtiene el compuesto del título partiendo de 82 mg de *N*-[2-(*N'*-oxomorfolino)-etil]-amida de ácido 5(*S*)-terc-butoxicarbonilamino-4(*S*)-hidroxi-7(*S*)-isopropil-2(*R*)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano/metanol = 8: 2) = 0,07; HPLC R_t = 9,04 minutos; FAB-MS ($M+H$)⁺ = 554.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 85 a), a partir de 2-{1(*S*)-terc-butoxicarbonilamino-3(*S*)-isopropil-4-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-butil}-4(*R*)-metiltetrahidro-
15 furan-5-ona (ejemplo 105 e), y 4-(2-aminoetil)-*N*-oxo-morfolina.

El material de partida se obtiene como sigue:

a) 4-(2-aminoetil)-*N*-oxo-morfolina

20 Se hidrogenan 2,8 g de 4-(2-benciloxicarbonilaminoetil)-*N*-oxo-morfolina en presencia de 0,30 g de Pd/C 10 % en metanol, durante 10 minutos a temperatura ambiente y presión normal. La mezcla de reacción se filtra y se concentra por evaporación. Se obtiene el compuesto del título crudo: ¹H-NMR (CD₃OD), δ (ppm) = 4,90 (2H, s), 4,20 (1H, m), 3,87-2,80 (10H, m), 2,50 (1H, m).

b) 4-(2-Benciloxicarbonilaminoetil)-*N*-oxo-morfolina

Se mezclan 10,6 g de 4-(2-benciloxicarbonilaminoetil)-morfolina, en 12 ml de metanol a 60°C bajo agitación, en 6 porciones a intervalos de 12 horas, respectivamente con 1,48 ml de peróxido de hidrógeno
30 al 30 %. La mezcla de reacción enfriada se mezcla cuidadosamente con disolución saturada de sulfito sódico, hasta que se ha destruido el exceso de peróxido. El metanol se concentra por evaporación, y la suspensión resultante se recoge en acetato de etilo-metanol 99: 1. La mezcla se seca con sulfato de magnesio y, tras una filtración, el filtrado se concentra por evaporación. Se obtiene el compuesto del título tras cristalización a partir de acetato de etilo: R_f (diclorometano/metanol = 8: 2) = 0,17; p.f. 163°.
35

Ejemplo 100

- 40 *N*-[3-(terc-butilsulfonil)-propil]-amida de ácido 5(*S*)-amino-4(*S*)-hidroxi-7(*S*)-isopropil-2(*R*)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocioruro

Análogamente al ejemplo 85 se obtiene el compuesto del título partiendo de 110 mg de {*N*-[3-(terc-butilsulfonil)-propil]-amida de ácido 5(*S*)-terc-butoxicarbonilamino-4(*S*)-hidroxi-7(*S*)-isopropil-2(*R*)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (acetato de etilo-metanol-amoniaco conc. = 80: 15: 5) = 0,45; HPLC R_t = 11,27 minutos; FAB-MS ($M+H$)⁺ = 587.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 85 a), a partir de 2-{1(*S*)-terc-butoxicarbonilamino-3(*S*)-isopropil-4-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-butil}-4(*R*)-metiltetrahidro-
50 furan-5-ona (ejemplo 105 e), y 3-amino-1-(terc-butilsulfonil)-propano.

El material de partida se obtiene como sigue:

a) 3-amino-1-(terc-butilsulfonil)-propano

55 Se disuelve 1,0 g de 3-aminopropil-(terc-butilsulfonil)-propano a 0°C en 30 ml de agua. Sucesivamente se añaden 2,14 g de permanganato potásico y 2 ml de ácido clorhídrico 4 N en 30 ml de agua, y la carga se agita durante la noche a 0°C. La suspensión oscura se separa por filtración, y se relava con 100 ml de agua caliente. El filtrado se mezcla con 50 ml de tolueno, y se concentra por evaporación. Los cristales blancos precipitados se purifican por medio de FC (10 g de gel de sílice, acetato de etilo-metanol-amoniaco conc. = 80: 15: 5). Se obtiene el compuesto del título: R_f (acetato de etilo-metanol-amoniaco conc. = 80: 15: 5) = 0,20.
60

Ejemplo 101

{N-[3-(etilsulfonil)-propil]}-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro

5 Análogamente al ejemplo 85 se obtiene el compuesto del título partiendo de 44 mg de {N-[3-(etilsulfonil)-propil]}-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (acetato de etilo-metanol-amoniaco conc. = 80: 15: 5) = 0,26; HPLC R_t = 10,40 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 559.

10 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 85 a), a partir de 2-{1(S)-terc-butoxicarbonilamino-3(S)-isopropil-4-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-butil}-4(R)-metiltetrahidrofuran-5-ona (ejemplo 105 e), y 3-amino-1-(etilsulfonil)-propano.

15 El material de partida se obtiene como sigue:

a) 3-amino-1-(etilsulfonil)-propano

Se dispone 1,0 g de sulfuro de 3-aminopropil-etilo en 35 de metanol a 0°C, se adicionan 15,5 g de ozono en 35 ml de agua, y se agita 4 horas a 0°C. Se adicionan 200 ml de agua, y se extrae 3 veces con 150 ml de diclorometano. Los extractos orgánicos concentrados por evaporación se purifican por medio de FC (10 g de gel de sílice, acetato de etilo-metanol-amoniaco conc. = 80: 15: 5). Se obtiene el compuesto del título: R_f (acetato de etilo-metanol-amoniaco conc. = 80: 15: 5) = 0,15.

25 Ejemplo 102

{N-[2-(etilsulfonil)-etil]}-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro

30 Análogamente al ejemplo 85 se obtiene el compuesto del título partiendo de 90 mg de {N-[2-(etilsulfonil)-etil]}-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (acetato de etilo-metanol-amoniaco concentrado = 80: 15: 5) = 0,39; HPLC R_t = 10,50 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 545.

35 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 85 a), a partir de 2-{1(S)-terc-butoxicarbonilamino-3(S)-isopropil-4-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-butil}-4(R)-metiltetrahidrofuran-5-ona (ejemplo 105 c), y 2-amino-1-(etilsulfonil)-etano.

Ejemplo 103

40 {N-[2-(N-butilsulfamoil)-etil]}-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro

45 Análogamente al ejemplo 85 se obtiene el compuesto del título partiendo de 67 mg de {N-[2-(N-butilsulfamoil)-etil]}-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (acetato de etilo-metanol-amoniaco conc. = 80: 15: 5) = 0,41; HPLC R_t = 12,52 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 588.

50 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 85 a), a partir de 2-{1(S)-terc-butoxicarbonilamino-3(S)-isopropil-4-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-butil}-4(R)-metiltetrahidrofuran-5-ona (ejemplo 105 e), y 2-aminoetil-(N-butil)-sulfonamida.

Ejemplo 104

55 {N-[2-(N,N-dimetilsulfamoil)-etil]}-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro

60 Análogamente al ejemplo 85 se obtiene el compuesto del título partiendo de 120 mg de {N-[2-(N,N-dimetilsulfamoil)-etil]}-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (acetato de etilo-metanol-amoniaco conc. = 80: 15: 5) = 0,43; HPLC R_t = 11,03 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 560.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 85 a), a partir de 2-{1(S)-terc-butoxicarbonilamino-3(S)-isopropil-4-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-butil}-4(R)-metiltetrahidrofuran-5-ona (ejemplo 105 e), y 2-aminoetil-(N,N-dimetil)-sulfonamida.

5 Ejemplo 105

[N-(3-carbamoil-propil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocioruro

10 Se disuelven 84 mg de [N-(3-carbamoil-propil)]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico en 3 ml de ácido clorhídrico 4N en dioxano a 0°C, y se agita durante 2 horas a 0°C. La mezcla de reacción se liofiliza, y se obtiene el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,04; HPLC R_t = 9,44 minutos; HR FAB-MS (M+II)⁺ = 510.

15 Los materiales de partida se obtienen como sigue:

a) *[N-(3-carbamoil-propil)]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocioruro*

20 Se mezclan 115 mg de [N-(3-carbamoil-propil)]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-terc-butildimetilsililoxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico, en 4 ml de dimetilformamida a 0°C, con 50 mg de fluoruro de tetrabutilamonio-trihidrato. La mezcla de reacción se continúa agitando 5 horas más a temperatura ambiente, y a continuación se concentra por evaporación. El residuo de evaporación se mezcla con 20 ml de disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y se extrae varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con disolución saturada de sal común, y se concentran por evaporación. El residuo se purifica por medio de FC (18 g de gel de sílice, diclorometano-metanol = 9: 1). Se obtiene el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,24.

30 b) *[N-(3-carbamoil-propil)]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-terc-butildimetilsililoxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico*

35 Se mezclan 128 mg de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-terc-butildimetilsililoxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico, en 8 ml de dimetilformamida a 0°C, sucesivamente con 67 µl de trietilamina, 34 mg de amida de ácido 4-aminobutírico-hidrocioruro, y 38 µl de éster dietílico de ácido cianofosfónico. La mezcla de reacción se agita aún 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra por evaporación, y el residuo se mezcla con 20 ml de disolución de ácido cítrico 10% y hielo. Se extrae varias veces con acetato de etilo, y a continuación se lava las fases orgánicas con disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y disolución saturada de sal común. El residuo de evaporación se purifica por medio de FC (70 g de gel de sílice, diclorometano-metanol = 9: 1). Se obtiene el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,38.

45 c) *Acido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-terc-butildimetilsililoxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico*

50 Se agitan 4,45 g de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico (crudo), en 45 ml de dimetilformamida, con 2,36 g de cloruro de terc-butildimetilsililo y 2,03 g de imidazol durante 6 días a temperatura ambiente. El residuo de evaporación se distribuye entre disolución de ácido cítrico 10% y acetato de etilo. La fase orgánica concentrada por evaporación se agita en 20 ml de tetrahidrofurano, 8 ml de agua, y 20 ml de ácido acético, durante 16 horas a temperatura ambiente. El residuo de evaporación se mezcla con hielo/agua, y a continuación se extrae con acetato de etilo. A partir de la fase orgánica se obtiene, tras FC (260 g de gel de sílice, acetato de etilo-hexano = 1: 1), el compuesto del título: R_f (acetato de etilo-hexano = 1: 1) = 0,32.

d) *Acido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico*

60 Se mezclan 3,6 g de 2-{1(S)-terc-butoxicarbonilamino-3(S)-isopropil-4-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-butil}-4(R)-metil-tetrahidrofuran-5-ona, en 210 ml de 1,2-dimetoxietano/agua (2: 1) a temperatura ambiente, con 28,5 ml de disolución de hidróxido de litio 1 N. La mezcla de reacción se continúa

agitando 1 hora más a temperatura ambiente. El residuo de evaporación se mezcla con hielo y disolución acuosa de ácido cítrico 10 %. Mediante extracción reiterada con clorformo se obtiene el compuesto del título crudo: R_f (acetato de etilo-hexano = 1: 1) = 0,05; HPLC R_t = 16,41 minutos.

- 5 c) 2-{1(S)-terc-butoxicarbonilamino-3(S)-isopropil-4-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propil-oxi)-fenil]-butil}-4(R)-metil-tetrahidrofuran-5-ona

Se mezclan 5,6 g de (N-butil)-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico (ejemplo 32), en 240 ml de cloroformo a temperatura ambiente, con 2,02 g de ácido p-toluenosulfónico (monohidrato), y se continúa agitando 18 horas más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra por evaporación, y el residuo se distribuye entre éter dietílico y ácido clorhídrico 0,1 N. A partir del residuo de evaporación de las fases orgánicas se obtiene, tras FC (160 g de gel de sílice, agente eluyente acetato de etilo-hexano = 1: 1), el compuesto del título: R_f (acetato de etilo-hexano = 2: 1) = 0,47, p.f.: 86-87°C.

15 Ejemplo 106

{N-[3-(1H-tetrazol-5-il)-propil]}-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro

20 Análogamente al ejemplo 105 se obtiene el compuesto del título partiendo de 47 mg de {N-[3-(1H-tetrazol-5-il)-propil]}-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico, tras liofilizado: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,46; HPLC R_t = 9,97 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 535.

25 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 105 a) y 105b), a partir de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-terc-butildimetilsililoxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico (ejemplo 105 c), y 3-(1H-tetrazol-5-il)-propilamina.

30 Ejemplo 107

{N-[3-(1H-imidazol-5-il)-propil]}-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro

35 Análogamente al ejemplo 105 se obtiene el compuesto del título partiendo de 43 mg de {N-[3-(1H-imidazol-5-il)-propil]}-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico, tras liofilizado: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,13; HPLC R_t = 8,83 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 533.

40 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 105 a) y 105b), a partir de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-terc-butildimetilsililoxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico (ejemplo 105 c), y 3-(1H-imidazol-5-il)-propilamina.

Ejemplo 108

45 {N-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-propil]}-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro

50 Análogamente al ejemplo 105 se obtiene el compuesto del título partiendo de 140 mg de {N-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-propil]}-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico, tras liofilizado: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,12; HPLC R_t = 11,05 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 549.

55 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 105 a) y 105b), a partir de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-terc-butildimetilsililoxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico (ejemplo 105 c), y 3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-propilamina.

a) 3(3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-propilamina

60 Se agitan 272 mg de 3-metil-5-[3-(N-ftaloilamino)propil]-1,2,4-oxadiazol, en 10 ml de alcohol etílico, con 146 ml de hidrato de hidrazina durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se diluye con éter dietílico, y a continuación se clarifica por filtración. A partir del filtrado concentrado por evaporación se

111
358
354

obtiene el compuesto del título crudo: R_f (diclorometano-alcohol metílico-amoniaco conc. = 40: 10: 1) = 0,37.

b) 3-Metil-5-[3-(N-ftaloilamino)propil]-1,2,4-oxadiazol

Se mezclan 2,08 g de acetamidoxima, en 200 ml de tetrahydrofurano a temperatura ambiente, con 0,84 g de dispersión de hidruro sódico (80 %), y se agita 2 horas a 60°C. A continuación se mezcla con una disolución a partir de 2,47 g de 4-(N-ftaloilamino)-butirato de metilo en 30 ml de tetrahydrofurano, y se agita otras 3 horas a 60°C. La mezcla de reacción se vierte sobre ácido clorhídrico 1N/hielo, y se extrae varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas desecadas se concentran por evaporación, y el residuo se lleva a ebullición en 60 ml de xileno, durante 3 horas en el separador de agua. El disolvente se evapora, y a partir del residuo se obtiene, tras FC (40 g de gel de sílice, acetato de etilo-hexano = 1: 1), el compuesto del título: R_f (acetato de etilo-hexano = 1: 1) = 0,26.

Ejemplo 109

[N-[3-(aminopropil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-dihidrocloruro

Análogamente al ejemplo 105 se obtiene el compuesto del título partiendo de 125 mg de [N-[3-(terc-butoxicarbonilamino-propil)]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico, tras liofilizado: R_f (diclorometano-metanol-amoniaco conc. = 40: 10: 1) = 0,08; HPLC R_t = 6,48 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 482.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 105 a) y 105b), a partir de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-terc-butildimetilsililoxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico (ejemplo 105 c), y 3-terc-butoxicarbonilamino-propilamina.

Ejemplo 110

[N-[2-(dimetilamino-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-dihidrocloruro

Análogamente al ejemplo 105 se obtiene el compuesto del título partiendo de 38 mg de [N-[2-(dimetilamino-etil)]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico, tras liofilizado: R_f (diclorometano-metanol-amoniaco conc. = 350: 50: 1) = 0,03; HPLC R_t = 8,61 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 496.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 105 a) y 105b), a partir de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-terc-butildimetilsililoxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico (ejemplo 105 c), y 2-dimetilaminooctilamina.

Ejemplo 111

N-2-(morfolinoetil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-dihidrocloruro

Análogamente al ejemplo 105 se obtiene el compuesto del título partiendo de 70 mg de N-2-(morfolinoetil)-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico, tras liofilizado: R_f (diclorometano-metanol-amoniaco conc. = 350: 50: 1) = 0,15; HPLC R_t = 8,74 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 538.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 105 a) y 105b), a partir de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-terc-butildimetilsililoxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico (ejemplo 105 c), y 4-(2-aminoetil)-morfolina.

Ejemplo 112

N-(3-morfolinopropil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-dihidrocloruro

Análogamente al ejemplo 105 se obtiene el compuesto del título partiendo de 37 mg de N-3-(morfolinopropil)-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico, tras liofilizado: R_f (diclorometano-metanol-amoniaco

conc. = 350: 50: 1) = 0,11; HPLC R_t = 8,68 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 552.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 105 a) y 105b), a partir de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-terc-butildimetilsililo-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropilo)-fenil]-octanoico (ejemplo 105 c), y 4-(3-aminopropil)-morfolina.

Ejemplo 113

N-[2-(1,1-dioxotiomorfolino)etil]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropilo)-fenil]-octanoico-dihidrocloreuro

Análogamente al ejemplo 105 se obtiene el compuesto del título partiendo de 100 mg de *N*-[2-(1,1-dioxotiomorfolino)etil]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropilo)-fenil]-octanoico, tras liofilizado: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,30; HPLC R_t = 9,29 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 586.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 105 a) y 105b), a partir de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-terc-butildimetilsililo-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropilo)-fenil]-octanoico (ejemplo 105 c), y 2-(1,1-dioxotiomorfolino)-etilamina.

Ejemplo 114

N-(2-etoxycarboniletil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropilo)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro

Análogamente al ejemplo 105 se obtiene el compuesto del título partiendo de 32 mg de *N*-(2-etoxycarboniletil)-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropilo)-fenil]-octanoico, tras liofilizado: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,17; HPLC R_t = 11,31 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 525.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 105 a) y 105b), a partir de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-terc-butildimetilsililo-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropilo)-fenil]-octanoico (ejemplo 105 c), y éster β -alaninético-hidrocloreuro.

Ejemplo 115

N-(2-carboxietil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropilo)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro

Análogamente al ejemplo 105 se obtiene el compuesto del título partiendo de 60 mg de *N*-(2-carboxietil)-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropilo)-fenil]-octanoico, tras liofilizado: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,28; HPLC R_t = 9,74 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 497.

El material de partida se obtiene como sigue:

a) *N*-(2-carboxietil)-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropilo)-fenil]-octanoico-amida

Se agitan 70 mg de *N*-(2-etiloxi-carboniletil)-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-terc-butildimetilsililo-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropilo)-fenil]-octanoico (ejemplo 114), en 2 ml de metanol, con 224 μ l de hidróxido sódico 1 N durante 18 horas a temperatura ambiente. Tras la evaporación de metanol se mezcla con 250 μ l de ácido clorhídrico 1N, y se extrae el producto con acetato de etilo. El residuo de evaporación de la fase orgánica se purifica por medio de FC (10 g de gel de sílice, agente eluyente diclorometano-metanol = 8: 2). Se obtiene el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,12.

Ejemplo 116

N-(3-metoxycarboniletil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropilo)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro

Análogamente al ejemplo 105 se obtiene el compuesto del título partiendo de 90 mg de *N*-(3-metoxycarboniletil)-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-

ES 2 137 478 T3

metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico, tras liofilizado: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,13; HPLC R_t = 10,80 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 525.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 105 a) y 105b), a partir de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-terc-butildimetilsililoxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico (ejemplo 105 c), y 4-aminobutirato de metilo-hidrocioruro.

Ejemplo 117

10 *[N-(3-carboxipropil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocioruro*

Análogamente al ejemplo 105 se obtiene el compuesto del título partiendo de 38 mg de [N-(3-carboxipropil)]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico, tras liofilizado: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,55; HPLC R_t = 9,85 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 511.

El material de partida se obtiene como sigue:

20 *[N-(3-carboxipropil)]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico*

Análogamente al ejemplo 115a se obtiene el compuesto del título a partir de [N-(3-metoxycarbonilpropil)]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico (ejemplo 116).

Ejemplo 118

30 *[N-(2-carbamoiletil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocioruro M@fw*

Análogamente al ejemplo 105 se obtiene el compuesto del título partiendo de 93 mg de [N-(2-carbamoiletil)]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico, tras liofilizado: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,15; HPLC R_t = 9,33 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 496.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 105 a) y 105b), a partir de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-terc-butildimetilsililoxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico (ejemplo 105 c), y amida de ácido 3-aminopropiónico.

