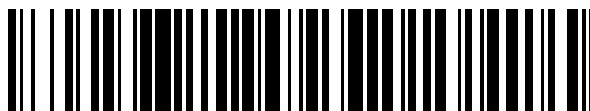


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 459**

51 Int. Cl.:
C07D 249/08 (2006.01) **A61P 3/00** (2006.01)
C07D 277/42 (2006.01) **A61P 9/00** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
C07C 233/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06846347 .0**
- 96 Fecha de presentación: **20.11.2006**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1951690**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.08.2008**

54 Título: **Inhibidores heterocíclicos de CETP**

30 Prioridad:
23.11.2005 US 739344 P
16.11.2006 US 560388

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.06.2012

73 Titular/es:
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD
PRINCETON NJ 08543-4000, US

72 Inventor/es:
YANG, Wu y
WANG, Yufeng

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 383 459 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores heterocíclicos de CETP

Campo de la invención

5 La presente invención proporciona inhibidores de la proteína de transferencia de colesteril éster (CETP), composiciones farmacéuticas que contienen dichos inhibidores y el uso de dichos inhibidores para elevar ciertos niveles de lípidos en plasma, incluyendo el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL), y para reducir otros niveles de lípidos en plasma, tales como el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos y, por consiguiente, para tratar enfermedades afectadas por bajos niveles de colesterol HDL y/o altos niveles de colesterol LDL y triglicéridos, tales como aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares en ciertos mamíferos (es decir, los que tienen CETP en su plasma), incluyendo seres humanos.

Antecedentes de la invención

15 La aterosclerosis y su arteriopatía coronaria (AC) asociada es la causa principal de mortalidad en el mundo industrializado. A pesar de los intentos de modificar los factores de riesgo secundarios (hábito de fumar, obesidad, falta de ejercicio) y del tratamiento de la dislipidemia con modificación de la dieta y terapia con fármacos, la cardiopatía coronaria (CC) sigue siendo la causa más común de muerte en los Estados Unidos, en los que la enfermedad cardiovascular representa un 44% de todas las muertes, estando un 53% de estas muertes asociadas con cardiopatías coronarias ateroscleróticas.

20 Se ha mostrado que el riesgo de desarrollar aterosclerosis está muy correlacionado con ciertos niveles de lípidos en plasma. Aunque un nivel elevado de LDL-C puede ser la forma más reconocida de dislipidemia, de ninguna manera es el único contribuyente significativo asociado con lípidos a la CC. Un bajo valor de HDL-C también es un factor de riesgo conocido para la CC (Gordon, D. J, y col., "High-density Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular Disease", Circulation, 79: 8-15 (1989)).

25 Los altos niveles de colesterol-LDL y triglicéridos están correlacionados positivamente, mientras que los altos niveles de colesterol-HDL están correlacionados negativamente con el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares. De esta manera, la dislipidemia no es un perfil de riesgo unitario para la CC, sino que puede comprender una o más aberraciones de lípidos.

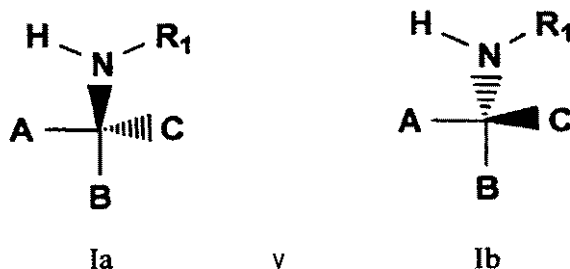
30 El papel de esta glicoproteína plasmática de 70.000 daltons encontrada en varias especies animales, incluyendo los seres humanos, es transferir el colesteril éster y los triglicéridos entre partículas de lipoproteína, incluyendo lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y quilomicrones. El resultado neto de la actividad de la CETP es una reducción del colesterol HDL y un aumento del colesterol LDL. Este efecto sobre el perfil de lipoproteínas se considera proaterogénico, especialmente en sujetos cuyo perfil de lípidos constituye un mayor riesgo de CHD.

35 No existen terapias elevadoras de HDL completamente satisfactorias. La niacina puede aumentar significativamente el nivel de HDL, pero tiene problemas serios de tolerancia que reducen la adherencia a la terapia. Los fibratos y los inhibidores de la HMG CoA reductasa elevan el HDL-C sólo modestamente (aproximadamente un 10-12%). Como resultado, existe la necesidad médica no satisfecha significativa de un agente bien tolerado que pueda elevar significativamente los niveles de HDL en plasma, invirtiendo de esta manera o ralentizando la progresión de la aterosclerosis. En Tetrahedron, 45, 1989, 6841-6856 se describe la reacción de α -dicetonas con diversas aminas heteroaromáticas primarias. El documento WO 2005/037796 desvela compuestos que son moduladores de la actividad de CETP y que, por lo tanto, son útiles para tratar dislipidemias. El documento US 2002/0177708 desvela compuestos de aril y heteroril aminoalcanol 1-sustituido halogenado (R)-quiral sustituidos que son inhibidores de CETP. Son útiles para tratar la aterosclerosis y otras arteriopatías coronarias.