Ejemplo 119

45 *[N-(4-carbamoilbutil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocioruro M@fw*

Análogamente al ejemplo 105 se obtiene el compuesto del título partiendo de 85 mg de [N-(4-carbamoilbutil)]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico, tras liofilizado: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,20; HPLC R_t = 9,72 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 524.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 105 a) y 105b), a partir de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-terc-butildimetilsililoxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico (ejemplo 105 c), y amida de ácido 3-aminopentanoico.

Ejemplo 120

N-[3-(N-metilcarbamoil)propil]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocioruro

60 Análogamente al ejemplo 105 se obtiene el compuesto del título partiendo de 89 mg de N-[3-(N-metilcarbamoil)propil]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico, tras liofilizado: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1)

= 0,04; HPLC R_t = 9,74 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 524.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 105 a) y 105b), a partir de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-terc-butildimetilsililo-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropilo)-fenil]-octanoico (ejemplo 105 c), y amida de ácido 4-amino-N-metilbutírico-hidroclo-
 5 ruro.

Ejemplo 121

N-{3-[*N*-(2-metoxietil)carbamoil]propil}-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-
 10 metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropilo)-fenil]-octanoico-hidroclo-
 ruro

Análogamente al ejemplo 105 se obtiene el compuesto del título partiendo de 92 mg de *N*-{3-[*N*-(2-metoxietil)carbamoil]propil}-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopro-
 pil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropilo)-fenil]-octanoico, tras liofilizado: R_f (diclorometano-me-
 15 tanol = 8: 2) = 0,28; HPLC R_t = 10,14 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 568.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 105 a) y 105b), a partir de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-terc-butildimetilsililo-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-
 20 propilo)-fenil]-octanoico (ejemplo 105 c), y *N*-(2-metoxietil)-amida de ácido 4-aminobutírico-hidroclo-
 ruro.

El material de partida se obtiene como sigue:

N-(2-metoxietil)amida de ácido 4-aminobutírico-hidroclo-
 25 ruro

Se hidrogenan 2,95 g de *N*-(2-metoxietil)amida de ácido 4-benciloxicarbonilaminobutírico en presen-
 cia de 0,24 g de Pd/C 10% en 150 ml de metanol y 100 ml de ácido clorhídrico 1 N, durante 2 horas a
 temperatura ambiente y presión normal. La mezcla de reacción se filtra y se concentra por evaporación.
 Se obtiene el compuesto del título crudo: 1H -NMR (CD_3OD), δ (ppm) = 4,92 (4H, s), 3,53-3,20 (4H, m),
 30 3,34 (3H, s), 2,96 (2H, t, J = 12 Hz), 2,37 (2H, t, J = 12 Hz), 1,93 (2H, m).

N-(2-metoxietil)amida de ácido 4-benciloxicarbonilaminobutírico

Se agitan en reflujo durante 5 días 5,02 g de 4-benciloxicarbonilaminobutirato de metilo, en 35 ml
 35 de etanol, con 15 ml de 2-metoxietilamina. La mezcla de reacción se concentra por evaporación, y el
 residuo se purifica por medio de FC (240 g de gel de sílice, diclorometano-metanol = 95: 5). Se obtiene
 el compuesto del título: R_f (diclorometano/metanol = 95: 5) = 0,33.

Ejemplo 122

N-(4-morfolino-4-oxo-butil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-me-
 40 toxi-3-(3-metoxipropilo)-fenil]-octanoico-hidroclo-
 ruro

Análogamente al ejemplo 105 se obtiene el compuesto del título partiendo de 110 mg de *N*-(4-morfolino-
 45 4-oxo-butil)amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-me-
 toxi-3-(3-metoxipropilo)-fenil]-octanoico, tras liofilizado: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,06;
 HPLC R_t = 10,17 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 580.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 105 a) y 105b), a partir de ácido 5(S)-
 50 terc-butoxicarbonilamino-4(S)-terc-butildimetilsililo-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-
 propilo)-fenil]-octanoico (ejemplo 105 c), y *N*'-(4-morfolino)-amida de ácido 4-aminobutírico-hidroclo-
 ruro.

Ejemplo 123

N-(2-carbamoil-2,2-dimetil-etil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-
 55 [4-metoxi-3-(3-metoxipropilo)-fenil]-octanoico-hidroclo-
 ruro

Análogamente al ejemplo 105 se obtiene el compuesto del título partiendo de 66 mg de [*N*-(2-carbamoil-
 60 2,2-dimetil-etil)-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-
 [4-metoxi-3-(3-metoxipropilo)-fenil]-octanoico, tras liofilizado: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) =
 0,06; HPLC R_t = 12,10 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 524.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 105 a) y 105b), a partir de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-terc-butildimetilsiloxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico (ejemplo 105 c), y amida de ácido 3-amino-2,2-dimetilpropiónico-hidrocloruro.

5 Ejemplo 124

N-(2-morfolinoetil-etil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-dihidrocloruro

10 Se disuelven 3,09 g de [N-(2-morfolinoetil)]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico en 40 ml de ácido clorhídrico 4N, en dioxano a 0°C, y se agita durante 2 horas a 0°C. La mezcla de reacción se liofiliza, y se obtiene el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,27; HPLC R_t = 9,52 minutos; FAB-MS
15 $(M+H)^+ = 566$.

Los materiales de partida se obtienen como sigue:

a) *N*-(2-morfolino-etil)-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico

Se mezclan 4,18 g de 3-terc-butoxicarbonil-5(S)-{2(S)-[N-(2-morfolino-etil)carbamoil]-2(S)-isopropil-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina, en 160 ml de metanol a 0°C, con 1,30 g de ácido p-tolueno sulfónico (monohidrato). La disolución de
25 reacción se continúa agitando 18 horas a temperatura ambiente. Tras la evaporación del disolvente, el residuo se mezcla con 200 ml de hidróxido sódico 0,1 N, y se extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos concentrados por evaporación se purifican por medio de FC (230 g de gel de sílice, diclorometano/metanol = 95: 5). Se obtiene el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,55.

30 b) 3-Terc-butoxicarbonil-5(S)-{2(S)-[N-(2-morfolino-etil)carbamoil]-(2(S)-isopropil-etil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina

Se mezclan 3,88 g de 3-terc-butoxicarbonil-5(S)-{2(S)-carboxi-3-metil-butil}-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina, en 190 ml de dimetilformamida a
35 0°C, sucesivamente con 1,09 ml de trietilamina, 1,02 ml de 4-(2-aminoetil)-morfolina, y 1,19 ml de cianofosfonato de dietilo. La mezcla de reacción se agita 18 horas más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra por evaporación, y el residuo se distribuye entre éter dietílico y disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Las fases orgánicas se lavan con disolución saturada de sal común, y se concentran por evaporación. El residuo de evaporación se purifica por medio de FC (230 g de gel de sílice, diclorometano/metanol = 95: 5). Se obtiene el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 95: 5) = 0,25.

45 c) 3-Terc-butoxicarbonil-5(S)-{2(S)-carboxi-3-metil-butil}-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina

Se mezclan 53 g de 3-terc-butoxicarbonil-5(S)-{2(S)-formil-3-metil-butil}-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina, en 470 ml de tolueno y a 0°C, sucesivamente con 470 ml de agua, 79,1 g de permanganato potásico, y 9,7 g de bromuro de tetrabutylamonio. La mezcla de reacción se continúa agitando 48 horas más a 0-5°C, después se mezcla a 10°C con 1,2 litros de disolución de sulfito sódico 10%. Después de otros 30 minutos se añaden 1,95 litros de disolución de
50 ácido cítrico 10%, y 1,2 litros de agua. El producto se extrae mediante extracción reiterada con acetato de etilo. Los extractos concentrados por evaporación se purifican por medio de FC (2,3 kg de gel de sílice, acetato de etilo-hexano = 3: 7). Se obtiene el compuesto del título: R_f (acetato de etilo-hexano = 1: 2) = 0,21.

55 d) 3-Terc-butoxicarbonil-5(S)-{2(S)-formil-3-metil-butil}-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina

Se mezclan 53 g de 3-terc-butoxicarbonil-5(S)-{3-hidroxi-2(S)-isopropil-propil}-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina, en 1,8 litros de diclorometano a
60 temperatura ambiente, con 100 g de tamiz molecular (0,3 nm), y 16,6 g de N-óxido de N-metilmorfolina. La mezcla de reacción se agita 10 minutos, y a continuación se mezcla con 1,60 g de perrutenato de

tetrapropilamonio. La mezcla de reacción se agita otros 30 minutos, y a continuación se filtra. El filtrado diluido con diclorometano se lava sucesivamente con disolución de sulfito sódico 2M, disolución saturada de sal común, y sulfato de cobre II 1 M. La fase orgánica se concentra por evaporación, y se obtiene el compuesto del título crudo: R_f (acetato de etilo-hexano = 1: 2) = 0,43.

- 5 c) *3-Terc-butoxicarbonil-5(S)-(3-hidroxi-2(S)-isopropil-propil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina*

Se hidrogenan 3,7 g de 3-terc-butoxicarbonil-5(S)-(3-benciloxi-2(S)-isopropil-propil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina en presencia de 1,0 g de Pd/C 5 % en 50 ml de tetrahidrofurano, durante 15 minutos a temperatura ambiente y presión normal. La mezcla de reacción se filtra y se concentra por evaporación. El residuo se purifica por medio de FC (140 g de gel de sílice, acetato de etilo-hexano = 1: 2). Se obtiene el compuesto del título: R_f (acetato de etilo-hexano = 1: 2) = 0,28.

- 15 f) *3-Terc-butoxicarbonil-5(S)-(3-benciloxi-2(S)-isopropil-propil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (A)*

y

- 20 *3-terc-butoxicarbonil-5(S)-(3-benciloxi-2(S)-isopropil-propil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (B)*

Se mezclan 7,0 g de éter 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(R,S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octil-bencilico, en 1,86 litros de diclorometano a temperatura ambiente, con 10,9 ml de 2,2-dimetoxipropano, y 10 mg de ácido p-toluenosulfónico (monohidrato). La mezcla de reacción se continúa agitando 24 horas más a temperatura ambiente. El residuo de evaporación se purifica por medio de FC (1 kg de gel de sílice y diclorometano/éter dietílico = 96: 4). Se obtiene los compuestos del título:

- 30 A) R_f (diclorometano-éter terc-butilmetílico) = 0,36

B) R_f (diclorometano-éter terc-butilmetílico) = 0,44

- 35 g) *Éter 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(R,S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octil-bencilico*

Se disponen 51,1 g de virutas de magnesio en 1,4 litros de tetrahidrofurano a 55°C. Durante 30 minutos se añade gota a gota una disolución de 380 g de éter 2(S)-bromometil-3-metil-butílico, 30,2 ml de 1,2-dibromometano, en 0,8 litros de tetrahidrofurano a 55°C. La mezcla de reacción se continúa agitando 20 minutos más a 55°C, y a continuación se enfría a 5°C. Después se añade gota a gota una disolución de 190 g de 2(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-isopropil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-pentanal en 0,7 litros de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se continúa agitando 3 horas más a temperatura ambiente, después se mezcla a 5°C con disolución saturada de cloruro amónico, y se extrae con éter dietílico. Los extractos concentrados por evaporación se purifican por medio de FC (4 kg de gel de sílice, acetato de etilo-hexano = 1: 3). Se obtiene el compuesto del título como mezcla de diastereómeros: R_f (acetato de etilo-hexano = 1: 2) = 0,26; HPLC R_t = 22,67 y 22,81 (40:60).

- h) *2(S)-Terc-butoxicarbonilamino-4(S)-isopropil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-pentanal*

50 El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 1c) a 1g), empleándose en la etapa 1g), en lugar de 2-(S)-isopropil-3-(p-terc-butil-fenil)-propanol, el 2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propanol. Este se obtiene como sigue:

- 55 i) *2(S)-Isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propanol*

Se añaden gota a gota 186 g de ácido 2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propiónico, en 0,5 litros de tetrahidrofurano a temperatura ambiente, a una disolución agitada a partir de 27,2 g de borhidruro sódico en 1,5 litros de tetrahidrofurano. Después de 45 minutos se añade gota a gota una disolución a partir de 76,2 g de iodo en 1 litro de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita durante 4 días, y a continuación se añade gota a gota cuidadosamente 1 litro de metanol. Tras la evaporación del disolvente, el residuo se recoge en 2 litros de ácido clorhídrico 2N, y se extrae varias veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavan sucesivamente con agua, disolución saturada de tiosulfato sódico,

147
359
360

agua/disolución saturada de sal común (1: 1), hidróxido sódico 0,1 N, y disolución saturada de sal común. Los extractos orgánicos concentrados por evaporación se purifican por medio de FC (2,4 kg de gel de sílice, acetato de etilo-hexano = 1: 4). Se obtiene el compuesto del título: R_f (acetato de etilo-hexano = 1: 1) = 0,28.

5

k) *Acido 2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propiónico*

Se mezclan lentamente 300 g de 4(R)-bencil-3-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propionil}-oxazolidin-2-ona, en 4,8 litros de tetrahidrofurano/agua (3:1) a 0°C, con 0,434 litros de peróxido de hidrógeno 30%. Tras la adición de 31,2 g de hidróxido de litio se agita 3 horas más a 0-20°C. La mezcla de reacción se mezcla a continuación a 0-15°C con 2,55 litros de disolución de sulfito sódico 1,5 M, y se continúa agitando 30 minutos más. Se mezcla con 1 litro de disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y se evapora el tetrahidrofurano. La disolución acuosa se lava varias veces con diclorometano, y a continuación se acidifica con ácido clorhídrico 2N (pH 3,0). Mediante extracción con diclorometano, y subsiguiente destilación del disolvente, se obtiene el compuesto del título: R_f (acetato de etilo-hexano = 2: 1) = 0,30; p.f.: 43,5-44°C.

l) *4(R)-bencil-3-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propionil}-oxazolidin-2-ona*

La disolución de 600 ml de hexametildisilazida de litio 1 M se mezcla con 600 ml de tetrahidrofurano, y se agita a -70°C. Ahora se añade gota a gota la disolución de 156,6 g de 4(R)-bencil-3-isovaleroiloxazolidin-2-ona en 500 ml de tetrahidrofurano, y la mezcla de reacción se continúa agitando 75 minutos a -70°C. Después se añade gota a gota la disolución de 145 g de bromuro de 4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-bencilo en 500 ml de tetrahidrofurano. Se calienta la mezcla de reacción durante 2 horas de -70° a 0°C. La mezcla de reacción se deja reposar 18 horas más a 4°C, y a continuación se mezcla bajo agitación con 250 ml de disolución saturada de cloruro amónico. El tetrahidrofurano se evapora, y el residuo se extrae con acetato de etilo. A partir del residuo de los extractos se obtiene, mediante purificación con FC (2,4 kg de gel de sílice, acetato de etilo-hexano = 1: 1), el compuesto del título: R_f (acetato de etilo-hexano = 1: 2) = 0,30; p.f.: 55-56°C.

30

m) *4-Metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-bencilo*

Se mezclan 113,1 g de alcohol 4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-bencilico, en 1,31 litros de cloroformo bajo agitación a temperatura ambiente, con 97 ml de trimetilbromosilano. Después de 10 minutos se evapora el disolvente, y el residuo se purifica inmediatamente por medio de FC (900 g de gel de sílice, agente eluyente acetato de etilo-hexano = 1: 3). Se obtiene el compuesto del título: R_f (acetato de etilo-hexano = 1: 2) = 0,34; p.f.: 50-51°C.

n) *Alcohol 4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-bencilico*

40

Se agitan 7,7 g de alcohol 3-hidroxi-4-metoxi-bencilico, 10,35 g de carbonato potásico, y 12,1 g de 1-bromo-3-metoxi-propano, en 150 ml de acetona durante 3 días a reflujo. Tras la evaporación del disolvente, el residuo se mezcla con agua, y se extrae con acetato de etilo. A partir de los extractos orgánicos, tras la evaporación del disolvente por medio de FC (240 g de gel de sílice, diclorometano-metanol = 96: 4), se obtiene el compuesto del título: R_f (acetato de etilo-hexano = 2: 1) = 0,31.

45

Ejemplo 125

N-(3-morfolinopropil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-dihidrocloruro

50

Análogamente al ejemplo 124 se obtiene el compuesto del título partiendo de 120 mg de N-(3-morfolinopropil)-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano-metanol-amoniaco conc. = 350: 50: 1) = 0,12; HPLC R_t = 9,64 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 580.

55

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 124a) y 124b), a partir de 3-terc-butoxi-carbonil-5(S)-(2(S)-carboxi-3-metil-butyl)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c) y 4-(3-aminopropil)-morfolina.

60

Ejemplo 126

N-(2,2-dimetil-2-morfolino-etil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-dihidrocloruro

5

Análogamente al ejemplo 124 se obtiene el compuesto del título partiendo de 110 mg de *N*-(2,2-dimetil-2-morfolino-etil)-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,05; HPLC R_t = 10,35 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 594.

10

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 124a) y 124b), a partir de 3-terc-butoxicarbonil-5(S)-(2(S)-carboxi-3-metil-butil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c) y 4-(2-amino-1,1-dimetil-etil)-morfolina.

15 a) 4-(2-Amino-1,1-dimetil-etil)-morfolina

Se mezclan lentamente 3,33 g de hidruro de litio y aluminio, en 85 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente, con una disolución de 8,33 g de amida de ácido 2-metil-2-morfolino-propiónico en 50 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita a continuación 2 horas más a reflujo. La mezcla de reacción enfriada se mezcla sucesivamente con 5 ml de agua, 6,67 ml de hidróxido sódico 2N, y de nuevo con 5 ml de agua. La suspensión se clarifica mediante filtración, y a partir del filtrado concentrado por evaporación se obtiene el compuesto del título crudo: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), δ (ppm) = 3,67 (4H, m), 2,52 (2H, s), 2,48 (4H, m), 1,37 (2H, bs), 0,92 (6H, s).

25 b) Amida de ácido 2-metil-2-morfolino-propiónico

Se mezclan bajo agitación lentamente 57,9 g de 2-metil-2-morfolino-propionitrilo con 272 ml de ácido sulfúrico conc. (reacción exotérmica). Tras la adición de 43 ml de agua se agita durante 2 horas a 100-110°C. La mezcla de reacción enfriada a 50°C se gotea a 0°C a una disolución a partir de 846 ml de amoníaco 20 % en 242 ml de agua. A continuación, la mezcla se extrae varias veces con diclorometano. Las fases orgánicas se lavan con disolución saturada de sal común, y se secan con sulfato sódico. A partir del filtrado concentrado por evaporación se obtiene el compuesto del título crudo: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), δ (ppm) = 7,08 (1H, bs), 5,38 (1H, bs), 3,72 (4H, m), 2,53 (4H, m), 1,22 (6H, s).

35 Ejemplo 127

N-(2-tiomorfolinoetil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-dihidrocloruro

40

Análogamente al ejemplo 124 se obtiene el compuesto del título partiendo de 110 mg de *N*-(2-tiomorfolinoetil)-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,33; HPLC R_t = 10,39 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 582.

45

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 124a) y 124b), a partir de 3-terc-butoxicarbonil-5(S)-(2(S)-carboxi-3-metil-butil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c) y 4-(2-aminoetil)-tiomorfolina.

Ejemplo 128

50

N-(1,1-dimetil-2-morfolinoetil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-dihidrocloruro

55

Análogamente al ejemplo 124 se obtiene el compuesto del título partiendo de 95 mg de *N*-(1,1-dimetil-2-morfolinoetil)-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,42; HPLC R_t = 10,37 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 594.

60

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 124a) y 124b), a partir de 3-terc-butoxicarbonil-5(S)-(2(S)-carboxi-3-metil-butil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c) y 4-(2-amino-2,2-dimetil-etil)-morfolina.

Ejemplo 129

N-[1(*R,S*-metil-2-morfolinoetil)-amida de ácido 5(*S*)-amino-4(*S*)-hidroxi-2(*S*),7(*S*)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-dihidrocloruro

5 Análogamente al ejemplo 124 se obtiene el compuesto del título partiendo de 73 mg de *N*-[1(*R,S*)-metil-2-morfolino-etil]-amida de ácido 5(*S*)-terc-butoxicarbonilamino-4(*S*)-hidroxi-2(*S*),7(*S*)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,43; HPLC R_t = 9,98/10,58 minutos; FAB-MS ($M+H$)⁺ = 580.

10 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 124a) y 124b), a partir de 3-terc-butoxicarbonil-5(*S*)-(2(*S*)-carboxi-3-metil-butil)-4(*S*)-{2(*S*)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c) y 4-(2-amino-2(*R,S*)-metil-etil)-morfolina.

15 Ejemplo 130

N-(1-carbamoil-1-metil-etil)-amida de ácido 5(*S*)-amino-4(*S*)-hidroxi-2(*S*),7(*S*)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro

20 Se mezcla 56 mg de *N*-(1-carbamoil-1-metil-etil)-amida de ácido 5(*S*)-terc-butoxicarbonilamino-4(*S*)-hidroxi-2(*S*),7(*S*)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico, en 1,5 ml de diclorometano a 0°C, con 1,5 ml de ácido trifluoroacético. Se agita 30 minutos más a 0°C. La mezcla de reacción se vierte sobre hidróxido sódico 1N enfriado, y el producto se extrae varias veces con diclorometano. Las fases orgánicas se secan, y se mezclan con ácido clorhídrico etérico. Tras la concentración por evaporación se obtiene el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,30; HPLC R_t = 11,25; FAB-MS ($M+H$)⁺ = 538.

Los materiales de partida se obtienen como sigue:

30 a) *N*-(1-carbamoil-1-metil-etil)-amida de ácido 5(*S*)-terc-butoxicarbonilamino-4(*S*)-hidroxi-2(*S*),7(*S*)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico

35 Se mezclan 82 mg de 3-terc-butoxicarbonil-5(*S*)-{2(*S*)-[*N*-(1-carbamoil-1-metil-etil)carbamoil]-2(*S*)-isopropil-etil}-4(*S*)-{2(*S*)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina, en 5 ml de metanol a 0°C, con 5 mg de ácido *p*-tolueno sulfónico (monohidrato). La disolución de reacción se continúa agitando 18 horas a temperatura ambiente. Tras la evaporación del disolvente, el residuo se mezcla con 20 ml de disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y se extrae varias veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos concentrados por evaporación se purifican por medio de FC (35 g de gel de sílice, diclorometano/metanol = 9: 1). Se obtiene el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,47.

b) 3-Terc-butoxicarbonil-5(*S*)-{2(*S*)-[*N*-(1-carbamoil-1-metil-etil)carbamoil]-2(*S*)-isopropil-etil}-4(*S*)-{2(*S*)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina

45 Se mezclan 119 mg de 3-terc-butoxicarbonil-5(*S*)-{2(*S*)-carboxi-3-metil-butil}-4(*S*)-{2(*S*)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124c), en 8 ml de dimetilformamida, sucesivamente con 106 µl de 4-metil-morfolina, 66 mg de amida de ácido 2-aminoisobutírico-hidrocloruro, y 91 mg de hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametil-uronio (HBTU). Se agita la mezcla de reacción durante 8 días a 40°C. La mezcla se concentra por evaporación, y el residuo se distribuye entre acetato de etilo y disolución saturada de sal común. Las fases orgánicas se concentran por evaporación, y el residuo se purifica por medio de FC (60 g de gel de sílice, diclorometano/metanol = 95: 5). Se obtiene el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 95: 5) = 0,30.

Ejemplo 131

55 {*N*-[3-(*N*-metil-carbamoil)-propil]}-amida de ácido 5(*S*)-amino-4(*S*)-hidroxi-2(*S*),7(*S*)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro

60 Análogamente al ejemplo 124 se obtiene el compuesto del título partiendo de 101 mg de {*N*-[3-(*N*-metil-carbamoil)-propil]}-amida de ácido 5(*S*)-terc-butoxicarbonilamino-4(*S*)-hidroxi-2(*S*),7(*S*)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,32; HPLC R_t = 10,11 minutos; FAB-MS ($M+H$)⁺ = 552.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130a) y 124b), a partir de 3-terc-butoxi-carbonil-5(S)-(2(S)-carboxi-3-metil-butil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c) y amida de ácido 4-amino-N-metil-butírico-hidroclo-
 5 ruo.

Ejemplo 132

{N-[3-(N,N-dimetil-carbamoil)-propil]}-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro
 10

Análogamente al ejemplo 124 se obtiene el compuesto del título partiendo de 91 mg de {N-[3-(N,N-dimetil-carbamoil)-propil]}-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,36;
 15 HPLC R_t = 10,38 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 566.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130a) y 124b), a partir de 3-terc-butoxi-carbonil-5(S)-(2(S)-carboxi-3-metil-butil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c) y amida de ácido 4-amino-N,N-dimetil-butírico-hidro-
 20 cloruro.

Ejemplo 133

N-[2-(N,N-dimetil-carbamoil)-etil]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro
 25

Análogamente al ejemplo 124 se obtiene el compuesto del título partiendo de 87 mg de N-[2-(N,N-dimetil-carbamoil)-propil]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,38; HPLC
 30 R_t = 10,31 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 552.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130a) y 124b), a partir de 3-terc-butoxi-carbonil-5(S)-(2(S)-carboxi-3-metil-butil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c) y amida de ácido 3-amino-N,N-dimetil-propiónico-hi-
 35 drocloruro.

Ejemplo 134

[N-(1-carbamoil-metil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro
 40

Análogamente al ejemplo 124 se obtiene el compuesto del título partiendo de 84 mg de [N-(1-carbamoil-metil)]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,20; HPLC R_t = 9,73 minutos;
 45 FAB-MS $(M+H)^+$ = 510.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130a) y 124b), a partir de 3-terc-butoxi-carbonil-5(S)-(2(S)-carboxi-3-metil-butil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c) y glicinamida-hidrocloreuro.
 50

Ejemplo 135

[N-(2-carbamoil-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro
 55

Análogamente al ejemplo 124 se obtiene el compuesto del título partiendo de 78 mg de N-(2-carbamoil-etil)-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,24; HPLC R_t = 9,87 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 524.
 60

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130a) y 124b), a partir de 3-terc-butoxi-carbonil-5(S)-(2(S)-carboxi-3-metil-butil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-

propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c) y amida de ácido 3-aminopropiónico-hidrocloruro.

Ejemplo 136

5 *N*-(3-carbamoilpropil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro

Análogamente al ejemplo 124 se obtiene el compuesto del título partiendo de 74 mg de N-(3-carbamoilpropil)-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,06; HPLC R_t = 10,27 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 538.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130a) y 124b), a partir de 3-terc-butoxi-carbonil-5(S)-(2(S)-carboxi-3-metil-butil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c) y amida de ácido 4-aminobutírico-hidrocloruro.

Ejemplo 137

20 *N*-(2-carbamoil-2,2-dimetil-etil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro

Análogamente al ejemplo 124 se obtiene el compuesto del título partiendo de 94 mg de N-(2-carbamoil-2,2-dimetil-etil)-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,33; HPLC R_t = 11,26 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 552.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130a) y 124b), a partir de 3-terc-butoxi-carbonil-5(S)-(2(S)-carboxi-3-metil-butil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c) y amida de ácido 3-amino-2,2-dimetil-propiónico-hidrocloruro.

Ejemplo 138

35 *N*-[2,2-dimetil-2-(N-metil-carbamoil)-etil]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro

Análogamente al ejemplo 124 se obtiene el compuesto del título partiendo de 87 mg de N-[2,2-dimetil-2-(N-metil-carbamoil)-etil]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,40; HPLC R_t = 11,69 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 566.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130a) y 124b), a partir de 3-terc-butoxi-carbonil-5(S)-(2(S)-carboxi-3-metil-butil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c) y amida de ácido 3-amino-2,2-dimetil-N-metil-propiónico-hidrocloruro.

a) *Amida de ácido 3-amino-2,2-dimetil-N-metil-propiónico-hidrocloruro*

Análogamente al ejemplo 121 a), a partir de amida de ácido 3-benciloxycarbonilamino-2,2-dimetil-N-metil-propiónico.

b) *Amida de ácido 3-benciloxycarbonilamino-2,2-dimetil-N-metil-propiónico*

Se agitan 4,19 g de 3-benciloxycarbonilamino-2,2-dimetilpropionato de etilo y 50 ml de metilamina 33% (en etanol) durante 8 días a 60°C en el tubo de bomba. La mezcla de reacción se concentra por evaporación, y el residuo se purifica por medio de FC (220 g de gel de sílice, diclorometano-metanol = 95: 5). Se obtiene el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,51.

c) *3-Benciloxycarbonilamino-2,2-dimetilpropionato de etilo*

Se mezclan 29,04 g de 3-amino-2,2-dimetilpropionato de etilo, en 500 ml de acetato de etilo y 250 ml de disolución de hidrogenocarbonato sódico 1M, a 0-5°C lentamente con 31 ml de cloroformiato de bencilo

122
364
368

ES 2 137 478 T3

90%. Se agita 2 horas más a 0-5°C, y se extrae la mezcla de reacción con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con disolución saturada de sal común, y a continuación se concentran por evaporación. El residuo de evaporación se purifica por medio de FC (1 kg de gel de sílice, agente eluyente acetato de etilo-hexano = 1: 3). Se obtiene el compuesto del título: R_f (acetato de etilo-hexano = 1: 3) = 0,28.

5 Ejemplo 139

N-[2-(*N*-metil-carbamoyl)etil]-amida de ácido 5(*S*)-amino-4(*S*)-hidroxi-2(*S*),7(*S*)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro

10 Análogamente al ejemplo 124 se obtiene el compuesto del título partiendo de 92 mg de *N*-[2-(*N*-metil-carbamoyl)-etil]-amida de ácido 5(*S*)-terc-butoxicarbonilamino-4(*S*)-hidroxi-2(*S*),7(*S*)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,24; HPLC R_t = 10,40 minutos; FAB-MS ($M+H$)⁺ = 538.

15 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130a) y 124b), a partir de 3-terc-butoxicarbonil-5(*S*)-(2(*S*)-carboxi-3-metil-butyl)-4(*S*)-{2(*S*)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c) y amida de ácido 3-amino-*N*-metil-propiónico-hidrocloreuro.

20 Ejemplo 140

N-(3-morfolino-3-oxo-propil)-amida de ácido 5(*S*)-amino-4(*S*)-hidroxi-2(*S*),7(*S*)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro

25 Análogamente al ejemplo 124 se obtiene el compuesto del título partiendo de 99 mg de *N*-(3-morfolino-3-oxo-propil)-amida de ácido 5(*S*)-terc-butoxicarbonilamino-4(*S*)-hidroxi-2(*S*),7(*S*)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,51; HPLC R_t = 11,35 minutos; FAB-MS ($M+H$)⁺ = 594.

30 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130a) y 124b), a partir de 3-terc-butoxicarbonil-5(*S*)-(2(*S*)-carboxi-3-metil-butyl)-4(*S*)-{2(*S*)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c) y morfólida de ácido 3-amino-propiónico-hidrocloreuro.

35 Ejemplo 141

N-(2-carbamoyl-1(*R,S*)-metil-etil)-amida de ácido 5(*S*)-amino-4(*S*)-hidroxi-2(*S*),7(*S*)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro

40 Análogamente al ejemplo 124 se obtiene el compuesto del título partiendo de 86 mg de [N-(2-carbamoyl-1(*R,S*)-metil-etil)]-amida de ácido 5(*S*)-terc-butoxicarbonilamino-4(*S*)-hidroxi-2(*S*),7(*S*)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,24; HPLC R_t = 10,43/11,16 minutos; FAB-MS ($M+H$)⁺ = 538.

45 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130a) y 124b), a partir de 3-terc-butoxicarbonil-5(*S*)-(2(*S*)-carboxi-3-metil-butyl)-4(*S*)-{2(*S*)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c) y amida de ácido 3(*R,S*)-aminobutírico-hidrocloreuro.

Ejemplo 142

50 {*N*-[2-(*N*-metil-carbamoyl)-1(*R,S*)-metil-etil]}-amida de ácido 5(*S*)-amino-4(*S*)-hidroxi-2(*S*),7(*S*)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro

55 Análogamente al ejemplo 124 se obtiene el compuesto del título partiendo de 95 mg de {*N*-[2-(*N*-metil-carbamoyl)-1(*R,S*)-metil-etil]}-amida de ácido 5(*S*)-terc-butoxicarbonilamino-4(*S*)-hidroxi-2(*S*),7(*S*)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,33; HPLC R_t = 10,78/11,45 minutos; FAB-MS ($M+H$)⁺ = 552.

60 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130a) y 124b), a partir de 3-terc-butoxicarbonil-5(*S*)-(2(*S*)-carboxi-3-metil-butyl)-4(*S*)-{2(*S*)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c) y amida de ácido 3(*R,S*)-amino-*N*-metil-butírico-hidrocloreuro.

365
123
366

Ejemplo 143

{N-[2-(N,N-dimetil-carbamoil)-1(R,S)-metil-etil]}-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro

Análogamente al ejemplo 124 se obtiene el compuesto del título partiendo de 95 mg de {N-[2-(N,N-dimetil-carbamoil)-1(R,S)-metil-etil]}-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,39; HPLC R_t = 11,44/12,04 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 566.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130a) y 124b), a partir de 3-terc-butoxi-carbonil-5(S)-(2(S)-carboxi-3-metil-butil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c) y amida de ácido 3(R,S)-amino-N,N-dimetil-butírico-hidrocloruro.

Ejemplo 144

[N-(2-carbamoil-1(R)-isopropil-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro

Análogamente al ejemplo 124 se obtiene el compuesto del título partiendo de 71 mg de [N-(2-carbamoil-1(R)-isopropil-etil)]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,27; HPLC R_t = 10,64 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 566.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130a) y 124b), a partir de 3-terc-butoxi-carbonil-5(S)-(2(S)-carboxi-3-metil-butil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c) y amida de ácido 3(S)-amino-4-metil-pentanoico-hidrocloruro.

a) Amida de ácido 3(S)-amino-4-metil-pentanoico-hidrocloruro

Se obtiene análogamente al ejemplo 121 a), a partir de amida de ácido 3(R)-benciloxicarbonilamino-4-metil-pentanoico.

b) Amida de ácido 3(S)-benciloxicarbonilamino-4-metil-pentanoico

Se agitan 2,23 g de 3(S)-benciloxicarbonilamino-4-metil-pentanoato de etilo y 50 ml de amoníaco 6N (en metanol) durante 6 días a 75°C en el tubo de bomba. La mezcla de reacción se concentra por evaporación, y el residuo se cristaliza a partir de acetato de etilo. Se obtiene el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 95: 5) = 0,20; p.f.: 171-172°C.

Ejemplo 145

{N-[2-(N-metilcarbamoil)-1(R)-isopropil-etil]}-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro

Análogamente al ejemplo 124 se obtiene el compuesto del título partiendo de 81 mg de {N-[2-(N-metilcarbamoil)-1(R)-isopropil-etil]}-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,37; HPLC R_t = 10,96 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 580.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130a) y 124b), a partir de 3-terc-butoxi-carbonil-5(S)-(2(S)-carboxi-3-metil-butil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c) y N-(metil)amida de ácido 3(R)-amino-4-metil-pentanoico-hidrocloruro.

a) N-(metil)amida de ácido 3(R)-amino-4-metil-pentanoico-hidrocloruro

Obtenido análogamente al ejemplo 121 a), a partir de N-(metil)amida de ácido 3(R)-benciloxicarbonilamino-4-metil-pentanoico.

124
366
367

b) *N*-(metil)amida de ácido 3(*S*)-benciloxicarbonilamino-4-metil-pentanoico

Se dejan reposar 2,23 g de 3(*R*)-benciloxicarbonilamino-4-metil-pentanoato de etilo y 50 ml de metilamina 33 % (en etanol) durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra por evaporación, y el residuo se cristaliza a partir de acetato de etilo. Se obtiene el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 95: 5) = 0,24; p.f.: 190-191°C.

Ejemplo 146

{*N*-[2-(*N,N*-dimetilcarbamoil)-1(*R*)-isopropil-etil]}-amida de ácido 5(*S*)-amino-4(*S*)-hidroxi-2(*S*),7(*S*)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro

Análogamente al ejemplo 124 se obtiene el compuesto del título partiendo de 81 mg de {*N*-[2-(*N,N*-dimetilcarbamoil)-1(*R*)-isopropil-etil]}-amida de ácido 5(*S*)-terc-butoxicarbonilamino-4(*S*)-hidroxi-2(*S*),7(*S*)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,45; HPLC R_t = 11,76 minutos; FAB-MS ($M+H$)⁺ = 594.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130a) y 124b), a partir de 3-terc-butoxicarbonil-5(*S*)-(2(*S*)-carboxi-3-metil-butil)-4(*S*)-{2(*S*)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c) y *N,N*-dimetilamida de ácido 3(*R*)-amino-4-metil-pentanoico-hidrocloruro.

a) *N,N*-dimetilamida de ácido 3(*R*)-amino-4-metil-pentanoico-hidrocloruro

Se obtiene análogamente al ejemplo 121 a), a partir de *N,N*-dimetilamida de ácido 3(*R*)-benciloxicarbonilamino-4-metil-pentanoico.

b) *N,N*-dimetilamida de ácido 3(*R*)-benciloxicarbonilamino-4-metil-pentanoico

Se agitan 2,23 g de 3(*R*)-benciloxicarbonilamino-4-metil-pentanoato de etilo y 50 ml de metilamina 30 % (en metanol) durante 6 días a 75°C en el tubo de bomba. La mezcla de reacción se concentra por evaporación, y el residuo se purifica por medio de FC (diclorometano-metanol = 97: 3). Se obtiene el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 95: 5) = 0,40.

Ejemplo 147

[*N*-(1(*S*)-carbamoil-2-hidroxi-etil)]-amida de ácido 5(*S*)-amino-4(*S*)-hidroxi-2(*S*),7(*S*)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro

Análogamente al ejemplo 130 se obtiene el compuesto del título partiendo de 82 mg de [*N*-(1(*S*)-carbamoil-2-hidroxi-etil)]-amida de ácido 5(*S*)-terc-butoxicarbonilamino-4(*S*)-hidroxi-2(*S*),7(*S*)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,16; HPLC R_t = 10,09 minutos; FAB-MS ($M+H$)⁺ = 540.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130a) y 124b), a partir de 3-terc-butoxicarbonil-5(*S*)-(2(*S*)-carboxi-3-metil-butil)-4(*S*)-{2(*S*)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c) y *L*-serinamida-hidrocloruro.

Ejemplo 148

[*N*-(1(*S*),2-dicarbamoil-etil)]-amida de ácido 5(*S*)-amino-4(*S*)-hidroxi-2(*S*),7(*S*)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro

Análogamente al ejemplo 130 se obtiene el compuesto del título partiendo de 68 mg de [*N*-(1(*S*),2-dicarbamoil-etil)]-amida de ácido 5(*S*)-terc-butoxicarbonilamino-4(*S*)-hidroxi-2(*S*),7(*S*)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,12; HPLC R_t = 9,54 minutos; FAB-MS ($M+H$)⁺ = 567.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130a) y 124b), a partir de 3-terc-butoxicarbonil-5(*S*)-(2(*S*)-carboxi-3-metil-butil)-4(*S*)-{2(*S*)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c) y diamida de ácido *L*-aspártico-hidrocloruro.

Ejemplo 149

[N-(1(S),3-dicarbamoil-propil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro

5 Análogamente al ejemplo 130 se obtiene el compuesto del título partiendo de 83 mg de [N-(1(S),3-dicarbamoil-propil)]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,13; HPLC R_t = 9,50 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 581.

10 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130a) y 124b), a partir de 3-terc-butoxi-carbonil-5(S)-(2(S)-carboxi-3-metil-butil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c) y diamida de ácido L-glutárico-hidrocloruro.

15 Ejemplo 150

[N-(1(S)-carbamoil-propil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro

20 Análogamente al ejemplo 130 se obtiene el compuesto del título partiendo de 90 mg de [N-(1(S)-carbamoil-propil)]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,30; HPLC R_t = 10,73 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 538.

25 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130a) y 124b), a partir de 3-terc-butoxi-carbonil-5(S)-(2(S)-carboxi-3-metil-butil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c) y amida de ácido 2(S)-butírico-hidrocloruro.