40 De esta manera, aunque existe una diversidad de terapias anti-aterosclerosis, existe una necesidad continua y una investigación continua en este campo de la técnica de terapias alternativas.

Sumario de la invención

45 De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos heterocíclicos y compuestos relacionados que tienen las estructuras generales:



en las que A, B, C y R_1 se definen más adelante.

5 Mediante el uso de una cantidad eficaz respectiva de al menos un compuesto descrito en el presente documento, se proporcionan procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar la progresión de una enfermedad que requiere inhibición de la proteína de transferencia de colesterol éster, o para inhibir la proteína de transferencia de colesterol éster.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto descrito en el presente documento y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo. Dichas composiciones pueden comprender además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Definiciones

10 Los términos "alq" o "alquilo," se refieren a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, o de 1 a 8 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo o cualquier subconjunto de los anteriores. La expresión "alquilo sustituido" se refiere a grupos alquilo sustituidos con uno o más grupos (tal como con los grupos que se han definido anteriormente en la definición de R^{20}), tal como los seleccionados entre arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), alquiléster (opcionalmente sustituido), ariléster (opcionalmente sustituido), alcanoililo (opcionalmente sustituido), aroililo (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo o cualquier subconjunto de los anteriores.

20 El término "alqueno," se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 12 átomos de carbono, o de 2 a 4 átomos de carbono, y al menos un doble enlace carbono a carbono (tanto cis como trans), tales como etenilo. La expresión "alqueno sustituido" se refiere a grupos alqueno sustituidos con uno o más grupos (tales como con los grupos que se han descrito anteriormente en la definición de R^{20}), tales como los seleccionados entre arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), alquiléster (opcionalmente sustituido), ariléster (opcionalmente sustituido), alcanoililo (opcionalmente sustituido), aroililo (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores.

30 El término "alquino" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 12 átomos de carbono, o de 2 a 4 átomos de carbono, y al menos un triple enlace carbono a carbono, tales como etinilo. La expresión "alquino sustituido" se refiere a grupos alquino sustituido con uno o más grupos (tales como con los grupos que se han descrito anteriormente en la definición de R^{20}), tales como los seleccionados entre arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), alquiléster (opcionalmente sustituido), ariléster (opcionalmente sustituido), alcanoililo (opcionalmente sustituido), aroililo (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores.

35 El término "arilo" se refiere a grupos que contienen un anillo aromático homocíclico (es decir, hidrocarburo) mono-, bi- o tricíclico, tales como los que tienen de 6 a 12 miembros, tales como fenilo, naftilo y bifenilo. Fenilo es un ejemplo de un grupo arilo. La expresión "arilo sustituido" se refiere a grupos arilo sustituidos con uno o más grupos (tales como con los grupos que se han descrito anteriormente en la definición de R^{20}), tales como los seleccionados entre alquilo, alquilo sustituido, alqueno (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido), heterociclo (opcionalmente sustituido), halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), alcanoililo (opcionalmente sustituido), aroililo (opcionalmente sustituido), alquiléster (opcionalmente sustituido), ariléster (opcionalmente sustituido), alcanoililo (opcionalmente sustituido), aroililo (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores, en los que opcionalmente uno o más pares de sustituyentes, junto con los átomos a los que están enlazados, forman un anillo de 3 a 7.

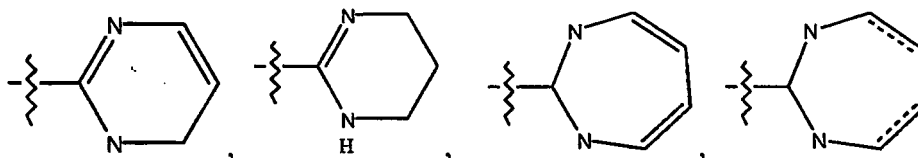
45 El término "cicloalquilo" se refiere a grupos de anillo mono-, bi- o tri- homocíclicos de 3 a 15 átomos de carbono que están, respectivamente, totalmente saturados y parcialmente insaturados. Los anillos de los grupos cicloalquilo de anillo múltiple pueden estar condensados, puenteados y/o unidos a través de una o más uniones espiro. La expresión "cicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilo sustituido con uno o más grupos (tales como con los grupos que se han descrito anteriormente en la definición de R^{20}), tales como los seleccionados entre arilo, arilo sustituido,

heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), alquilester (opcionalmente sustituido), arilester (opcionalmente sustituido), alcanilo (opcionalmente sustituido), aroilo (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores.