Ejemplo 151

30 *[N-(1(S)-carbamoil-2(S)-metil-butil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro*

35 Análogamente al ejemplo 130 se obtiene el compuesto del título partiendo de 73 mg de [N-(1(S)-carbamoil-2(S)-metil-butil)]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,36; HPLC R_t = 11,59 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 566.

40 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130a) y 124b), a partir de 3-terc-butoxi-carbonil-5(S)-(2(S)-carboxi-3-metil-butil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c) y L-isoleucinamida-hidrocloruro.

Ejemplo 152

45 *N-[2(R,S)-carbamoil-2(R,S)-metil-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro*

50 Análogamente al ejemplo 124 se obtiene el compuesto del título partiendo de 93 mg de N-[2(R,S)-carbamoil-2(R,S)-metil-etil)]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,28; HPLC R_t = 10,19/10,31 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 538.

55 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130a) y 124b), a partir de 3-terc-butoxi-carbonil-5(S)-(2(S)-carboxi-3-metil-butil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c) y amida de ácido 3-amino-2(R,S)-metil-propiónico-hidrocloruro.

Ejemplo 153

60 *N-[2(R,S)-(N-metilcarbamoil)-2(R,S)-metil-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro*

Análogamente al ejemplo 124 se obtiene el compuesto del título partiendo de 93 mg de N-[2(R,S)-(N-metilcarbamoil)-2(R,S)-metil-etil)]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidro-

xi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,31; HPLC R_t = 10,76/10,85 minutos; FAB-MS $(M+H)^+ = 552$.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130a) y 124b), a partir de 3-terc-butoxi-carbonil-5(S)-(2(S)-carboxi-3-metil-butil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c) y N-metil-amida de ácido 3-amino-2(R,S)-metil-propiónico-hidrocloreuro.

a) *N-metilamida de ácido 3-amino-2(R,S)-metil-propiónico-hidrocloreuro*

Se obtiene análogamente al ejemplo 121 a), a partir de N-metilamida de ácido 3-benciloxycarbonilamino-2(R,S)-metil-propiónico.

b) *N-metilamida de ácido 3-benciloxycarbonilamino-2(R,S)-metil-propiónico*

Se agitan 2,52 g de 3-benciloxycarbonilamino-2(R,S)-metil-propionato de metilo y 50 ml de metilamina 33 % (en etanol) durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra por evaporación, y a partir del residuo se obtiene, mediante cristalización a partir de acetato de etilo, se obtiene el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 95: 5) = 0,42; p.f.: 128-129°C.

c) *3-Benciloxycarbonilamino-2(R,S)-metil-propionato de metilo*

Se dejan reposar 22,6 g de ácido 3-benciloxycarbonilamino-2(R,S)-metil-propiónico, en 230 ml de metanol, con unas gotas de ácido sulfúrico concentrado durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentra por evaporación, y el residuo se purifica por medio de FC (220 g de gel de sílice, diclorometano). Se obtiene el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 95: 5) = 0,60.

d) *Acido 3-benciloxycarbonilamino-2(R,S)-metil-propiónico*

Se mezclan 25 g de ácido 3-amino-2(R,S)-metil-propiónico, en 533 ml de hidróxido sódico 1N a 0°C, con una disolución a partir de 41,7 ml de cloroformiato de bencilo (90 %) en tolueno. La mezcla de reacción se reagita 30 minutos más a 0°C. Tras adición de 400 ml de éter dietílico, la fase acuosa se separa, y se mezcla con 140 ml de ácido clorhídrico 4N.

Mediante extracción con éter dietílico se obtiene, a partir de la fase orgánica, el compuesto del título crudo: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,41.

Ejemplo 154

[N-(2-carbamoyl-1(S)-metil-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro

Análogamente al ejemplo 124 se obtiene el compuesto del título partiendo de 445 mg de [N-(2-carbamoyl-1(S)-metil-etil)]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxycarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,24; HPLC R_t = 10,27 minutos; FAB-MS $(M+H)^+ = 538$.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130a) y 124b), a partir de 3-terc-butoxi-carbonil-5(S)-(2(S)-carboxi-3-metil-butil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c) y amida de ácido 3-(S)-aminobutírico-hidrocloreuro.

Ejemplo 155

[N-(2-carbamoyl-1(R)-metil-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro

Análogamente al ejemplo 124 se obtiene el compuesto del título partiendo de 445 mg de [N-(2-carbamoyl-1(R)-metil-etil)]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxycarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,24; HPLC R_t = 10,92 minutos; FAB-MS $(M+H)^+ = 538$.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130a) y 124b), a partir de 3-terc-butoxi-

369-127
370

carbonil-5(S)-(2(S)-carboxi-3-metil-butil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c) y amida de ácido 3-(R)-aminobutírico-hidrocloruro.

Ejemplo 156

5 *N*-[2(S)-carbamoil-2(S)-metil-etil]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro

10 Análogamente al ejemplo 124 se obtiene el compuesto del título partiendo de 350 mg de *N*-[2(S)-carbamoil-2(S)-metil-etil]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico (diastereómero A): R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,19; HPLC R_t = 10,50 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 538.

El material de partida se obtuvo como sigue:

15 *N*-[2(S)-carbamoil-2(S)-metil-etil]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro

(Diastereómero A)

20 y

N-[2(S)-carbamoil-2(R)-metil-etil]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro

25 (Diastereómero B)

30 Se mezclan 1,29 g de 3-terc-butoxicarbonil-5(S)-{2-[*N*-(2-carbamoil-2(R,S)-metil-etil)-carbamoil]-2(S)-isopropil-etil}-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina, en 50 ml de metanol a 0°C, con 40 mg de ácido p-toluenosulfónico (monohidrato). La disolución de reacción se continúa agitando 18 horas a temperatura ambiente. Tras la evaporación del disolvente, el residuo se mezcla con 100 ml de disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y se extrae varias veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos concentrados por evaporación se separan y purifican mediante FC (5 veces 60 g de gel de sílice, diclorometano-metanol = 9: 1). Se obtiene los

35 compuestos del título:
diastereómero A: R_f (diclorometano-metanol = 95: 5) = 0,19,

40 diastereómero B: R_f (diclorometano-metanol = 95: 5) = 0,14.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 124b), a partir de 3-terc-butoxi-carbonil-5(S)-(2(S)-carboxi-3-metil-butil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c) y amida de ácido 3-amino-2(R,S)-metilpropiónico-hidrocloruro.

45 Ejemplo 157

N-[2(R)-carbamoil-2(R)-metil-etil]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro

50 Análogamente al ejemplo 124 se obtiene el compuesto del título partiendo de 370 mg de *N*-[2(R)-carbamoil-2(R)-metil-etil]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico (diastereómero B, ejemplo 156a)): R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,19; HPLC R_t = 10,39 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 538.

55 Ejemplo 158

{*N*-[2(R)-(N-metil-carbamoil)-2(R)-metil-etil]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro

60 Análogamente al ejemplo 124 se obtiene el compuesto del título partiendo de 60 mg de {*N*-[2(R)-(N-metil-carbamoil)-2(R)-metil-etil]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-

diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,31; HPLC R_t = 10,33 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 552.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130a), a partir de 3-terc-butoxicarbonil-5(S)-{2-[N-(2(R)-(N-metil-carbamoil)-2(R)-metil-etil)carbamoil]-2(S)-isopropil-etil]-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina.

a) 3-Terc-butoxicarbonil-5(S)-{2(S)-[N-(2(R)-(N-metil-carbamoil)-2(R)-metil-etil)carbamoil]-2(S)-isopropil-etil]-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina

Se dejan reposar 120 mg de 3-terc-butoxicarbonil-5(S)-{2(S)-[N-(2(R)-metoxi-carbonil)-2(R)-metil-etil)carbamoil]-2(S)-isopropil-etil]-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina en 5 ml de disolución de metilamina 33 % (en etanol) durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra por evaporación, y el residuo se purifica por medio de FC (30 g de gel de sílice, diclorometano-metanol = 95: 5). Se obtiene el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 95: 5) = 0,30.

b) 3-Terc-butoxicarbonil-5(S)-{2(S)-[N-(2(R)-metoxycarbonil)-2(R)-metil-etil)-carbamoil]-2(S)-isopropil-etil]-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina

El compuesto del título se obtiene análogamente al ejemplo 124 b), a partir de 3-terc-butoxicarbonil-5(S)-(2(S)-carboxi-3-metil-butil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c) y 3-amino-2(R)-metilpropionato de metilo-hidrocloreto.

c) 3-Amino-2(R)-metilpropionato de metilo-hidrocloreto

Se hidrogenan 2,7 g de 3-azido-2(R)-metilpropionato de metilo en presencia de 1,4 g de Pd/C 10 % en 50 ml de tetrahidrofurano, durante 4 horas a temperatura ambiente, a pH 6,0 (pH-Stat; ácido clorhídrico 2N). La mezcla de reacción se filtra y se concentra por evaporación. Mediante cristalización a partir de isopropanol-éter dietílico se obtiene el compuesto del título: 1H -NMR. (CD_3OD), δ (ppm) = 7,95 (3H, bs), 3,65 (3H, s), 3,12-2,78 (3H, m), 1,15 (3H, d); p.f.: 122-125°C.

Ejemplo 159

{N-[2(S)-(N-metil-carbamoil)-2(S)-metil-etil]}-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreto

Análogamente al ejemplo 124 se obtiene el compuesto del título partiendo de 81 mg de {N-[2(S)-(N-metil-carbamoil)-2(S)-metil-etil]}-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,31; HPLC R_t = 10,50 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 552.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 158 a) a c), a partir de 3-terc-butoxicarbonil-5(S)-(2(S)-carboxi-3-metil-butil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c), y 3-amino-2(S)-metilpropionato de metilo-hidrocloreto.

Ejemplo 160

[N-(2-carboxi-2,2-dimetil-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreto

Análogamente al ejemplo 124 se obtiene el compuesto del título partiendo de 71 mg de [N-(2-carboxi-2,2-dimetil-etil)]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,52; HPLC R_t = 10,95 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 553.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130 a), a partir de 3-terc-butoxicarbonil-5(S)-{2(S)-[N-(2-carboxi-2,2-dimetil-etil)-carbamoil]-2(S)-isopropil-etil]-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina.

129
371
372

a) 3-Terc-butoxicarbonil-5(S)-{2-(S)-[N-(2-carboxi-2,2-dimetil-etil)-carbamoil]-2(S)-isopropil-etil}-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina.

5 Se agitan 36 mg de 3-terc-butoxicarbonil-5(S)-{2-(S)-[N-(2-etiloxicarbonil-2,2-dimetil-etil)-carbamoil]-2(S)-isopropil-etil}-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina en 1 ml de etanol y 0,1 ml de hidróxido potásico 2N, durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra por evaporación y, tras adición de 0,1 ml de ácido clorhídrico 2N, se extrae varias veces con éter dietílico. Los extractos concentrados por evaporación se purifican por medio de FC (18 g de gel de sílice, diclorometano-metanol = 9: 1). Se obtiene el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,45.

15 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 124 b), a partir de 3-terc-butoxicarbonil-5(S)-(2-(S)-carboxi-3-metil-butil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c), y 3-amino-2,2-dimetilpropionato de etilo.

Ejemplo 161

20 [N-(2-carboxi-2,2-dietil-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocioruro

25 Análogamente al ejemplo 124 se obtiene el compuesto del título partiendo de 136 mg de [N-(2-carboxi-2,2-dietil-etil)]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,26; HPLC R_t = 12,53 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 581.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130 a), a partir de 3-terc-butoxicarbonil-5(S)-{2-(S)-[N-(2-carboxi-2,2-dietil-etil)-carbamoil]-2(S)-isopropil-etil}-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina.

30 a) 3-Terc-butoxicarbonil-5(S)-{2-(S)-[N-(2-carboxi-2,2-dietil-etil)-carbamoil]-2(S)-isopropil-etil}-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina.

35 Se agitan 258 mg de 3-terc-butoxicarbonil-5(S)-{2-(S)-[N-(2-etiloxicarbonil-2,2-dietil-etil)-carbamoil]-2(S)-isopropil-etil}-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina en 6 ml de etanol y 0,69 ml de hidróxido potásico 2N, durante 24 horas a 80°C. La mezcla de reacción se concentra por evaporación y, tras adición de 0,69 ml de ácido clorhídrico 2N, se extrae varias veces con éter dietílico. Los extractos concentrados por evaporación se purifican por medio de FC (35 g de gel de sílice, diclorometano-metanol = 9: 1). Se obtiene el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,50.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 124 b), a partir de 3-terc-butoxicarbonil-5(S)-(2-(S)-carboxi-3-metil-butil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c), y 3-amino-2,2-dietilpropionato de etilo.

Ejemplo 162

50 N-[(1-carboxi-ciclopentil)-metil]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocioruro

55 Análogamente al ejemplo 124 se obtiene el compuesto del título partiendo de 142 mg de N-[(1-carboxi-ciclopentil)-metil]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,52; HPLC R_t = 12,18 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 579.

60 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130 a), 161 a), y 124 b), a partir de 3-terc-butoxicarbonil-5(S)-(2(S)-carboxi-3-metil-butil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c), y 1-(aminometil)ciclopentano-1-carboxilato de etilo.

430
372
373

Ejemplo 163

{N-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]}-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro

5 Análogamente al ejemplo 124 se obtiene el compuesto del título partiendo de 100 mg de {N-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]}-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,19; HPLC R_t = 12,30 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 549.

10 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130 a) y 124 b), a partir de 3-terc-butoxicarbonil-5(S)-(2(S)-carboxi-3-metil-butil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c)), y 2-(1H-tetrazol-5-il)-etilamina.

15 Ejemplo 164

N-[1(S)-(5-oxopirrolidin-2-il)metil]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro

20 Análogamente al ejemplo 124 se obtiene el compuesto del título partiendo de 100 mg de N-[1(S)-(5-oxopirrolidin-2-il)-metil]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,27; HPLC R_t = 12,55 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 550.

25 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130 a) y 124 b), a partir de 3-terc-butoxicarbonil-5(S)-(2(S)-carboxi-3-metil-butil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c)), y 5(S)-(aminometil)-2-pirrolidona.

Ejemplo 165

30 *N-[1(R)-(5-oxopirrolidin-2-il)-metil]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro*

35 Análogamente al ejemplo 124 se obtiene el compuesto del título partiendo de 95 mg de N-[1(R)-(5-oxopirrolidin-2-il)-metil]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano-metanol = 8: 2) = 0,31; HPLC R_t = 12,24 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 550.

40 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130 a) y 124 b), a partir de 3-terc-butoxicarbonil-5(S)-(2(S)-carboxi-3-metil-butil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c)), y 5(R)-(aminometil)-2-pirrolidona.

Ejemplo 166

45 *{N-[(N,N-dimetil)-carbamoil-metil]}-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro*

50 Análogamente al ejemplo 130 se obtiene el compuesto del título partiendo de 56 mg de {N-[(N,N-dimetil)-carbamoil-metil]}-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico, tras liofilizado: R_f (acetato de etilo-metanol-amoniaco conc. = 80: 15: 5) = 0,42; HPLC R_t = 11,82 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 538.

55 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130 a) y 124 b), a partir de 3-terc-butoxicarbonil-5(S)-(2(S)-carboxi-3-metil-butil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c)), y (N,N-dimetil)-amida de ácido 2(S)-aminoacético-hidrocloruro.

Ejemplo 167

60 *N-[(morfolin-4-il)-carbonil-metil]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro*

Análogamente al ejemplo 130 se obtiene el compuesto del título partiendo de 76 mg de N-[(morfolin-2-il)-carbonil-metil]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-

137
373
3-A

[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico, tras liofilizado: R_f (acetato de etilo-metanol-amoniaco conc. = 80: 15: 5) = 0,43; HPLC R_t = 10,66 minutos; FAB-MS $(M+H)^+ = 580$.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130 a) y 124 b), a partir de 3-terc-butoxi-carbonil-5(S)-(2(S)-carboxi-3-metil-butil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c)), y N-morfolida de ácido 2-aminoacético-hidrocloruro.

Ejemplo 168

10 *[N-1(S)-carbamoil-etil]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro*

Análogamente al ejemplo 130 se obtiene el compuesto del título partiendo de 64 mg de [N-1(S)-carbamoil-etil]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico, tras liofilizado: R_f (acetato de etilo-metanol-amoniaco conc. = 80: 15: 5) = 0,42; HPLC R_t = 10,48 minutos; FAB-MS $(M+H)^+ = 524$.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130 a) y 124 b), a partir de 3-terc-butoxi-carbonil-5(S)-(2(S)-carboxi-3-metil-butil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c)), y amida de ácido 2(S)-aminopropiónico-hidrocloruro.

Ejemplo 169

25 *N-{1(S)-[(N-metil)-carbamoil]-etil}-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro*

Análogamente al ejemplo 130 se obtiene el compuesto del título partiendo de 31 mg de N-{1(S)-[(N-metil)-carbamoil]-etil}-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico, tras liofilizado: R_f (acetato de etilo-metanol-amoniaco conc. = 80: 15: 5) = 0,38; HPLC R_t = 11,08 minutos; FAB-MS $(M+H)^+ = 538$.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130 a) y 124 b), a partir de 3-terc-butoxi-carbonil-5(S)-(2(S)-carboxi-3-metil-butil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c)), y (N-metil)-amida de ácido 2(S)-aminopropiónico-hidrocloruro.

Ejemplo 170

40 *N-{1(S)-[(N,N-dimetil)-carbamoil]-etil}-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro*

Análogamente al ejemplo 130 se obtiene el compuesto del título partiendo de 86 mg de N-{1(S)-[(N,N-dimetil)-carbamoil]-etil}-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico, tras liofilizado: R_f (acetato de etilo-metanol-amoniaco conc. = 80: 15: 5) = 0,50; HPLC R_t = 11,53 minutos; FAB-MS $(M+H)^+ = 552$.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130 a) y 124 b), a partir de 3-terc-butoxi-carbonil-5(S)-(2(S)-carboxi-3-metil-butil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c)), y (N,N-dimetil)-amida de ácido 2(S)-aminopropiónico-hidrocloruro.

Ejemplo 171

55 *N-{1(S)-N-[(morfolin-4-il)-carbonil]-etil}-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro*

Análogamente al ejemplo 130 se obtiene el compuesto del título partiendo de 51 mg de N-{1(S)-N-[(morfolin-4-il)-carbonil]-etil}-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico, tras liofilizado: R_f (acetato de etilo-metanol-amoniaco conc. = 80: 15: 5) = 0,50; HPLC R_t = 11,29 minutos; FAB-MS $(M+H)^+ = 594$.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130 a) y 124 b), a partir de 3-terc-butoxi-

carbonil-5(S)-(2(S)-carboxi-3-metil-butyl)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c)), y N-morfolida de ácido 2-(S)-aminopropiónico-hidrocloruro.

5 Ejemplo 172

N-[1(S)-carbamoil-butyl]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro

- 10 Análogamente al ejemplo 130 se obtiene el compuesto del título partiendo de 49 mg de N-[1(S)-carbamoil-butyl]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico, tras liofilizado: R_f (acetato de etilo) = 0,38; HPLC R_t = 10,67 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 552.

- 15 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130 a) y 130 b), a partir de 3-terc-butoxi-carbonil-5(S)-(2(S)-carboxi-3-metil-butyl)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c)), y amida de ácido 2-(S)-aminopentanoico-hidrocloruro.

20 Ejemplo 173

N-[1(S)-carbamoil-2-metil-propil]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro

- 25 Análogamente al ejemplo 130 se obtiene el compuesto del título partiendo de 65 mg de N-[1(S)-carbamoil-2-metil-propil]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico, tras liofilizado: R_f (acetato de etilo-metanol-amoniaco conc. = 80: 15: 5) = 0,47; HPLC R_t = 11,22 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 552.

- 30 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130 a) y 130 b), a partir de 3-terc-butoxi-carbonil-5(S)-(2(S)-carboxi-3-metil-butyl)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c)), y amida de ácido 2-(S)-amino-3-metilbutírico-hidrocloruro.