5 Los términos "halógeno" y "halo" se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo.

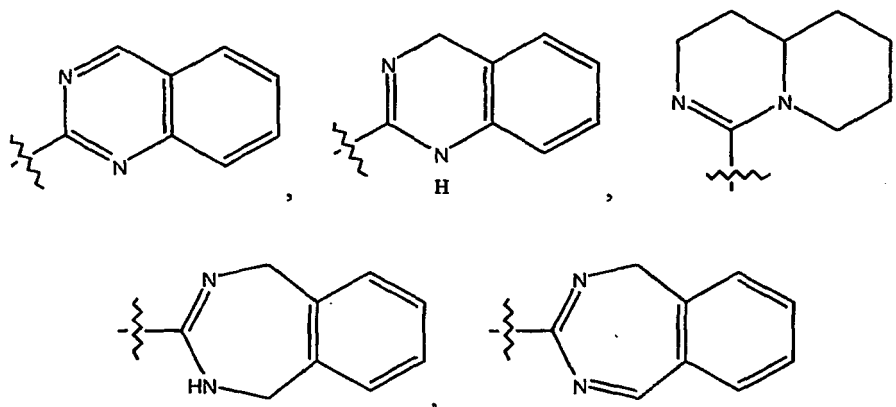
Las expresiones "heterociclo", "heterocíclico", "grupos heterocíclico" o "heterociclilo" se refieren a grupos cíclicos totalmente saturados o parcial o totalmente insaturados, incluyendo aromáticos ("heteroarilo") o no aromáticos (por ejemplo, sistemas de anillos monocíclicos de 3 a 13 miembros, bicíclicos de 7 a 17 miembros o tricíclicos de 10 a 20 miembros, tales como, en ciertas realizaciones, un anillo monocíclico o bicíclico que contiene un total de 3 a 10 átomos en el anillo) que tiene al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomos de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo, puede tener 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, en los que los heteroátomos nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente y los heteroátomos de nitrógeno pueden cuaternizarse opcionalmente. El grupo heterocíclico puede estar unido en cualquier heteroátomo o átomo de carbono del sistema de anillos. Los anillos de heterociclos de anillos múltiples pueden estar condensados, puenteados y/o unidos a través de una o más uniones espiro.

Los grupos monocíclicos heterocíclicos ejemplares incluyen azetidino, pirrolidino, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahydrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidino, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tetrahidropirano, tetrazolo, triazolilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotienilo,



y similares.

Los grupos heterocíclicos bicíclicos ejemplares incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, tetra-hidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, benzopirano, indolizino, benzofurilo, benzofuranilo, dihydrobenzofuranilo, cromonilo, coumarinilo, benzodioxolilo, dihydrobenzodioxolilo, benzodioxinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo) o furo[2,3-b]piridinilo), dihydroisoindolilo, dihydroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), tetrahydroquinolinilo, azabicycloalquilos (tal como 6-azabicyclo[3,2,1]octano), azaespiroalquilos (tal como 1,4 dioxo-8-azaespiro[4,5]decano), imidazopiridinilo (tal como imidazo[1,5-a]piridin-3-ilo), triazolopiridinilo (tal como 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-ilo) y hexahidroimidazopiridinilo (tal como 1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]piridin-3-ilo),



y similares.

35 Los grupos heterocíclicos tricíclicos ejemplares incluyen carbazolilo, benzidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

Las expresiones "heterociclo sustituido", "heterocíclico sustituido", "grupos heterocíclico sustituido" y "heterociclilo sustituido" se refieren a grupos heterociclo, heterocíclicos y heterociclo sustituidos con uno o más grupos (tales como

con los grupos que se han descrito anteriormente en la definición de R²⁰), tales como los seleccionados entre alquilo, alquilo sustituido, alquenoilo, oxo, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo (opcionalmente sustituido), halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), alcanóilo (opcionalmente sustituido), aroilo (opcionalmente sustituido), alquilester (opcionalmente sustituido), arilester (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amido, amino, amino sustituido, lactama, urea, uretano, sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores, en los que opcionalmente uno o más pares de sustituyentes junto con los átomos a los que están enlazados forman un anillo de 3 a 7 miembros.

A lo largo de la memoria descriptiva, pueden seleccionarse grupos y sustituyentes de los mismos para proporcionar compuestos y restos estables.

Los compuestos de fórmulas Ia y Ib forman sales o solvatos que también entran dentro del alcance de la presente invención. La referencia a un compuesto de la fórmula Ia o Ib en el presente documento se entiende que incluye la referencia a sales del mismo, a menos que se indique otra cosa. El término "sal" o "sales", como se emplea en el presente documento, representa sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de fórmula Ia o Ib contiene un resto básico y un resto ácido, pueden formarse zwitteriones ("sales internas") y se incluyen dentro del término "sal" o "sales" como se usa en el presente documento. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque otras sales también son útiles, por ejemplo, en etapas de aislamiento o purificación que pueden emplearse durante la preparación. Pueden formarse sales de los compuestos de la fórmula Ia y Ib, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula Ia o Ib con una cantidad de un ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio, tal como uno en el que la sal precipite o en un medio acuoso, seguido de liofilización.

Los compuestos de fórmula Ia y Ib que contienen un resto básico pueden formar sales con una diversidad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Las sales de adición de ácidos ejemplares incluyen acetatos (tales como los que se forman con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos (formados con ácido clorhídrico), bromhidratos (formados con bromuro de hidrógeno), yodhidratos, 2-hidroxietanosulfonatos, lactatos, maleatos (formados con ácido maleico), metanosulfonatos (formados con ácido metanosulfónico), 2-naftalenosulfonatos, nicotinas, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tal como los que se forman con ácido sulfúrico), sulfonatos (tales como los que se mencionan en el presente documento), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos, tales como tosilatos, undecanoatos y similares.

Los compuestos de fórmula Ia y Ib que contienen un resto ácido pueden formar sales con una diversidad de bases orgánicas e inorgánicas. Las sales básicas ejemplares incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas), tales como benzatinas, dicitclohexilaminas, hidrabaminas (formadas con N,N-bis(dehidroabietil)etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glucamidas, t-butilaminas y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares.

Pueden cuaternizarse grupos básicos que contienen nitrógeno con agentes, tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

Cualquier compuesto que pueda convertirse *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, un compuesto de fórmula Ia o Ib) es un profármaco dentro del alcance y espíritu de la invención.

El término "profármacos" como se emplea en el presente documento designa los acetatos, pivalatos, metilcarbonatos o benzoatos, de los compuestos Ia y Ib.

Además, compuestos de la presente invención, después de su preparación, se aíslan y purifican preferentemente para obtener una composición que contiene un

En la medida en la que puedan existir compuestos de la fórmula Ia y Ib, y sales de los mismos, pueden existir en sus formas tautoméricas, todas estas formas tautoméricas se contemplan en el presente documento como parte de la presente invención.

Todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, tales como los que pueden existir debido a carbonos asimétricos en los diversos sustituyentes, incluyendo formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos) y formas diastereoméricas, se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden estar, por ejemplo, sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden estar mezclados, por ejemplo, en forma de racematos o con todos los demás estereoisómeros, u otros estereoisómeros seleccionados.

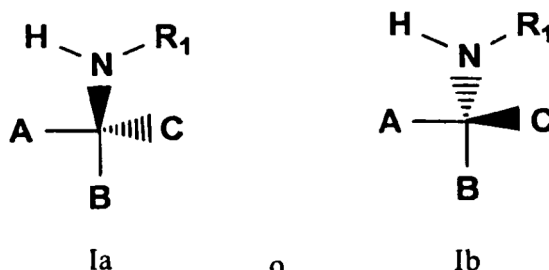
Las expresiones "incluyendo", "tal como", "por ejemplo" y similares pretenden referirse a realizaciones ejemplares y no

pretenden limitar el alcance de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

Se entenderá que cualquier realización ejemplar dada puede combinarse con una o más realizaciones ejemplares.

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula Ia y Ib



5

o estereoisómeros o profármacos seleccionados entre acetatos, pivalatos, metilcarbonatos o benzoatos de los mismos o formas salinas farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que:

A es:

- 10 (a) piridilo, que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) -NR₉R₁₀, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar
15 opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 13) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 14) haloalquilo (C₁-C₆), 15) -COR₆, y 16) =O;
- 20 (b) fenilo, que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆) que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) -NR₉R₁₀, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar
25 opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 13) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 14) haloalquilo (C₁-C₆), y 15) -COR₆;

B es fenilo, que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) -NR₉R₁₀, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar
30 sustituido con uno o más de R₂₀, 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 13) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀ y 14) haloalquilo (C₁-C₆);

C es alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, o 2) un heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene nitrógeno, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀;

R₁ es un heteroarilo de 5 a 14 miembros que contiene nitrógeno, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), que puede estar
35 opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) -NR₉R₁₀, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 12) heterociclilo, que puede estar
40 opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 13) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 14) haloalquilo (C₁-C₆), 15) -COR₆, 16) =O, 17) -COOR₆, 18) -CONR₆R₆ y 19) -CONR₉NR₉R₁₀;

45 R₆, en cada aparición, es independientemente:

- (a) alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de

R₂₀, 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 12) haloalquilo (C₁-C₆), 13) alquenido (C₂-C₆), 14) -COOH, 15) -CONR₃₆R₃₆, 16) =O, 17) alquinilo (C₂-C₆), 18) -COR₃₆, 19) -S(O)_pR₃₆, 20) -SO₂NHR₃₆, 21) -COOR₃₆ y 22) NHC(CN)NHR₃₆;

(b) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 14) heterocicliilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) -COOH, 17) -CONR₃₆R₃₆, 18) =O, 19) alquinilo (C₂-C₆), 20) -COR₃₆, 21) -S(O)_pR₃₆, 22) -SO₂NHR₃₆, 23) -COOR₃₆ y 24) -NHC(CN)NHR₃₆;