35 Ejemplo 174

N-[1(S)-(N-metilcarbamoil)-2-metil-propil]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro

- 40 Análogamente al ejemplo 130 se obtiene el compuesto del título partiendo de 58 mg de N-[1(S)-(N-metilcarbamoil)-2-metil-propil]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico, tras liofilizado: R_f (acetato de etilo-metanol-amoniaco conc. = 80: 15: 5) = 0,51; HPLC R_t = 11,87 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 566.

- 45 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130 a) y 124 b), a partir de 3-terc-butoxi-carbonil-5(S)-(2(S)-carboxi-3-metil-butyl)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c)), y (N-metil)amida de ácido 2-(S)-amino-3-metilbutírico-hidrocloruro.

50 Ejemplo 175

N-[1(S)-(N,N-dimetilcarbamoil)-2-metil-propil]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro

- 55 Análogamente al ejemplo 130 se obtiene el compuesto del título partiendo de 80 mg de N-[1(S)-(N,N-dimetilcarbamoil)-2-metil-propil]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico, tras liofilizado: R_f (acetato de etilo-metanol-amoniaco conc. = 80: 15: 5) = 0,62; HPLC R_t = 12,36 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 580.

60

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130 a) y 124 b), a partir de 3-terc-butoxi-carbonil-5(S)-(2(S)-carboxi-3-metil-butyl)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-

propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c)), y (N,N-dimetil)amida de ácido 2-(S)-amino-3-metilbutírico-hidrocloreuro.

El material de partida se obtiene como sigue:

5

a) (N,N-dimetil)amida de ácido 2(S)-amino-3-metilbutírico

Se disuelven 0,85 g de (N,N-dimetil)amida de ácido 2(S)-terc-butoxicarbonilamino-3-metilbutanoico en 10 ml de ácido clorhídrico 4N en dioxano a 0°C, y se agita durante 7 horas a 0°C. La mezcla de
10 reacción se liofiliza, y se obtiene el compuesto del título: R_f (acetato de etilo-metanol-amoniaco conc. = 80: 15: 5) = 0,23.

Ejemplo 176

15 *N*-{1(S)-[(morfolin-4-il)-carbonil]-2-metil-propil}-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro

Análogamente al ejemplo 130 se obtiene el compuesto del título partiendo de 74 mg de N-{1(S)-[(morfolin-4-il)-carbonil]-2-metil-propil}-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico, tras liofilizado: R_f (acetato de etilo-metanol-amoniaco conc. = 80: 15: 5) = 0,59; HPLC R_t = 11,81 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 662.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130 a) y 124 b), a partir de 3-terc-butoxi-carbonil-5(S)-(2(S)-carboxi-3-metil-butil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c)), y N-morfolida de ácido 2-(S)-amino-3-metilbutanoico-hidrocloreuro.

Ejemplo 177

30 *N*-[2-(N-metilsulfonil)etil]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro

Análogamente al ejemplo 124 se obtiene el compuesto del título partiendo de 90 mg de N-[2-(N-metilsulfonil)etil]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico, tras liofilizado: R_f (acetato de etilo-metanol-amoniaco conc. = 80: 15: 5) = 0,52; HPLC R_t = 11,50 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 574.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130 a) y 124 b), a partir de 3-terc-butoxi-carbonil-5(S)-(2(S)-carboxi-3-metil-butil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c)), y 2-aminoetil-(N-metil)-sulfonamida.

Ejemplo 178

45 *N*-{2-[N-(morfolin-4-il)-sulfonil]etil}-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro

Análogamente al ejemplo 130 se obtiene el compuesto del título partiendo de 98 mg de N-{2-[N-(morfolin-4-il)-sulfonil]etil}-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico, tras liofilizado: R_f (acetato de etilo-metanol-amoniaco conc. = 80: 15: 5) = 0,53; HPLC R_t = 11,63 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 630.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130 a) y 124 b), a partir de 3-terc-butoxi-carbonil-5(S)-(2(S)-carboxi-3-metil-butil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c)), y 2-aminoetil-(N-morfolin-4-il)-sulfonamida.

55

El material de partida se obtiene como sigue:

a) 2-aminoetil-(N-morfolin-4-il)-sulfonamida

60 Se agitan 3,0 g de 2-ftaloilaminoetil-N-(morfolin-4-il)-sulfonamida, en 20 ml de metanol, con 20 ml de hidrato de hidrazina, durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se enfría, y se combina con 1,0 ml de ácido clorhídrico concentrado y 15 ml de metanol. La mezcla de reacción se filtra, y el filtrado se

concentra por evaporación. Tras adición de 10 ml de disolución de hidróxido potásico 10 % se obtiene, mediante extracción con diclorometano, el compuesto del título: R_f (acetato de etilo-metanol-amoniaco conc. = 80: 15: 5) = 0,26.

5 b) *2-Ftaloilaminoetil-(N-morfolin-4-il)-sulfonamida*

Se mezclan 5,0 g de cloruro de 2-ftaloilaminoetilsulfonilo, en 40 ml de diclorometano a 12°C, con 4,77 ml de morfolina. Se agita 30 minutos a 0°C, y la mezcla de reacción se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra por evaporación. Se obtiene el compuesto del título: R_f (acetato de etilo-metanol-amoniaco conc. = 80: 15: 5) = 0,68.

Ejemplo 179

15 *N-[2-(N-acetil)-piperidin-4-il]-etil]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro*

Análogamente al ejemplo 124 se obtiene el compuesto del título partiendo de 42 mg de N-[2-(N-acetil)-piperidin-4-il]-etil]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico, tras liofilizado: R_f (acetato de etilo-metanol-amoniaco conc. = 80: 15: 5) = 0,51; HPLC R_t = 12,06 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 606.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130 a) y 124 b), a partir de 3-terc-butoxicarbonil-5(S)-(2(S)-carboxi-3-metil-butil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c)), y 4-(2-aminoetil)-(N-acetil)-piperidina-hidrocloruro.

25 El material de partida se obtiene como sigue:

a) *4-(2-aminoetil)-(N-acetil)-piperidina-hidrocloruro*

30 Se obtiene análogamente al ejemplo 175 a), a partir de 4-(2-terc-butoxicarbonilaminoetil)-(N-acetil)-piperidina.

b) *N-acetil-4-(2-terc-butoxicarbonilaminoetil)-piperidina*

35 Se disuelven 0,5 g de 4-(2-terc-butoxicarbonilaminoetil)-piperidina y 0,61 ml de trietilamina en 5 ml de diclorometano, y se mezclan a 0°C con 0,22 ml de cloruro de acetilo. La mezcla de reacción se agita 7 horas a temperatura ambiente, y a continuación se lava con agua. La fase orgánica se concentra por evaporación, y se purifica por medio de FC (10 g de gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9: 1). Se obtiene el compuesto del título: R_f (acetato de etilo-metanol = 9: 1) = 0,39.

40 Ejemplo 180

45 *N-[2-(N-acetil)-piperidin-4-il]-metil]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro*

Análogamente al ejemplo 130 se obtiene el compuesto del título partiendo de 71 mg de N-[2-(N-acetil)-piperidin-4-il]-metil]-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico, tras liofilizado: R_f (acetato de etilo-metanol-amoniaco conc. = 80: 15: 5) = 0,44; HPLC R_t = 12,83 minutos; FAB-MS $(M+H)^+$ = 629.

50 El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 130 a) y 130 b), a partir de 3-terc-butoxicarbonil-5(S)-(2(S)-carboxi-3-metil-butil)-4(S)-{2(S)-isopropil-3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina (ejemplo 124 c)), y 4-aminometil-(N-acetil)-piperidina-hidrocloruro.

55 Ejemplo 181

N-(2-carbamoil-2,2-dimetil-etil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(4-metoxibutil)-fenil]-octanoico-hidrocloruro

60 Análogamente al ejemplo 105 se obtiene el compuesto del título partiendo de 25 mg de N-(2-carbamoil-2,2-dimetil-etil)-amida de ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(4-metoxibutil)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano-metanol-amoniaco conc. = 350: 50:

1) = 0,30; HPLC R_t = 13,31 minutos; FAB-MS (M+II)⁺ = 550.

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 82 d), 82 e), ejemplo 83), y ejemplo 105, empleándose en la etapa ejemplo 82 d), en lugar de 4-(3-benciloxipropiloxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-bromobenceno, el 4-metoxi-3-(4-metoxi-butil)-bromobenceno.

Este se obtiene como sigue:

a) 4-metoxi-3-(4-metoxibutil)-bromobenceno

Una disolución de 50 g de 4-metoxi-3-(4-metoxi-2-butenil)-bromobenceno en 700 ml de tetrahidrofurano se hidrogena durante 2 horas a presión normal y temperatura ambiente en presencia de 2,5 g de Pt/C 5%. La mezcla de reacción se separa por filtración. El filtrado se concentra por evaporación. El residuo de evaporación obtenido a partir del filtrado se purifica por medio de FC (1,6 kg de gel de sílice, hexano-acetato de etilo = 20: 1). Tras destilación en alto vacío se obtiene el compuesto del título: R_f (hexano-acetato de etilo = 10: 1) = 0,38; HPLC R_t = 19,92 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 273.

b) 4-Metoxi-3-(4-metoxi-3-butenil)-bromobenceno

A una disolución, agitada a 5°C, de 110,8 g de bis-(trimetilsilil)-amida de sodio en 1200 ml de tetrahidrofurano, se añaden 251,1 g de bromuro de 3-metoxi-propil-trifenil-fosfonio. La mezcla de reacción se continúa agitando 45 minutos a 0°C, y después se combina con la disolución de 100 g de 5-bromo-o-anisaldehído en 1000 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se continúa agitando 1 hora más a 0°C. Después se añade gota a gota, a 0°C, 1 litro de una disolución saturada de cloruro amónico. Tras la concentración por evaporación, el residuo se extrae 4 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con agua y disolución saturada de sal común, y se concentran por evaporación. El residuo se purifica por medio de FC (500 g de gel de sílice, hexano-acetato de etilo = 5: 1). Tras destilación en alto vacío se obtiene el compuesto del título: R_f (hexano-acetato de etilo = 4: 1) = 0,61.

Ejemplo 182

N-[2-(*N,N*-dimetilcarbamoyl)etil]-amida de ácido 5(*S*)-amino-4(*S*)-hidroxi-2(*S*),7(*S*)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-dihidrogenocitrato sódico

Se agitan 768 mg de *N*-[2-(*N,N*-dimetilcarbamoyl)-etil]-amida de ácido 5(*S*)-amino-4(*S*)-hidroxi-2(*S*),7(*S*)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico (ejemplo 134) en 50 ml de hidróxido sódico 0,1 N, y se extrae varias veces con diclorometano. Los extractos se concentran por evaporación, y el residuo se disuelve en 50 ml de etanol. La disolución agitada se mezcla sucesivamente con 274 mg de ácido cítrico monohidrato, 50 ml de agua, y 1,30 ml de hidróxido sódico 1 N. A continuación, la disolución se concentra por evaporación a sequedad, y el residuo se recoge en 100 ml de agua y se liofiliza. El liofilizado se disuelve en metanol y se clarifica por filtración, el filtrado se concentra por evaporación, y el residuo se seca en alto vacío a temperatura ambiente. Se obtiene el compuesto del título como cuerpo sólido amorfo blanco, con el p.f. 80°C.

Ejemplo 183

N-(2-morfolinoetil)-amida de ácido 5(*S*)-amino-4(*S*)-hidroxi-2(*S*),7(*S*)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(4-metoxibutil)-fenil]-octanoico-dihidrocloruro

Análogamente al ejemplo 124 se obtiene el compuesto del título partiendo de 100 mg de *N*-[2-(4-morfolino)etil]-amida de ácido 5(*S*)-terc-butoxicarbonilamino-4(*S*)-hidroxi-2(*S*),7(*S*)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(4-metoxibutil)-fenil]-octanoico: R_f (diclorometano-metanol = 10: 1) = 0,21; HPLC R_t = 12,61 minutos; FAB-MS (M+II)⁺ = 564.

El material de partida se obtiene como sigue:

a) *N*-[2-(4-morfolino)etil]-amida de ácido 5(*S*)-terc-butoxicarbonilamino-4(*S*)-hidroxi-2(*S*),7(*S*)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(4-metoxibutil)-fenil]-octanoico

Una disolución de 100 g de 3(*S*)-isopropil-5(*S*)-{1(*S*)-terc-butoxicarbonilamino-3(*S*)-isopropil-4-[4-metoxi-3-(4-metoxibutil)-fenil]-butil}-tetrahidrofuran-2-ona (obtención véase ejemplo 181)) en 2 ml de 4-(2-aminoetil)-morfolina, se mezcla con 10 ml de ácido acético. La mezcla de reacción se agita 39 horas

a 80°C, y después se concentra por evaporación en el rotavapor. A partir del residuo se obtiene, tras purificación por medio de FC (diclorometano-metanol = 10: 1), el compuesto del título como producto crudo. Mediante cristalización a partir de éter dietílico-hexano se obtiene el compuesto del título: p.f. = 94-96°C, R_f (diclorometano-metanol = 10: 1) = 0,35; HPLC R_t = 17,42 minutos; FAB-MS (M+H)⁺ = 664.

Ejemplo 184

(*N*-butil)-amida de ácido 5(*S*)-amino-4(*S*),8(*R,S*)-dihidroxi-2(*S*),7(*S*)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(2-metoximetoxietil)-fenil]-octanoico

Se hidrogenan 40 mg de (*N*-butil)-amida de ácido 5(*S*)-azido-4(*S*),8(*R,S*)-dihidroxi-2(*S*),7(*S*)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(2-metoximetoxietil)-fenil]-octanoico en 10 ml de metanol/ácido acético (9: 1), en presencia de 20 mg de Pd/C 10%, a temperatura ambiente y presión normal. La mezcla de reacción se filtra y se concentra por evaporación. El residuo se purifica por medio de FC (2,4 g de gel de sílice, diclorometano-metanol = 9: 1). Se obtiene el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 9: 1) = 0,17; HPLC R_t = 11,44 y 12,63 minutos (mezcla de diastereómeros); FAB-MS (M+H)⁺ = 525.

a) (*N*-butil)amida de ácido 5(*S*)-azido-4(*S*),8(*R,S*)-dihidroxi-2(*S*),7(*S*)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(2-metoximetoxietil)-fenil]octanoico

Una disolución de 400 mg de 3(*S*)-isopropil-5(*S*)-{1(*S*)-azido-4(*R,S*)-hidroxi-3(*S*)-isopropil-4-[4-metoxi-3-(2-metoxi-metoxietil)-fenil]-butil}-tetrahydrofuran-2-ona (ejemplo 81d), y 3,8 ml de *n*-butilamina, se agita durante 16 horas a 50°C, y a continuación se concentra por evaporación. A partir del residuo se obtiene, tras purificación por medio de FC (50 g de gel de sílice, hexano-acetato de etilo = 1: 1), el compuesto del título: R_f (hexano-acetato de etilo = 1: 1) = 0,44; HPLC R_t = 16,13 y 17,03 minutos (mezcla de diastereómeros).

Ejemplo 185

N-(2-carbamoil-2,2-dimetil-etil)-amida de ácido 5(*S*)-amino-4(*S*),8(*S* o *R*)-dihidroxi-2(*S*),7(*S*)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro

Se hidrogenan 60 mg de *N*-(2-carbamoil-2,2-dimetil-etil)-amida de ácido 5(*S*)-amino-4(*S*),8(*S* o *R*)-dihidroxi-2(*S*),7(*S*)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico y 6 ml de etanol amina en 8 ml de etanol, en presencia de 120 mg de PdO/C 5%, a temperatura ambiente y presión normal. La mezcla de reacción se filtra y se concentra por evaporación. El residuo se disuelve en 0,5 ml de dioxano, y se mezcla con 23 µl de ácido clorhídrico 4N en dioxano. Tras liofilizado se obtiene el compuesto del título: HPLC R_t = 10,74; FAB-MS (M+H)⁺ = 568.

Los materiales de partida se obtienen como sigue:

a) *N*-(2-carbamoil-2,2-dimetil-etil)amida de ácido 5(*S*)-azido-4(*S*),8(*S* o *R*)-dihidroxi-2(*S*),7(*S*)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]octanoico

Se agitan 150 mg de 3(*S*)-isopropil-5(*S*)-{1(*S*)-azido-4(*S* o *R*)-hidroxi-3(*S*)-isopropil-4-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-butil}-tetrahydrofuran-2-ona (ejemplo 185b), diastereómero B) y 109 mg de amida de ácido 3-amino-2,2-dimetil-propiónico, en 3 ml de trietilamina, con 30 mg de 2-hidroxipiridina, durante 24 horas a temperatura de reflujo. Tras la evaporación del disolvente, el residuo en éter dietílico se lava varias veces con agua. Los extractos orgánicos concentrados por evaporación se purifican por medio de FC (10 g de gel de sílice, diclorometano-metanol = 95: 5). Se obtiene el compuesto del título: R_f (diclorometano-metanol = 95: 5) = 0,22; HPLC R_t = 14,88.

b) 3(*S*)-isopropil-5(*S*)-{1(*S*)-azido-4(*S* o *R*)-hidroxi-3(*S*)-isopropil-4-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-butil}-tetrahydrofuran-2-ona (A)

y

3(*S*)-isopropil-5(*S*)-{1(*S*)-azido-4(*S* o *R*)-hidroxi-3(*S*)-isopropil-4-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-butil}-tetrahydrofuran-2-ona (B)

Separación de 0,5 g de 3(*S*)-isopropil-5(*S*)-{1(*S*)-azido-4(*R,S*)-hidroxi-3(*S*)-isopropil-4-[4-metoxi-3-(3-

137
379
380

ES 2 137 478 T3

metoxi-propiloxi)-fenil]-butil}-tetrahydrofuran-2-ona (mezcla de diastereómeros) por medio de HPLC preparativa en Kromasil 7 C18 (EKA-Nobel, A, B, Suecia); fase móvil: A) agua B) acetonitrilo, gradiente: 20-80% en 40 minutos. Se obtiene ambos diastereómeros puros A y B (primero se eluye isómero A). Tras concentración por evaporación de las fracciones de eluto, el residuo acuoso se extrae con acetato de etilo.

- 5 Los extractos orgánicos se secan sobre sulfato de magnesio, y se concentran por evaporación. Se obtiene los compuestos del título: diastereómero A) HPLC $R_t = 18,53$ y B) HPLC $R_t = 19,49$.

c) 3(S)-isopropil-5(S)-[1(S)-azido-4(R,S)-hidroxi-3(S)-isopropil-4-[4-metoxi-3(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-butil]-tetrahydrofuran-2-ona

10

A una mezcla de 12,1 g de 4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-bromobenceno y 9,7 ml de 4-metil-morfolina en 75 ml de tetrahydrofurano se añaden gota a gota, a -75°C , 45,1 ml de una disolución de N-butilitio 1N (en hexano). La mezcla de reacción se continúa agitando 20 minutos más a -75°C , y a continuación se combina, a -75°C hasta -60°C , con una suspensión de bromuro de magnesio en tetrahydrofurano (recién obtenida a partir de 1,6 g de polvo de magnesio, 5,7 ml de 1,2-dibromoetano en 150 ml de tetrahydrofurano). La mezcla de reacción se continúa agitando 30 minutos más, y después se combina, a -75°C , con una disolución de 8,84 g de 3(S)-isopropil-5(S)-[1(S)-azido-3(S)-isopropil-4-oxobutil]-tetrahydrofuran-2-ona en 75 ml de tetrahydrofurano. La mezcla de reacción se continúa agitando 15 minutos más a -75°C , y después se combina con 70 ml de disolución saturada de cloruro amónico. A continuación, la mezcla de reacción se vierte sobre 180 ml de disolución saturada de sal común: agua (1: 1), y se extrae con acetato de etilo (2 x 360 ml). Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, y se concentran por evaporación. Mediante purificación del residuo por medio de FC (240 g de gel de sílice, acetato de etilo/hexano = 1: 2) se obtiene el compuesto del título: R_f (acetato de etilo/hexano = 1: 2) = 0,16; HPLC $R_t = 18,53$ y 19,49 minutos (mezcla de diastereómeros).

25

d) 4-Metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-bromobenceno

- A una disolución de 64,6 g de 5-bromo-2-metoxifenol en 350 ml de acetonitrilo se añaden 66,0 g de carbonato potásico y 3-metoxi-1-bromopropano a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita 14 horas a reflujo. Tras la evaporación del disolvente, el residuo se mezcla con 1200 ml de agua helada, y se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con disolución saturada de sal común, se secan sobre sulfato de magnesio, y se concentran por evaporación. Tras destilación en alto vacío se obtiene el compuesto del título: R_f (hexano-acetato de etilo = 4: 1) = 0,33; p.c: $126-129^{\circ}\text{C}/1,4$ mbar; HPLC $R_t = 16,38$ minutos; MS (M^+) = 274, 276.

35

Ejemplo 186

N-(2-carbamoil-2,2-dimetil-etil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S),8 (R o S)-dihidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloruro

40

Análogamente al ejemplo 185 se obtiene el compuesto del título partiendo de N-(2-carbamoil-2,2-dimetil-etil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S), 8 (R o S)-dihidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico: HPLC $R_t = 10,68$; FAB-MS ($M+H$)⁺ = 568.

45

El material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 185a), a partir de 3(S)-isopropil-5(S)-[1(S)-azido-4(R o S)-hidroxi-3(S)-isopropil-4-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-butil]-tetrahydrofuran-2-ona (ejemplo 185 b), diastereómero A).

Ejemplo 187

50

Disolución de gelatina

- Una disolución acuosa esterilizada por filtración, con un 20% de ciclodextrinas como solubilizadores, de uno de los compuestos de la fórmula I citados en los anteriores ejemplos como principio activo, se mezcla bajo calentamiento con una disolución estéril de gelatina, la cual contiene fenol como agente conservante, bajo condiciones asepticas, de tal manera que 1,0 ml de disolución tiene la siguiente composición:

60

principio activo	3 mg,
gelatina	150,0 mg,
fenol	4,7 mg,
agua dest. con un 20% de ciclodextrinas como solubilizador	1,0 ml.

458
380
38

ES 2 137 478 T3

Ejemplo 188

Substancia seca estéril para inyección

- 5 Se disuelve 5 mg de uno de los compuestos de la fórmula I citados en los anteriores ejemplos como principio activo, en 1 ml de disolución acuosa con 20 mg de manita, y un 20% de ciclodextrinas como solubilizadores. La disolución se esteriliza por filtración, y se envasa en un ampolla de 2 ml bajo condiciones asépticas, se refrigera a baja temperatura y se liofiliza. Antes del empleo, el liofilizado se disuelve en 1 ml de agua destilada, o 1 ml de disolución fisiológica de sal común. La disolución se aplica por vía intramuscular o intravenosa. Esta formulación se puede envasar también en ampollas de inyección de doble cámara.

Ejemplo 189

Spray nasal

- En una mezcla de 3,5 ml de "Myglyol 812" y 0,08 g de alcohol bencílico se suspenden 500 mg de polvo finamente molido ($< 5,0 \mu m$) de uno de los compuestos de la fórmula I citados en los anteriores ejemplos como principio activo. Esta suspensión se introduce en un recipiente con válvula de dosificación. En el recipiente se envasan 5,0 g de "Freon 12" bajo presión a través de la válvula. Mediante agitación se disuelve el "Freon" en la mezcla de migliol-alcohol bencílico. Este recipiente pulverizador contiene aproximadamente 100 dosis individuales, que se pueden aplicar aisladamente.

Ejemplo 190

Comprimidos esmaltados

Para la obtención de 10000 comprimidos, que contienen respectivamente 100 mg de principio activo, se elaboran los siguientes componentes:

30	principio activo	1000 g,
	almidón de maíz	680 g,
	ácido silícico coloidal	200 g,
	estearato de magnesio	20 g,
35	ácido esteárico	50 g,
	almidón de carboximetilo sódico	250 g,
	agua	quantum satis.

- Una mezcla de uno de los compuestos de la fórmula I citados en los anteriores ejemplos como principio activo, 50 g de almidón de maíz y de ácido silícico coloidal, se elabora con engrudo de almidón a partir de 250 g de almidón de maíz y 2,2 kg de agua desmineralizada, para dar una masa húmeda. Esta se impulsa a través de un tamiz de 3 mm de anchura de malla, y se seca en el secador de capa turbulenta a 45°C durante 30 minutos. El granulado desecado se comprime a través de un tamiz de 1 mm de anchura de malla, se combina con una mezcla, previamente tamizada (tamiz de 1 mm), de 330 g de almidón de maíz, de estearato de magnesio, de ácido esteárico, y de almidón de carboximetilo sódico, y se prensa para dar comprimidos ligeramente abombados.

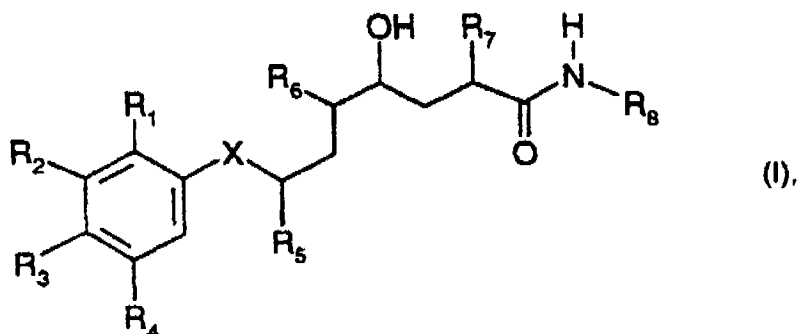
50

55

60

REIVINDICACIONES

1. Amidas de ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -arilalcanoico de la fórmula I



donde

R_1 significa hidrógeno, hidroxi, alcoxi con 1 a 7 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 2 a 4 átomos de carbono, o carboxi-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxycarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, carbamoil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, N-alquilcarbamoilo con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono,

R_2 significa hidrógeno, alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 eslabones, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi, alcanoioloxi con 1 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alcoxi con 2 a 7 átomos de carbono, halógeno-(hidroxi)alcoxi con 2 a 7 átomos de carbono, alcanosulfonilo con 1 a 7 átomos de carbono-(hidroxi)alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, amino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N-alcanoiilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxycarbonilamino con 1 a 7 átomos de carbono-alquilo con 2 a 7 átomos de carbono, piridil- o N-oxidopiridil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado parcialmente hidrogenado, amino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcanoiilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxycarbonilamino con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 2 a 7 átomos de carbono, alcanoiilo con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 2 a 4 átomos de carbono que porta el grupo alcanoiilo en posición superior a α , alcoxi con 1 a 7 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones, alquenioloxi con 2 a 7 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 2 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alqueniolo con 2 a 4 átomos de carbono, alquenioloxi con 2 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alquenioloxi con 2 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilo con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono-(hidroxi)alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, fenil- o naftil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono no sustituido, o mono, di o trisubstituido por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino, halógeno y/o trifluorometilo, piridil- o N-oxidopiridil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado hidrogenado parcialmente, tiazolil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, morfolino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado N-oxidado, ciano-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, carboxi-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxycarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, carbamoil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, N-alquilcarbamoilo con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o N-mono- o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoilo-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, carboxi-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxycarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, carbamoil-alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, o N-mono- o N,N-dialquilo con

382
383

ES 2 137 478 T3

1 a 4 átomos de carbono-carbamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono,

R₃ significa hidrógeno, alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, polihalógeno-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono de 3 a 8 eslabones, hidroxi-alquilo con 2 a 7 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilo con 1 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, tiazoliltio-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, tiazoliniltio-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, imidazoliltio-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, piridiltio-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado N-oxidado, pirimidiniltio-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, piridil-
o N-oxidopiridil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado parcialmente hidrogenado, amino-
alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N-alcanoilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, trifluoro-alcanosulfonilamino con 1 a 7 átomos de carbono, pirrolidin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, piperidin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, piperazin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N'-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono-piperazin-
alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N'-alcanoilo con 2 a 7 átomos de carbono-piperazin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, morfolin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, tiomorfolin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, S-oxotiomorfolin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, S,S-dioxotiomorfolin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, ciano-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, carboxi-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, carbamoil-alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, N-mono- o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 eslabones, fenilo o naftilo no sustituido, o mono, di o trisustituido por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino, halógeno y/o trifluorometilo, hidroxi, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 2 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alcoxi con 2 a 7 átomos de carbono, fenil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o naftil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, no sustituido, o mono, di o trisustituido por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino, halógeno y/o trifluorometilo, polihalógeno-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilo con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, N-oxidopiridil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado hidrogenado parcialmente, tiazolil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, morfolino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, tiazoliltio-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, tiazoliniltio-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, imidazoliltio-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, piridiltio-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado N-oxidado, pirimidiniltio-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, amino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcanoilamino con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilamino con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, trifluoro-alcanosulfonilo con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, pirrolidin-alcoxi con 2 a 4 átomos de carbono, piperidin-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, piperazin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N'-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono-piperazin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N'-alcanoilo con 2 a 7 átomos de carbono-piperazin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, morfolin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, tiomorfolin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, S-oxotiomorfolin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, S,S-dioxotiomorfolin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, ciano-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, carboxi-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, carbamoil-alcoxi con 1 a 7 átomos de carbono, o N-mono- o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o representa, junto con R₄, alquilendioxi con 1 a 4 átomos de carbono, o un anillo de benceno o ciclohexeno condensado,

R₄, junto con R₃, constituye alquilendioxi con 1 a 4 átomos de carbono, o un anillo de benceno o ciclohexeno condensado, o representa hidrógeno, alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, hidroxi, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones,

X significa metileno o hidroximetileno,

R₅ representa alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 8 eslabones,

R₆ amino, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino,

ES 2 137 478 T3

N-alcanoilamino con 1 a 7 átomos de carbono,

5 R₇ significa alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, alqueno con 2 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 eslabones, o fenil- o naftil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, no sustituido, o mono, di o trisustituido por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino, halógeno y/o trifluorometilo, y

10 R₈ representa alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo, hidroxialquilo con 2 a 7 átomos de carbono, alcanoilo con 1 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alqueno con 2 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, aminoalquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N-alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N-alcanoilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilamino con 1 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, trifluoro-
15 alcanosulfonilamino con 1 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, pirrolidin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, piperidin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxipiperidin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-piperidin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, piperazin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N'-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono-piperazin-
20 alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N'-alcanoilo con 2 a 7 átomos de carbono-piperazin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, morfolin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, dimetilmorfolin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, morfolinocarbonil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, tiomorfolin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, S,S-dioxotiomorfolin-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, carboxi-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcocarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, carbamoil-alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, N-mono- o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-
25 carbamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, dicarboxi-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, dialcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, dicarbamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, di-(N-mono- o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, carboxi-(hidroxi)alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, alcocarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-(hidroxi)alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, o carbamoil-(hidroxi)alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, carboxicicloalquilo de 5 o 6 eslabones respectivamente-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcocarbonilcicloalquilo con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, carbamoilcicloalquilo con 1 a 4 átomos de carbono, o N-mono- o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoilcicloalquilo con 1 a 4 átomos de carbono, ciano-alquilo con 1 a 4 átomos de
35 carbono, alcanosulfonilo con 1 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, tiocarbamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquiltiocarbamoilo con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-tiocarbamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, sulfamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N-alquilsulfamoilo con 1 a 4 átomos de carbono-
40 alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-sulfamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, un resto aza, diaza, triaza, oxadiaz a o tetraaza-arilo de 5 eslabones, o resto aza o diaza-arilo de 6 eslabones, unido a través de un átomo de carbono, en caso dado parcialmente hidrogenado, oxosustituido y/o benzocondensado,

o un resto aza, diaza, triaza, oxadiaz a o tetraaza-aril-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono de 5 eslabones, o resto aza o diaza-aril-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono de 6 eslabones, unido a través de un átomo de carbono, en caso dado parcialmente hidrogenado, oxosustituido y/o benzocondensado, y sus sales.

2. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, donde

50 R₁ significa hidrógeno,

R₂ representa alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, fenil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono no sustituido, o sustituido por alquilo con 1 a 4 átomos de
55 carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi, halógeno, nitro y/o amino, piridil- o N-oxidopiridil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilo con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcanoilo con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 2 a 4 átomos de carbono, ciano-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, carboxi-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcocarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, carbamoil-alcoxi con 1 a 7 átomos de carbono, o N-mono- o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono,

R₃ significa hidrógeno, alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, hidroxil, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o polihalógeno-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o representa, junto con R₄, alquilendioxi con 1 a 4 átomos de carbono,

5 R₄ representa hidrógeno o, junto con R₃, alquilendioxi con 1 a 4 átomos de carbono,

X significa metileno o hidroximetileno,

10 R₅ representa alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 8 eslabones,

R₆ significa amino, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino, o N-alcanoilamino con 1 a 7 átomos de carbono,

15 R₇ significa alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, y

R₈ significa alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, hidroxialquilo con 2 a 7 átomos de carbono, alcanoiloxi con 1 a 7 átomos de carbono-alquilo con 2 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquieniloxi con 2 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, aminoalquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N-alcanoilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N-alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, piperidino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxipiperidino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-piperidino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, morfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, dimetilmorfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, tiomorfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, S,S-dioxotiomorfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, carboxialquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcocarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, carbamoil-alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, N-mono- o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, carboxi-(hidroxil)alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, alcocarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-(hidroxil)alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, o carbamoil-(hidroxil)alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, carboxicicloalquilo de 5 o 6 eslabones-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcocarbonil- con 1 a 4 átomos de carbono-cicloalquilo de 5 o 6 eslabones-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, carbamoilcicloalquilo de 5 o 6 eslabones-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N-mono- o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoilcicloalquilo de 5 o 6 eslabones-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, ciano-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilo con 1 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, imidazolil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, oxipirrolidinil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, benzimidazolil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, oxadiazolil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, piridil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, oxopiperidinil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, o quinolinil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, piperidin-4-il-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, o 1-alcanoilo con 1 a 7 átomos de carbono-piperidin-4-il-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono,

y sus sales.

45 3. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, donde

R₁ y R₄ significan hidrógeno, R₂ representa alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono,

50 R₃ representa alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono,

R₆ es amino,

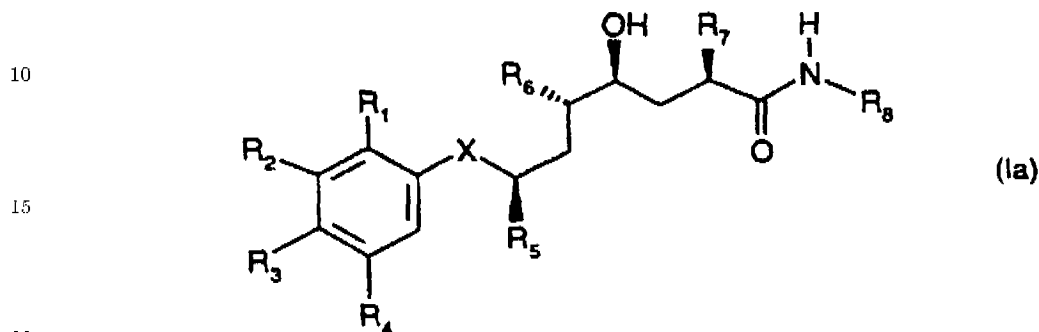
X es metileno,

55 R₅ y R₇ significan alquilo con 1 a 4 átomos de carbono ramificado, y

60 R₈ carbamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N-alquilcarbamoil con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, morfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, tiomorfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, 4-(1-alcanoilo con 1 a 4 átomos de carbono-piperidil)-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, o 2-oxipirrolidinil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono,

y sus sales.

4. Compuestos de la fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 3, donde al menos un átomo de C asimétrico de la cadena principal presenta la esterotaxis mostrada en la fórmula Ia



teniendo las variables respectivamente los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 3, y sus sales empleables desde el punto de vista farmacéutico.

5. Compuestos de las fórmulas I y Ia según una de las reivindicaciones 1 a 4, donde X significa metileno, y sus sales empleables desde el punto de vista farmacéutico.

6. N-(2-carbamoil-2,2-dimetil-etil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico según la reivindicación 1, o una sal de ésta.

7. (N-butil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S),8(R,S)-dihidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(2-metoximetoxietil)-fenil]-octanoico;

N-(2-carbamoil-2,2-dimetil-etil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S),8(R)-dihidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;

N-(2-carbamoil-2,2-dimetil-etil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;

- [N-2-(morfolin-4-il)-etil]-amida de ácido 5(S)-amino-2(S),7(S)-diisopropil-4(S)-hidroxi-8-[4-terc-butil-3-(3-metoxipropoxi)-fenil]-octanoico según la reivindicación 1, o respectivamente una sal de ésta.

8. (N-butil)-amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(p-terc-butil-fenil)-octanoico;

- (N-butil)-amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-etil-8-(p-terc-butil-fenil)-octanoico;

(N-butil)-amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-metil-8-bifenil-octanoico;

- (N-butil)-amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-etil-8-(4-propiloximetil-naft-2-il)-octanoico;

(N-butil)-amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-hidroxi-4-terc-butil-fenil)-octanoico;

- (N-butil)-amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(2-hidroxi-4-terc-butil-fenil)-octanoico;

(N-butil)-amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-etoxicarbonilmetil-4-terc-butil-fenil)-octanoico;

(N-butil)-amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-aliloxi-4-terc-butil-fenil)-octanoico;

144
386
387

ES 2 137 478 T3

- (N-butil)-amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-metoxicarbonilaliloxi-4-terc-butil-fenil)-octanoico;
- 5 (N-butil)-amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-metoxicarbonilmetoxi-4-terc-butil-fenil)-octanoico;
- (N-butil)-amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-carbamoil-metoxi-4-terc-butil-fenil)-octanoico;
- 10 (N-butil)-amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(pirid-2-il-metoxi)-4-terc-butil-fenil]-octanoico;
- (N-butil)-amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(pirid-4-il-metoxi)-4-terc-butil-fenil]-octanoico;
- 15 (N-butil)-amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(N-óxido-pirid-2-il-metoxi)-4-terc-butil-fenil]-octanoico;
- (N-butil)-amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(2-etoxicarbonilaliloxi)-4-terc-butil-fenil]-octanoico;
- 20 (N-butil)-amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(2-etoxicarbonilpropiloxi)-4-terc-butil-fenil]-octanoico;
- (N-butil)-amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(metiltio-metoxi)-4-terc-butil-fenil]-octanoico;
- 25 (N-butil)-amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(metilsulfonil-metoxi)-4-terc-butil-fenil]-octanoico;
- 30 (N-butil)-amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(carboxi-metoxi)-4-terc-butil-fenil]-octanoico;
- (N-butil)-amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(3,3-dimetil-2-oxo-butiloxi)-4-terc-butil-fenil]-octanoico;
- 35 (N-butil)-amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(2-nitrobenciloxi)-4-terc-butil-fenil]-octanoico;
- (N-butil)-amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(2-aminobenciloxi)-4-terc-butil-fenil]-octanoico;
- 40 (N-butil)-amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(3-cloro-2(R,S)-hidroxipropiloxi)-4-terc-butil-fenil]-octanoico;
- (N-butil)-amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(3-metiltio-2(S,R)-hidroxipropiloxi)-4-terc-butil-fenil]-octanoico;
- 45 (N-butil)-amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(3-metilsulfonil-2(S,R)-hidroxipropiloxi)-4-terc-butil-fenil]-octanoico;
- (N-3-morfolino-propil)-amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(metilsulfonil-metoxi)-4-terc-butil-fenil]-octanoico;
- 55 (N-butil)-amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-metoxicarbonilmetoxi-fenil)-octanoico;
- (N-butil)-amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(metoxicarbonilmetoxi)-4-metoxi-fenil]-octanoico;
- 60 (N-butil)-amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(N-metil-carbamoilmeto-