(c) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 14) heterocicliilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alquenido (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆ y 25) -NHC(CN)NHR₃₆;

(d) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 14) heterocicliilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alquenido (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆ y 25) -NHC(CN)NHR₃₆;

(e) heterociclilo, distinto de heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 14) heterocicliilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alquenido (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆ y 25) -NHC(CN)NHR₃₆; o

(f) hidrógeno;

R₉ y R₁₀ son independientemente: (a) hidrógeno; o (b) -[(C=O)O]_ralquilo (C₁-C₈), en la que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀;

R₂₀ es: (a) halo; (b) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₁; (c) -OR₂₆; (d) alquiltio (C₁-C₆); (e) ciano; (f) nitro; (g) NR₂₉R₃₀, h) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₁; (i) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₁; (j) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₁; (k) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₁; (l) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₁; (m) heterocicliilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₁; (n) haloalquilo (C₁-C₆); (o) alquenido (C₂-C₆); (p) alquinilo (C₂-C₆); (q) -COR₂₆; (r) -COOR₂₆; (s) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₁; (t) cicloalquilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₁; o (u) -CONR₂₆R₂₆;

R₂₁ es: (a) halo; (b) alquilo (C₁-C₆); (c) -OR₂₆; (d) alquiltio (C₁-C₆); (e) ciano; (f) nitro; (g) -NR₂₉R₃₀; (h) arilo; (i) arilalquilo; (j) heteroarilo; (k) heteroarilalquilo; (l) heterociclilo; (m) heterocicliilalquilo; (n) haloalquilo (C₁-C₆); (o) -CONR₂₆R₂₆; (p) alquenido (C₂-C₆); (q) alquinilo (C₂-C₆); (r) cicloalquilo; (s) cicloalquilalquilo; (t) -COR₂₆; o (u) -COOR₂₆;

R₂₆, en cada aparición, es independientemente:

(a) alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀, 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀, 12) haloalquilo (C₁-C₆), 13) alquenido (C₂-C₆), 14) -COOH, 15) -CONR₃₆R₃₆, 16) =O, 17) alquinilo (C₂-C₆), 18) -COR₃₆, 19) -S(O)_pR₃₆, 20) -SO₂NHR₃₆, 21) -COOR₃₆ y 22) -NHC(CN)NHR₃₆;

- (b) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) -COOH, 17) -CONR₃₆R₃₆, 18) =O, 19) alquinilo (C₂-C₆), 20) -COR₃₆, 21) -S(O)_pR₃₆, 22) -SO₂NHR₃₆, 23) -COOR₃₆ y 24) -NHC(CN)NHR₃₆;
- (c) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alquenilo (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆ y 25) -NHC(CN)NHR₃₆;
- (d) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alquenilo (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆ y 25) -NHC(CN)NHR₃₆;
- (e) heterociclilo, distinto de heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alquenilo (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆ y 25) -NHC(CN)NHR₃₆; o
- (f) hidrógeno;

R₂₉ y R₃₀ son independientemente hidrógeno o -[(C=O)O]_ralquilo, en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀;

R₃₆, en cada aparición, es independientemente alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, distinto de heteroarilo, en el que el alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀;

R₄₀ es halo, -OH, alquilo, alquiloxi, alquiltio, ciano, nitro, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, haloalquilo, haloalquiloxi, alquenilo, arilalquiloxi, =O, alquinilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo;

r es 0 a 2;

s es 0 a 1; y

p es 1 ó 2,

En otra realización, se proporcionan compuestos de la presente invención, en los que:

A es:

(a) piridilo, que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 8) arilalquilo, que puede estar sustituido con uno o más de R₂₀, 9) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 10) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 12) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 13) haloalquilo (C₁-C₆) y 14) -COR₆;

(b) fenilo, que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) -NR₉R₁₀, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 13) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 14) haloalquilo (C₁-C₆) y 15) -COR₆;

B es fenilo, que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) -NR₉R₁₀, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀ y 14) haloalquilo (C₁-C₆);

C es metilfenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀;

R₁ es un heteroarilo de 5 a 14 miembros que contiene nitrógeno, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) -NR₉R₁₀, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 13) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 14) haloalquilo (C₁-C₆), 15) -COR₆, 16) =O, 17) -COOR₆, 18) -CONR₆R₆ y 19) -CONR₉NR₉R₁₀;

R₆, en cada aparición, es independientemente:

(a) alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 9) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 10) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 11) haloalquilo (C₁-C₆), 12) alqueno (C₂-C₆), 13) -COOH, 14) alquino (C₂-C₆), 15) -COR₃₆ y 16) -COOR₃₆;

o
(b) hidrógeno;

R₉ y R₁₀ son independientemente: (a) hidrógeno; o (b) -[(C=O)O]_ralquilo (C₁-C₈), en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀;