145
287
308

ES 2 137 478 T3

- xi)-4-metoxi-fenil]-octanoico;
- (N-butil)-amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(3-metilsulfonil-propilo-
xi)-4-metoxi-fenil]-octanoico;
- 5 (N-butil)-amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(metilsulfonil-metoxi)-4-
metoxi-fenil]-octanoico;
- 10 (N-butil)-amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(3-metoxi-propiloxi)-4-
metoxi-fenil]-octanoico;
- (N-butil)-amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(2-metoxi-etoxi)-4-meto-
xi-fenil]-octanoico;
- 15 (N-butil)-amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(3-hidroxi-propiloxi)-4-
metoxi-fenil]-octanoico;
- (N-butil)-amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(carbamoilmetoxi)-4-me-
toxi-fenil]-octanoico;
- 20 (N-butil)-amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-cianometoxi-4-metoxi-
fenil)-octanoico;
- 25 (N-butil)-amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(4-metoxi-butoxi)-4-me-
toxi-fenil]-octanoico;
- (N-butil)-amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(2-etoxi-etoxi)-4-metoxi-
fenil]-octanoico;
- 30 (N-butil)-amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-[2-(2-metoxi-etoxi)eto-
xi]-4-metoxi-fenil]-octanoico;
- (N-butil)-amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-pentoxi-4-metoxi-fenil)-
octanoico;
- 35 (N-butil)-amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(3-benciloxi-4-metoxi-fe-
nil)-octanoico;
- 40 (N-butil)-amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(3-etoxi-propiloxi)-4-me-
toxi-fenil]-octanoico;
- (N-butil)-amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(pirid-4-ilmetoxi)-4-me-
toxi-fenil]-octanoico;
- 45 (N-butil)-amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(2-etoxicarbonilmetoxi-4-
terc-butil-fenil)-octanoico;
- (N-butil)-amida de ácido 2(R,S)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-(2-etoxicarbonil-4-terc-
butil-fenil)-octanoico;
- 50 (N-butil)-amida de ácido 2(R)-metil-4(S)-hidroxi-5(S)-amino-7(S)-isopropil-8-[3-(3-metoxi-propiloxi)-4,5-
etilendioxi-fenil]-octanoico;
- 55 [N-(2-carbamoil-2,2-dimetil-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-(3-hi-
droxi-propiloxi)-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-octanoico;
- [N-(2-carbamoil-2,2-dimetil-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-iso-
propil-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 60 [N-(2-carbamoil-2,2-dimetil-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-terc-
butil-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;

ES 2 137 478 T3

- (N-2-morfolinoetil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-(3-metilsulfonil-propiloxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 5 [N-(2-carbamoil-2,2-dimetil-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-(3-metilsulfonil-propiloxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- (N-2-morfolinoetil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[3,4-di-(3-hidroxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 10 [N-(2-carbamoil-2,2-dimetil-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[3,4-di-(3-hidroxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- (N-2-morfolinoetil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-(3-N-metilcarbamoil-propil)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 15 [N-(2-carbamoil-2,2-dimetil-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-(2-morfolinoetoxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- (N-2-morfolinoetil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[3-(3-metoxipropiloxi)-4,5-etilendioxi-fenil]-octanoico;
- 20 [N-(2-carbamoil-2,2-dimetil-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[3-(3-metoxipropiloxi)-4,5-etilendioxi-fenil]-octanoico;
- 25 (N-2-morfolinoetil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[3-(3-metoxipropiloxi)-4,5-metilendioxi-fenil]-octanoico;
- [N-(2-carbamoil-2,2-dimetil-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[3-(3-metoxipropiloxi)-4,5-metilendioxi-fenil]-octanoico;
- 30 [N-(2-carbamoil-2,2-etilen-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- [N-(3(S)-2-oxo-pirrolidin-3-il-metil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 35 (N-butil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(4-metoxi-but-2-enoxi)-fenil]-octanoico;
- 40 (N-butil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-hidroxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- (N-butil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-benciloxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 45 (N-butil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[3,4-di-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- (N-butil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 50 (N-butil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-(3-hidroxi-propiloxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 55 (N-butil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-(2-amino-etoxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- (N-butil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-(5-amino-pentiloxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 60 (N-butil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-(4-amino-butiloxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;

147
389
390

ES 2 137 478 T3

- (N-butil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-(4-N,N-dimetilamino-butiloxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 5 (N-butil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-[4-N-(trifluorometano-sulfonilaminobutiloxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]]-octanoico;
- (N-butil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-carboximetil-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 10 (N-butil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-(3-etoxycarbonil-propiloxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- (N-butil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-(3-carboxi-propiloxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 15 (N-butil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-(4-metoxycarbonilbutiloxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 20 (N-butil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-(4-carboxi-butiloxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- (N-butil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 25 (N-butil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(2-metoximetoxietil)-fenil]-octanoico;
- N-(2-morfolinoetil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-(3-hidroxipropiloxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 30 N-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etil]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-dihidrocloruro;
- 35 N-[2-(trans-2,6-dimetil-morfolino)etil]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- N-[2-(cis-2,6-dimetil-morfolino)etil]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 40 N-(2-piperidinoetil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- N-[2-(4-metoxipiperidino)etil]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 45 N-(2-tiomorfolinoetil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 50 [N-(3-hidroxipropil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- [N-(4-acetoxibutil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 55 [N-(3-cianopropil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- [N-(3-metoxipropil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 60 [N-(2-acetilamino-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-

- (3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- {N-[2-(2-piridil)-etil]}-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 5 N-[2-(N'-oxomorfolino)-etil]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- {N-[3-(terc-butilsulfonil)-propil]}-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 10 {N-[3-(etilsulfonil)-propil]}-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- {N-[2-(etilsulfonil)-etil]}-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 15 {N-[2-(N-butilsulfamoi)-propil]}-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 20 {N-[2-(N,N-dimetilsulfamoi)-propil]}-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- {N-[3-(1H-tetrazol-5-il)-propil]}-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 25 {N-[3-(1H-imidazol-5-il)-propil]}-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- {N-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-propil]}-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 30 [N-(3-aminopropil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 35 [N-(2-dimetilamino-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- N-(2-morfolinoetil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 40 N-(3-morfolinopropil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- N-[2-(1,1-dioxotiomorfolino)etil]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 45 N-(2-etoxicarboniletil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 50 [N-(2-carboxi-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- [N-(3-metoxicarbonil-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 55 [N-(3-carboxipropil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- [N-(2-carbamoi-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 60

149
392

ES 2 137 478 T3

- [N-(4-carbamoilbutil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 5 N-{3-[N-(2-metoxietil)carbamoil]propil}-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- N-(4-morfolino-4-oxo-butil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 10 [N-(2-carbamoil-2,2-dimetil-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- N-(1,1-dimetil-2-morfolino-etil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 15 N-[1(R,S)-metil-2-morfolino-etil]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- [N-(1-carbamoil-1-metil-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 20 [N-(1-carbamoil-metil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 25 [N-(2-carbamoil-metil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- N-[2-(N-metil-carbamoil)-etil]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 30 N-(3-morfolino-3-oxo-propil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- {N-[2-(N,N-dimetil-carbamoil)-1(R,S)-metil-etil]}-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 35 [N-(2-carbamoil-1(R)-isopropil-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 40 {N-[2-(N-metil-carbamoil)-1(R)-isopropil-etil]}-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- {N-[2-(N,N-dimetil-carbamoil)-1(R)-isopropil-etil]}-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 45 [N-(1(S)-carbamoil-2-hidroxi-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- [N-(1(S),2-dicarbamoil-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 50 [N-(1(S),3-dicarbamoil-propil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 55 [N-(1(S)-carbamoil-propil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- [N-(1(S)-carbamoil-2(S)-metil-butil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 60 N-[2(R,S)-carbamoil-2(R,S)-metil-etil]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;

- [N-(2-carbamoil-1(S)-metil-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 5 [N-(2-carbamoil-1(R)-metil-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- N-[2(S)-carbamoil-2(S)-metil-etil]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 10 {N-[2(S)-(N-metil-carbamoil)-2(S)-metil-etil]}-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- [N-(2-carboxi-2,2-dimetil-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 15 [N-(2-carboxi-2,2-dietil-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- [N-(1-carboxi-ciclopentil)-metil]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 20 {N-[2(1H-tetrazol-5-il)-etil]}-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 25 N-[1(S)-(5-oxopirrolidin-2-il)-metil]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- N-[1(R)-(5-oxopirrolidin-2-il)-metil]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 30 N-[(morfolin-4-il)-carbonil-metil]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- [N-(1(S)-carbamoil-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 35 N-{1(S)-[(N-metil)-carbamoil]-etil}-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 40 N-{1(S)-[(N,N-dimetil)-carbamoil]-etil}-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- N-{1(S)-[(N-morfolin-4-il)-carbonil]-etil}-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 45 N-[1(S)-carbamoil-butil]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 50 N-[1(S)-carbamoil-2-metil-propil]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- N-[1(S)-(N-metilcarbamoil)-2-metil-propil]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 55 N-[1(S)-(N,N-dimetilcarbamoil)-2-metil-propil]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- N-{1(S)-[(morfolin-4-il)carbonil]-2-metil-propil}-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 60 N-[2-(N-metilsulfamoil)-etil]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-

393-451
394

ES 2 137 478 T3

(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;

N-{2-[N-(morfolin-4-il)-sulfonil]-etil}-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;

5 N-[(N-acetil-piperidin-4-il)metil]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;

10 N-(2-carbamoil-2,2-dimetil-etil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(4-metoxibutil)-fenil]-octanoico;

N-(2-(N,N-dimetilcarbamoil)-etil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;

15 N-(2-morfolinoetil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(4-metoxibutil)-fenil]-octanoico;

[N-(3(R)-2-oxo-pirrolidin-3-il-metil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;

20 [N-(3(S)-2-oxo-piperidin-3-il-metil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;

25 [N-(3(R)-2-oxo-piperidin-3-il-metil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;

[N-(3-carbamoil-3,3-dimetil-propil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;

30 [N-(5(S)-2-pirrolidon-5-il-metil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(4-metoxibutil)-fenil]-octanoico;

[N-(5(R)-2-pirrolidon-5-il-metil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(4-metoxibutil)-fenil]-octanoico;

35 [N-(6(S)-2-oxo-piperidin-6-il-metil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;

40 [N-(6(R)-2-oxo-piperidin-6-il-metil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;

[N-(2-tiazol-2-il-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;

45 [N-(4(S)-2-oxazolidinon-4-il-metil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;

[N-(4(R)-2-oxazolidinon-4-il-metil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;

50 [N-(3(S)-2,5-dioxo-pirrolidin-3-il-metil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;

55 [N-(3(R)-2,5-dioxo-pirrolidin-3-il-metil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;

[N-(2,6-dioxo-piperidin-4-il-metil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;

60 [N-(4(S)-2-oxotiazolidin-4-il-metil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;

182
294 395

ES 2 137 478 T3

- N-(2-carbamoil-2,2-dimetil-etil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[3-(3-metoxipropoxi)-4,5-etilendioxi-fenil]-octanoico;
- 5 [N-(4(R)-2-oxotiazolidin-4-il-metil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- [N-(tetrahidro-2-pirimidon-5-il-metil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 10 [N-(N-acetil-2-amino-2-metil-propil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- [N-(N-formil-2-amino-2-metil-propil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 15 [N-(4-acetil-piperazinil-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- [N-(2,4-imidazolindion-5-il-metil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 20 [N-(2-hidroxi-piridin-6-il-metil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(4-metoxibutil)-fenil]-octanoico;
- [N-(2,2-dimetil-2-sulfamoil-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 25 [N-(2,2-dimetil-2(N,N-dimetil)-sulfamoil-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico-hidrocloreuro;
- 30 [N-(2-oxo-piperidin-3(R)-il)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- [N-(2-oxo-piperidin-3(S)-il)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 35 [N-(2-oxo-piperidin-4-il)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 40 [N-(N-acetil-piperidin-4-il)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- [N-(2-carbamoil-2,2-dimetil-etil)]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(4-metoxi-but-1-enil)-octanoico;
- 45 N-(3-morfolinopropil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- N-(2-morfolinoetil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 50 {N-[2-(N-metil-carbamoil)-1(R,S)-metil-etil]}-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 55 N-(3-carbamoilpropil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- {N-[2(R)-(N-metil-carbamoil)-2(R)-metil-etil]}-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;
- 60 N-(2-tiomorfolinoetil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;

N-[2-(N,N-dimetil-carbamoil)etil]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;

5 N-(2-carbamoil-1(R,S)-metil-etil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;

N-[2-(R)-carbamoil-2(R)-metil-etil]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;

10 N-(2-carbamoil-2,2-dimetil-etil)-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;

15 N-[2-(N-acetil)-piperidin-4-il]etil]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;

{N-[(N,N-dimetil)-carbamoil-metil]}-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico;

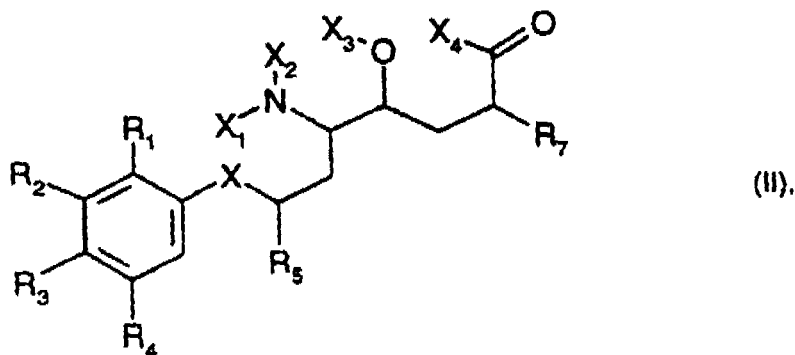
20 N-[2(R,S)-(N-metilcarbamoil)-2(R,S)-metil-etil]-amida de ácido 5(S)-amino-4(S)-hidroxi-2(S),7(S)-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-octanoico según la reivindicación 1, o una sal de ésta.

9. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 8 para la aplicación en un procedimiento de tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal.

25 10. Preparado farmacéutico que contiene como principio activo farmacéutico, además de sustancias auxiliares farmacéuticas, un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 8 en forma libre, o en forma de sal empleable desde el punto de vista farmacéutico.

30 11. Procedimiento para la obtención de amidas de ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -arilalcanoico de la fórmula (I) en la reivindicación 1, **caracterizado** porque

a) un compuesto de la fórmula II



50 donde X_1 significa alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, alcanoilo con 1 a 7 átomos de carbono, o un grupo protector de amino,

X_2 representa hidrógeno o, junto con X_3 , un grupo protector bivalente,

55 X_3 representa hidrógeno, un grupo protector de hidroxi, o, junto con X_2 , un grupo protector bivalente, o bien, junto con X_4 , un enlace directo,

60 X_4 representa hidroxi, en caso dado eterificado o esterificado, o, junto con X_3 , un enlace directo, y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X , R_5 , R_6 y R_7 , tienen los significados indicados en la fórmula I, se hace reaccionar con una amina de la fórmula III

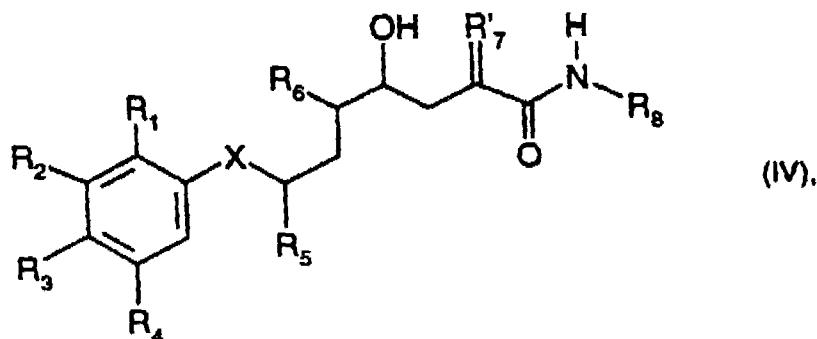
154
396
397

ES 2 137 478 T3



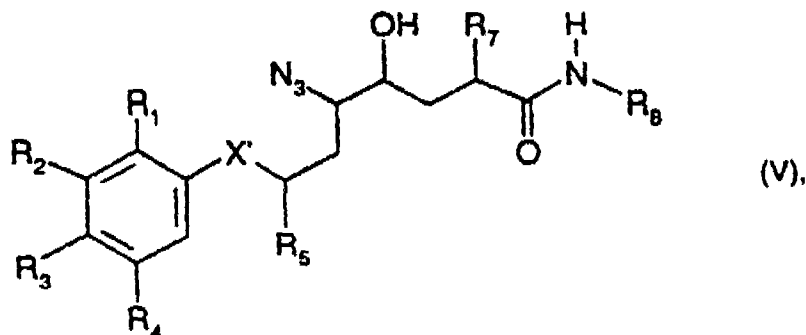
donde R_8 tiene uno de los significados indicados en la fórmula I, bajo formación de un enlace amídico, y se elimina grupos protectores presentes, o

b) en una amida de ácido carboxílico de la fórmula IV



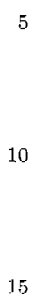
donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 , tienen los significados indicados en la fórmula I, y R'_7 significa un grupo alquilideno- o aril-alquilideno con 1 a 4 átomos de carbono correspondiente al grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, o bien aril-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono R_7 , presentándose grupos funcionales libres, en caso dado, en forma protegida, o una sal de ésta, el grupo R'_7 se reduce a R_7 mediante tratamiento con un agente de hidrogenación, o

c) para la obtención de compuestos de la fórmula I, donde R_6 significa amino, en un derivado de ácido 5-azidocarboxílico de la fórmula V



donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 y R_8 tienen los significados indicados en la fórmula I, X' significa metileno o hidroximetilo, en caso dado esterificado o eterificado, y se presentan grupos funcionales libres, en caso dado en forma protegida, o en una sal de éste, el grupo azido, en caso deseado bajo liberación de hidroximetilo X , o reducción de X' a metileno X , se reduce a amino, y se elimina grupos protectores presentes, y, en caso deseado, un compuesto de la fórmula I, obtenible según uno de los procedimientos a) a c) citados anteriormente, se transforma en su sal con al menos un grupo salificante, o una sal obtenible se transforma en el compuesto libre, o en otra sal, y/o se separa mezclas de isómeros obtenibles en caso dado, y/o un compuesto de la fórmula I según la invención se transforma en otro compuesto de la fórmula I según la invención.

12. Compuestos de la fórmula II



donde

20 R₁ significa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi con 1 a 7 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones, alcoxi
con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 2 a 4 átomos de carbono, o carboxi-alcoxi con 1 a 4 átomos de
carbono, alcoxycarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, carbamoi-
alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, N-alquilcarbamoi con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4
25 átomos de carbono, o N-mono- o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoi-alcoxi con 1 a 4
átomos de carbono.

R₂ representa hidrógeno, alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 eslabones, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi, alcaniloxi con 1 a 7 átomos de carbono-alquilo con 2 a 4 átomos de carbono, hidroxialcoxi con 2 a 7 átomos de carbono, halógeno-(hidroxi)alcoxi con 2 a 7 átomos de carbono, alcanosulfonilo con 1 a 7 átomos de carbono-(hidroxi)alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, amino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N-alcaniloamino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxicarbonil-amino con 1 a 7 átomos de carbono-alquilo con 2 a 7 átomos de carbono, piridil- o N-oxidopiridil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado hidrogenado parcialmente, amino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcaniloamino con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxicarbonilamino con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 2 a 7 átomos de carbono, alcanilo con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 2 a 4 átomos de carbono que porta el grupo alcanilo en posición superior a α , alcoxi con 1 a 7 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones, alqueniloxi con 2 a 7 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 2 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alqueno con 2 a 4 átomos de carbono, alqueniloxi con 2 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alqueniloxi con 2 a 4 átomos de carbono, alqueniloxi con 2 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilo con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono-(hidroxi)alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, fenil- o naftil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, no sustituido, o mono, di o trisubstituido por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino, halógeno y/o trifluorometilo, piridil- o N-oxidopiridil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado hidrogenado parcialmente, tiazolil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, morfolino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado N-oxidado, ciano-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, carboxi-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, carbamoil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, N-alquilcarbamoilo con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o N-mono- o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, carboxi-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, carbamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, o N-mono- o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono,

156
298399

ES 2 137 478 T3

R₃ significa hidrógeno, alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, polihalogeno-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo con 2 a 7 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilo con 1 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, tiazoliltio-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, o bien tiazoliniltio-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, imidazoliltio-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, piridiltio-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado N-oxidado, pirimidiniltio-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, piridil- o N-oxidopiridil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado hidrogenado parcialmente, amino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N-alcanoilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, trifluoroalcanosulfonilamino con 1 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, pirrolidino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, piperidino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, piperazino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N'-alquilpiperazino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N'-alcanoilpiperazino con 2 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, morfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, tiomorfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, S-oxotiomorfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, S,S-dioxotiomorfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, ciano-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, carboxi-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, carbamoil-alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, N-mono- o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 eslabones, fenilo o naftilo no substituido, o mono, di o trisubstituido por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino, halógeno y/o trifluorometilo, hidroxi, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 2 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones-alcoxi con 1 a 4 eslabones, hidroxi-alcoxi con 2 a 7 átomos de carbono, fenil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o naftil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, no substituido, o mono, di o trisubstituido por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino, halógeno y/o trifluorometilo, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, polihalogeno-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilo con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, piridil- o N-oxidopiridil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado hidrogenado parcialmente, tiazolil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, morfolino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, tiazoliltio-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, tiazoliniltio-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, imidazoliltio-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, piridiltio-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado N-oxidado, pirimidiniltio-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, amino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcanoilamino con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilamino con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, trifluoroalcanosulfonilamino con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, pirrolidino-alcoxi con 2 a 4 átomos de carbono, piperidino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, piperazino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N'-alquilpiperazino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N'-alcanoilpiperazino con 2 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, morfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, tiomorfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, S-oxotiomorfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, S,S-dioxotiomorfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, ciano-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, carboxi-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, carbamoil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, N-mono- o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o representa, conjuntamente con R₄, alquilendioxi con 1 a 4 átomos de carbono, o un anillo de benceno o ciclohexeno condensado,

R₄ representa, conjuntamente con R₃, alquilendioxi con 1 a 4 átomos de carbono, o un anillo de benceno o ciclohexeno condensado, o hidrógeno, alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, hidroxi, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones,

X es metileno o hidroximetileno,

R₅ representa alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 8 eslabones,

R₇ significa alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, alquenilo con 2 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 eslabones, o fenil- o naftil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, no substituido, o mono, di o

trisustituido por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino, halógeno y/o trifluorometilo,

5 X_1 significa un grupo protector de amino, X_2 representa hidrógeno o, conjuntamente con X_3 , un grupo protector bivalente,

X_3 significa hidrógeno, un grupo protector de hidroxi, o, conjuntamente con X_2 , un grupo protector bivalente, o bien representa, conjuntamente con X_4 , un enlace directo, y

10 X_4 representa hidroxi, en caso dado eterificado o esterificado reactivo, o, conjuntamente con X_3 , un enlace directo, y sus sales.