R₂₀ es: (a) halo; (b) alquilo (C₁-C₆); (c) -OR₂₆; (d) alquiltio (C₁-C₆); (e) ciano; (f) nitro; (g) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₁; (h) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₁; (i) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₁; (j) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₁; (k) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₁; (l) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₁; (m) haloalquilo (C₁-C₆); (n) alqueno (C₂-C₆); (o) -alquino (C₂-C₆); (p) -COR₂₆; (q) -COOR₂₆; (r) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₁; o (s) cicloalquilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₁;

R₂₁ es: (a) halo; (b) alquilo (C₁-C₆); (c) -OR₂₆; (d) alquiltio (C₁-C₆); (e) ciano; (f) nitro; (g) arilo; (h) arilalquilo; (i) heteroarilo; (j) heteroarilalquilo; (k) heterociclilo; (l) heterociclilalquilo; (m) haloalquilo (C₁-C₆); (n) alqueno (C₂-C₆); (o) alquilo (C₂-C₆); (p) cicloalquilo; (q) cicloalquilalquilo; (r) -COR₂₆; o (s) -COOR₂₆;

R₂₆, en cada caso, es independientemente:

(a) alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀, 9) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀, 10) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀, 11) haloalquilo (C₁-C₆), 12) alqueno (C₂-C₆), 13) -COOH, 14) alquino (C₂-C₆), 15) -COR₃₆, o 16) -COOR₃₆; o

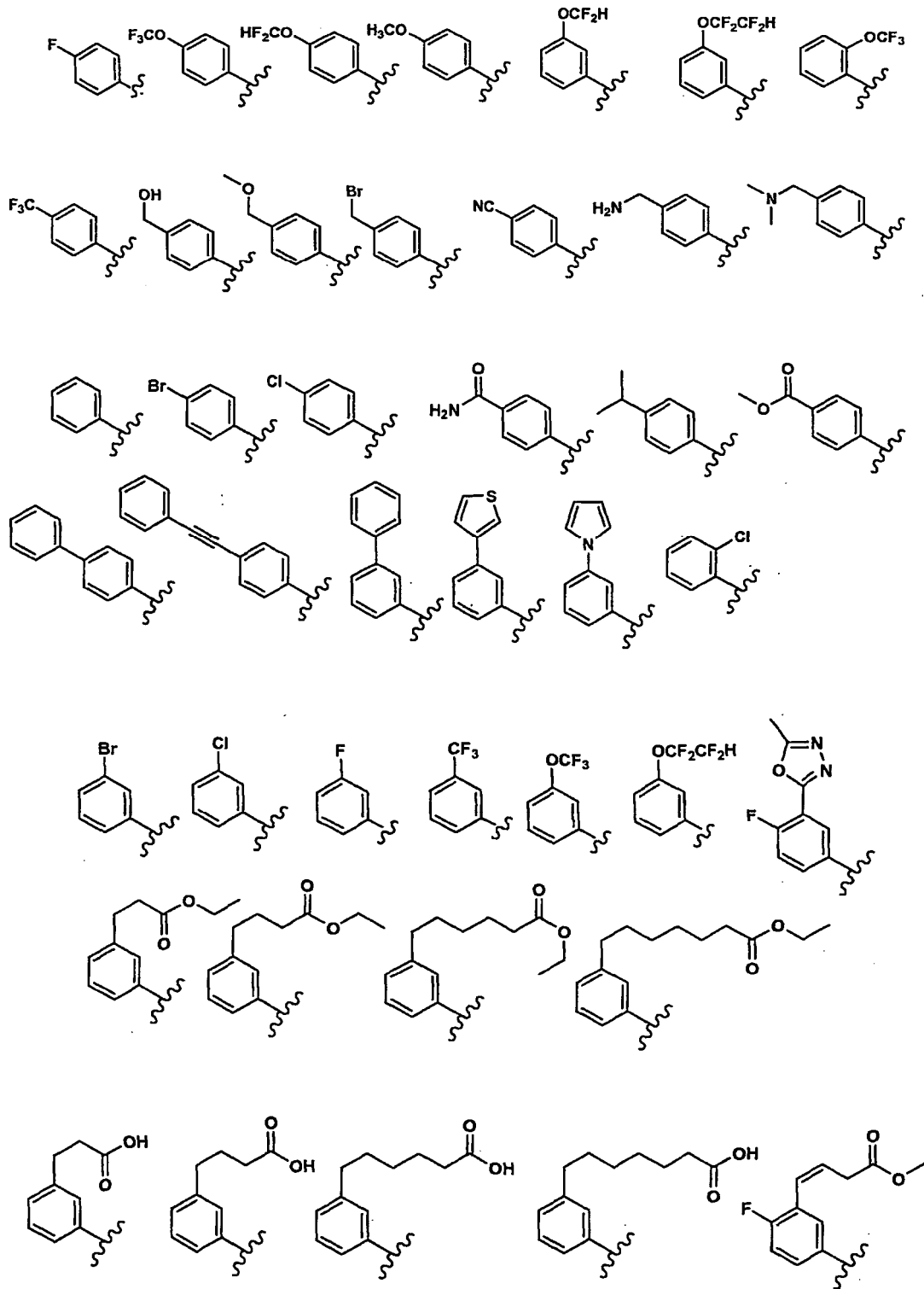
(b) hidrógeno;