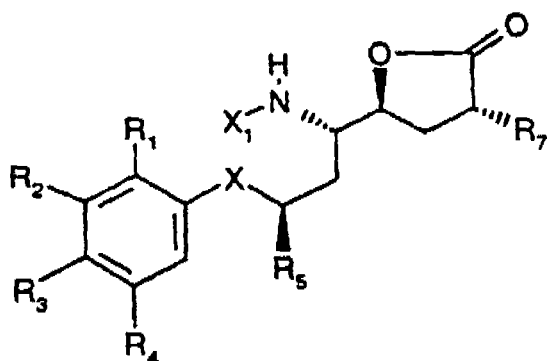
13. Compuestos de la fórmula IId según la reivindicación 12

15

20

25

30



(IId),

donde R_1 y R_4 significan hidrógeno,

35 R_2 representa alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono,

R_3 representa alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, X es metileno,

R_5 y R_7 representan alquilo con 1 a 4 átomos de carbono ramificado, y

40 X_1 representa "alcoxicarbonilo con 1 a 7 átomos de carbono, o α -fenil-alcoxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado sustituido por medio de alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, nitro y/o halógeno, y sus sales.

45 14. 3(S)-isopropil-5(S)-{1(S)-terc-buxoxicarbonilamino-3(S)-isopropil-4-[4-(3-hidroxi-propiloxi)-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-butil}-tetrahidrofuran-2-ona;

3(S)-isopropil-5(S)-{1(S)-benciloxicarbonilamino-3(S)-isopropil-4-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-butil}-tetrahidrofuran-2-ona;

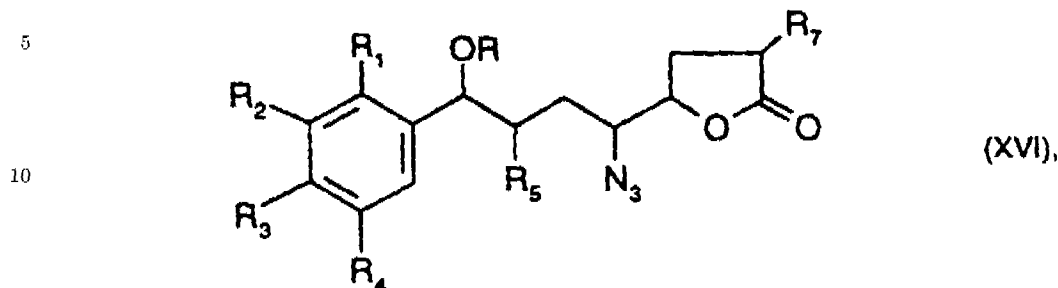
50 ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-terc-butildimetilsililoxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-octanoico;

55 ácido 5(S)-terc-butoxicarbonilamino-4(S)-hidroxi-7(S)-isopropil-2(R)-metil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-octanoico; o

2-{1(S)-terc-buxoxicarbonilamino-3(S)-isopropil-4-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propiloxi)-fenil]-butil}-4(R)-metil-tetrahidrofuran-5-ona según la reivindicación 12, o respectivamente una sal de ésta.

60

15. Compuestos de la fórmula XVI



donde

R_1 significa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi con 1 a 7 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 2 a 4 átomos de carbono, o carboxi-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcóxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, carbamoil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, N-alquilcarbamoilo con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o N-mono- o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono,

R_2 representa hidrógeno, alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 eslabones, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, alcanoiolo con 1 a 7 átomos de carbono-alquilo con 2 a 4 átomos de carbono, hidroxialcoxi con 2 a 7 átomos de carbono, halógeno-(hidroxilo)alcoxi con 2 a 7 átomos de carbono, alcanosulfonilo con 1 a 7 átomos de carbono-(hidroxilo)alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, amino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N-alcanoiilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcóxicarbonil-amino con 1 a 7 átomos de carbono-alquilo con 2 a 7 átomos de carbono, piridil- o N-oxidopiridil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado hidrogenado parcialmente, amino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcanoiilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcóxicarbonilamino con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 2 a 7 átomos de carbono, alcanoiolo con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 2 a 4 átomos de carbono que porta el grupo alcanoiolo en posición superior a α , alcoxi con 1 a 7 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones, alquénilo con 2 a 7 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 2 a 4 átomos de carbono, alquénilo con 2 a 4 átomos de carbono, alquénilo con 2 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquénilo con 2 a 4 átomos de carbono, alquénilo con 2 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilo con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono-(hidroxilo)alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, fenil- o naftil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, no substituido, o mono, di o trisubstituido por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino, halógeno y/o trifluorometilo, piridil- o N-oxidopiridil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado hidrogenado parcialmente, tiazolil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, morfolino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado N-oxidado, ciano-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, carboxi-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcóxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, carbamoil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, N-alquilcarbamoilo con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o N-mono- o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, carboxi-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcóxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, carbamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, o N-mono- o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono,

R_3 significa hidrógeno, alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, polihalógeno-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 8

ES 2 137 478 T3

eslabones-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo con 2 a 7 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilo con 1 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, tiazoliltio-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, o bien tiazoliniltio-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, imidazoliltio-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, 5 piridiltio-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado N-oxidado, pirimidiniltio-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, piridil- o N-oxidopiridil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado hidrogenado parcialmente, amino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N-alcanoilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, 10 alcanosulfonilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, trifluoroalcanosulfonilamino con 1 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, pirrolidino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, piperidino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, piperazino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N'-alquilpiperazino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N'-alcanoilpiperazino con 2 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, morfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, tiomorfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, S-oxotiomorfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, S,S-dioxotiomorfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, ciano-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, carboxi-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, carbamoil-alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, N-mono- o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, 20 cicloalquilo de 3 a 8 eslabones, fenilo o naftilo no sustituido, o mono, di o trisustituido por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino, halógeno y/o trifluorometilo, hidroxi, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 2 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones-alcoxi con 1 a 4 eslabones, hidroxi-alcoxi con 2 a 7 átomos de carbono, fenil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o naftil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, no sustituido, o mono, di o trisustituido por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino, halógeno y/o trifluorometilo, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, polihalogeno-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, 30 alcanosulfonilo con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, piridil- o N-oxidopiridil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado hidrogenado parcialmente, tiazolil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, morfolino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, tiazoliltio-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, tiazoliniltio-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, imidazoliltio-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, piridiltio-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, en caso dado N-oxidado, pirimidiniltio-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, amino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcanoilamino con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcanosulfonilamino con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, trifluoroalcanosulfonilo con 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, pirrolidino-alcoxi con 2 a 4 átomos de carbono, piperidino-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, piperazino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N'-alquilpiperazino con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, N'-alcanoilpiperazino con 2 a 7 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, morfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, tiomorfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, S-oxotiomorfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, S,S-dioxotiomorfolino-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, ciano-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, carboxi-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, carbamoil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, N-mono- o N,N-dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-carbamoil-alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o representa, conjuntamente con R₄, alquilendioxi con 1 a 4 átomos de carbono, o un anillo de benceno o ciclohexeno condensado,

50 R₄ representa, conjuntamente con R₃, alquilendioxi con 1 a 4 átomos de carbono, o un anillo de benceno o ciclohexeno condensado, o hidrógeno, alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, hidroxi, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o cicloalcoxi de 3 a 8 eslabones,

55 R representa un grupo protector de hidroxi, y

R₇ significa alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, alqueno con 2 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 eslabones, o fenil- o naftil-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, no sustituido, o mono, di o trisustituido por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi, 60 alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo con 1 a 4 átomos de carbono-amino, halógeno y/o trifluorometilo, y sus sales.

168
402403

ES 2 137 478 T3

16. 3(S)-isopropil-5(S)-{1(S)-azido-3(S)-isopropil-4-(R,S)-hidroxi-4-[4-metoxi-3-(2-metoximetoxietil)-fenil]-butil}-tetrahidrofuran-2-ona;

5 3(S)-isopropil-5(S)-{1(S)-azido-3(S)-isopropil-4(R,S)-isobutiriloxi-4-[4-metoxi-3-(2-metoximetoxietil)-fenil]-butil}-tetrahidrofuran-2-ona;

3(S)-isopropil-5(S)-{1(S)-azido-3(S)-isopropil-4-(R,S)-hidroxi-4-[4-(3-benciloxi-propiloxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-butil}-tetrahidrofuran-2-ona;

10 3(S)-isopropil-5(S)-{1(S)-azido-3(S)-isopropil-4(R,S)-acetoxi-4-[4-(3-benciloxi-propiloxi)-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-butil}-tetrahidrofuran-2-ona;

3(S)-isopropil-5(S)-{4(R,S)-acetoxi-1(S)-azido-3(S)-isopropil-4-(R,S)-[4-terc-butil-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-butil}-tetrahidrofuran-2-ona;

15 3(S)-isopropil-5(S)-{4(R,S)-hidroxi-1(S)-azido-3(S)-isopropil-4-(R,S)-[4-terc-butil-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-butil}-tetrahidrofuran-2-ona, o

20 3(S)-isopropil-5(S)-{1(S)-azido-4(S,R)-hidroxi-3(S)-isopropil-4-[4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-fenil]-butil}-tetrahidrofuran-2-ona según la reivindicación 15.

25

30

35

40

45

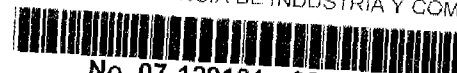
50

NOTA INFORMATIVA: Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

60 Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.

COPIA. 16
10340A

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-129191 - 00002-0000

Fecha: 2008-08-03 16:20:04 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEYII Eve 379 FASLACIONALII
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 160

Señora Jefe,

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

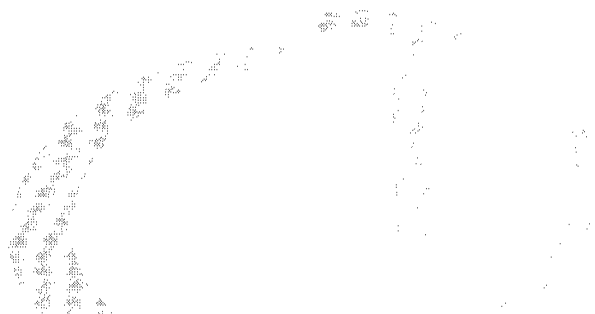
E. S. D.

Referencia : Expediente N° 07 129191
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR INHIBIDORES DE RENINA"
Solicitante : NOVARTIS AG.
Opositora : GYNOPHARM S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial

N° 589 del 29 de febrero de 2008

Yo, **ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad **GYNOPHARM S.A.** conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada "**PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR INHIBIDORES DE RENINA**", cuyo titular es **NOVARTIS AG**, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.



404
162
405

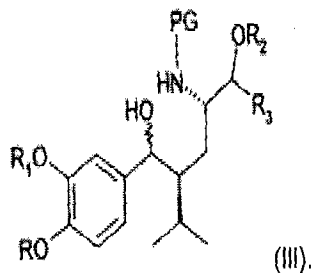
1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular inhibidores de renina. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

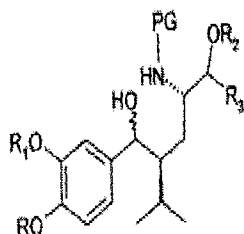
2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 15 de marzo de 2006, reivindicando prioridad bajo la solicitud GB0511686.8 del 2005-06-08; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 589 del 29 de febrero de 2008, cuya publicación internacional corresponde a la WO2006/131304 del 14/12/2006.

2.2. La solicitud colombiana **07 129191** objeto de la presente oposición, se refiere a un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula III:



En donde R es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo; R₁ es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo; R₂ es hidrógeno o de preferencia un grupo hidroxilo-protector; R₃ es hidrógeno o alquilo

no Sustituido o sustituido; y PG es un grupo amino-protector, especialmente uno que se puede remover a través de hidrólisis, por ejemplo, alcoxicarbonilo inferior, tal como tertoxicarbonilo o benciloxicarbonilo o una sal del mismo; Tal procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto en la fórmula I (I)



En donde R, R₁, R₂, R₃ y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III, con un residuo capaz de transformar el hidroxilo en la fórmula I a X, en donde X es un grupo distinto a hidroxilo o hidrógeno, especialmente un grupo saliente, en especial un reactor seleccionado de ácido hidrohálico, un halogenuro de tionilo, PX*₃, POX*₃, PX*₅ o POX*₅ en donde X* es un halogenuro, una combinación de trifenilfosfina y halógeno, y un derivado activo de un ácido sulfónico orgánico; donde los compuestos de la fórmula III y los compuestos de la fórmula I: R₁ es alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, especialmente 3-metoxipropilo; R es alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, especialmente metoxi; y R₃ es hidrógeno, mientras que las porciones restantes son como se definieron.

2.3. Ahora bien, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente: “Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”. Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues

406
16/10/07

antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afectan la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: EP1215201 publicada el 19 de junio de 2002.
- D2: ES2137478 publicada el 25 de octubre de 1995.

2.4. Ahora bien, el documento D1, particularmente en la descripción revela compuestos de fórmula I en el R1 es 3-methoxyprop-3-yloxy, R2 es methoxy, R3 y R4 están en cada caso es isopropílico, y R5 es H₂NC (O) - AC (CH₃) 2Ü-ch₂-, son obtenidos por reacción de los compuestos de fórmula IV con un derivado metálico orgánico de 1-(3-R1-4-R2-phen-1-yl)-2-r3-3-halogeno propano para formar un compuesto de fórmula VI, seguido del retiro del grupo de protección de pseudoefedrina y del grupo OH, la reaccionando para pasar lactona con una amina R5-NH₂ y remover la protección del grupo Z. Como tal esta anterioridad revela el proceso para preparar aliskisren En particular esta anterioridad D1 en los párrafos 0001, ejemplos E1, D1 Y F1 define compuestos de la fórmula XX, XIV y XV de la presente solicitud objeto de oposición. D1 adicionalmente define un proceso para obtener desde la fórmula XX para XIV y desde la fórmula XIV para XV tal y como se define en la presente solicitud objeto de oposición. Por su parte, el documento D2 revela procesos para preparar inhibidores de renina. Particularmente, revela amidas ácidas alkanóicas de delta -Amino- gamma -hidroxi- omega -aril- de fórmula (I) y las sales de las mismas, con propiedades de inhibición de renina y que puede ser usado como un ingrediente medicinal activo antihipertensivo. Como tal, esta anterioridad D2 en las reivindicaciones y ejemplos 82g) y 181) también define compuestos de la fórmula XX, XIV y XV de la presente solicitud objeto de oposición. Por lo tanto, a partir de la materia revelada en estos dos documentos, la novedad de los compuestos de la fórmula XX, XIV y XV de la presente solicitud objeto de oposición, así como el proceso para obtener desde la fórmula XX para XIV y desde la fórmula XIV para XV tal y como se define en la

407
163
1208

presente solicitud objeto de oposición, no puede ser novedoso toda vez que estos anticipan tal solución. Además debe ser claro que para cualquier persona versada en la materia a partir del conocimiento revelado en estos dos documentos, puede llegar de manera evidente a deducir un proceso y los compuestos intermedios tal y como los aquí revelado. Así las cosas, dichos documentos D1 y D2 se anticipan a los compuestos de la fórmula XX, XIV y XV y el proceso para obtener desde la fórmula XX para XIV y desde la fórmula XIV para obtener XV. De igual forma, a partir de la combinación entre el documento D1 y el documento D2, cualquier persona versada en la materia puede llegar a deducir de manera evidente aquellos compuestos intermediarios así como el proceso para preparar inhibidores de renina, afectando la altura inventiva de la presente solicitud objeto de oposición.

2.5. Por lo tanto, este documento objeto de oposición a la luz del documento D1 y D2 carece evidentemente de NOVEDAD y con base en la combinación entre estos dos documentos anteriores, carece de ALTURA INVENTIVA.

2.6. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana **07129191** no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con dos de los tres requisitos necesarios para su protección.

2.7. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:

2.7.1. **CARECE DE NOVEDAD:** Según la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 16.- *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida."* A la fecha de prioridad, 8 de junio de 2005 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1 y D2, compuestos de la fórmula XX, XIV y XV y

408
166
19409

el proceso para obtener desde la fórmula XX para XIV y desde la fórmula XIV para obtener XV, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

- 2.7.2. **CARENCIA DE ALTURA INVENTIVA.** Según la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18.- *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica."* A la fecha de prioridad, 8 de junio de 2005, a partir del documento D2 en combinación con D1, puede llegar de manera evidente a aquellos compuestos intermediarios así como el proceso para preparar inhibidores de renina, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

- 2.8. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."* La solicitud pretendida no cumple con dos de los tres requisitos de patentabilidad.

- 2.9. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y negar el registro Patente de invención denominada **"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR INHIBIDORES DE RENINA"**, cuyo titular es **NOVARTIS AG.**, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 589 del 29 de febrero de 2008.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:

409
167
410

- D1: EP1215201 publicada el 19 de junio de 2002.
- D2: ES2137478 publicada el 25 de octubre de 1995.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de **GYNOPHARM S.A.**
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
4. Copias de los documentos:
 - D1: EP1215201 publicada el 19 de junio de 2002.
 - D2: ES2137478 publicada el 25 de octubre de 1995.

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Carlos Reinaldo Olarte García
Apoderado

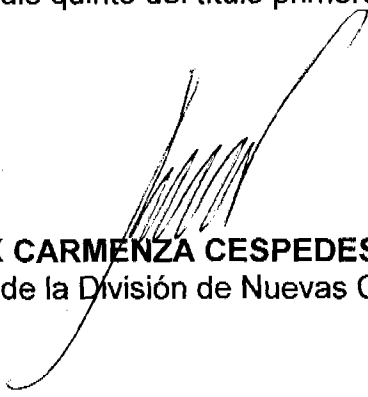
Oficio N° 11298

ASUNTO:	Radicación PCT N°	07-129191
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	440
	Folios	009

Con fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que la oposición presentada por la doctora Eliana Isaura Moreno Bohórquez, en su calidad de apoderada de Gynopharm S.A., reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación.

En cumplimiento de lo dispuesto en la citada norma, se le concede el término de sesenta (60) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, para que haga valer sus argumentaciones y presente pruebas.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

05 SET. 2008

El anterior oficio fue notificado por fijación en lista de fecha, _____.

202021