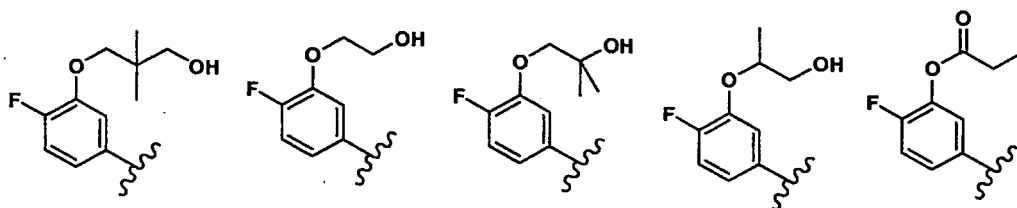
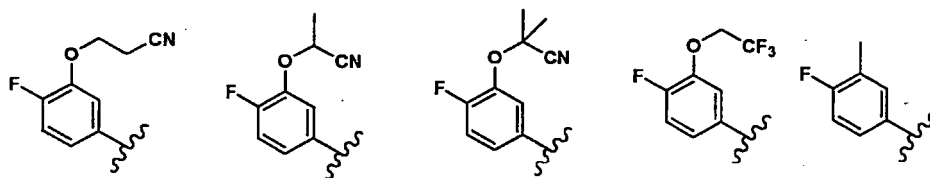
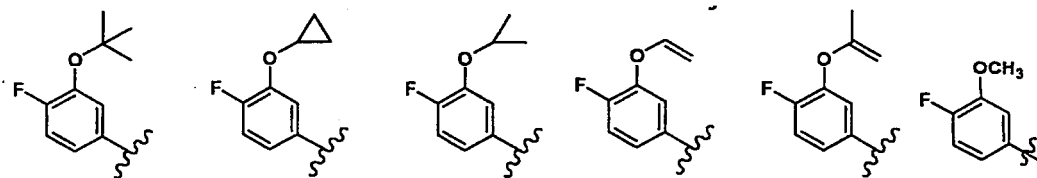
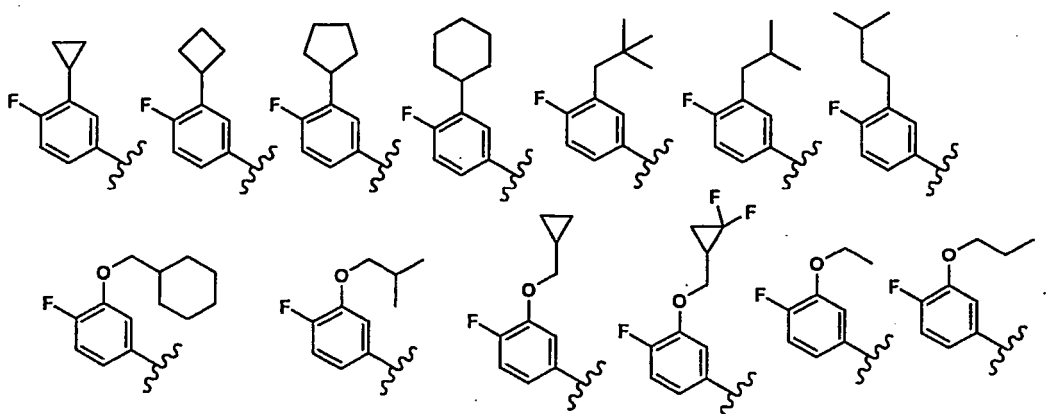
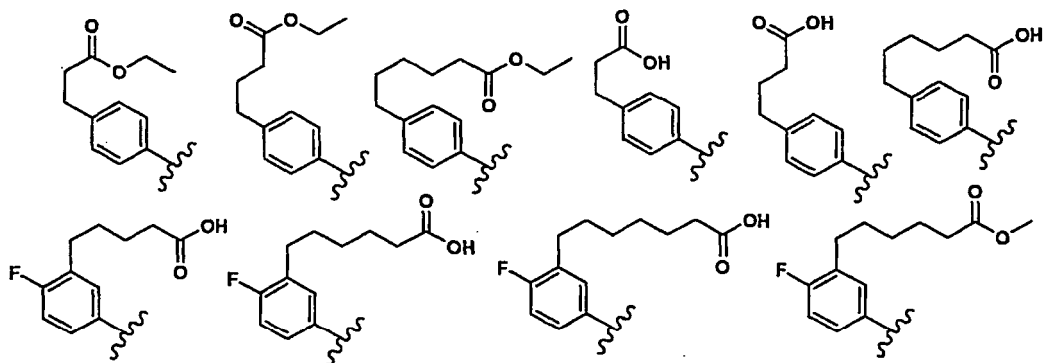
R₃₆, en cada aparición, es independientemente alquilo, arilo o heteroarilo, en el que el alquilo, arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀; y

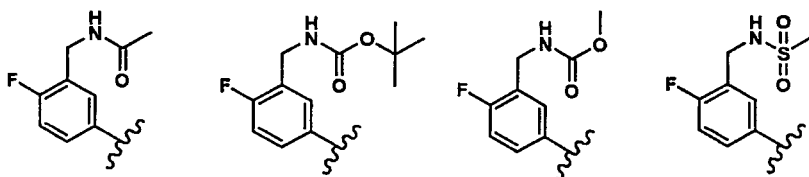
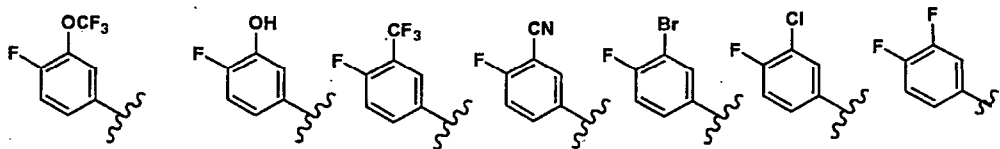
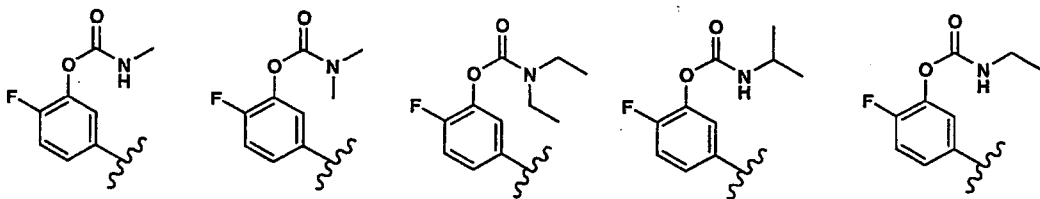
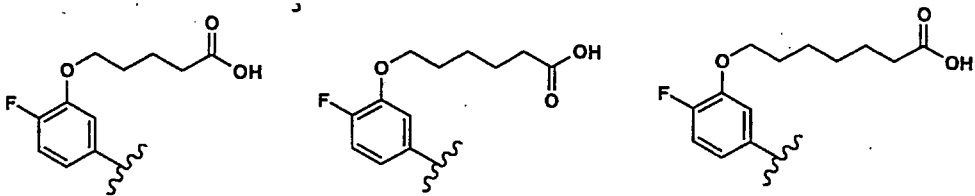
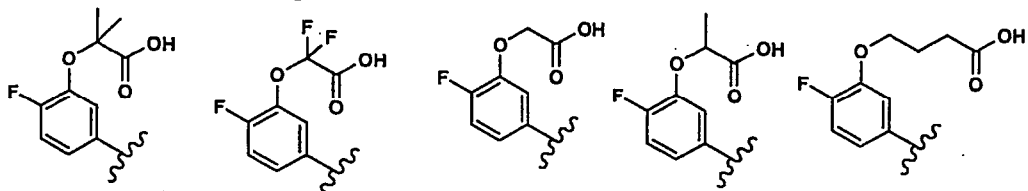
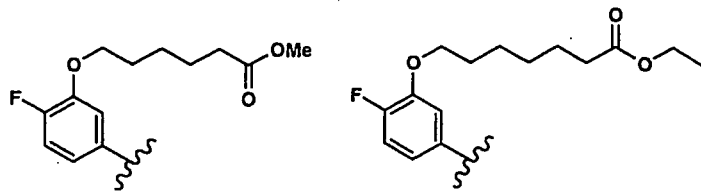
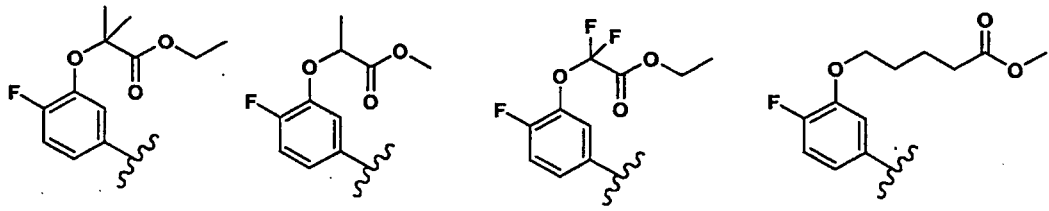
R₄₀ es halo, -OH, alquilo, alquilo, alquilo, alquiltio, ciano, nitro, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, haloalquilo, haloalquilo, haloalquilo, alqueno, arilalquilo, alquino, cicloalquilo o cicloalquilalquilo.

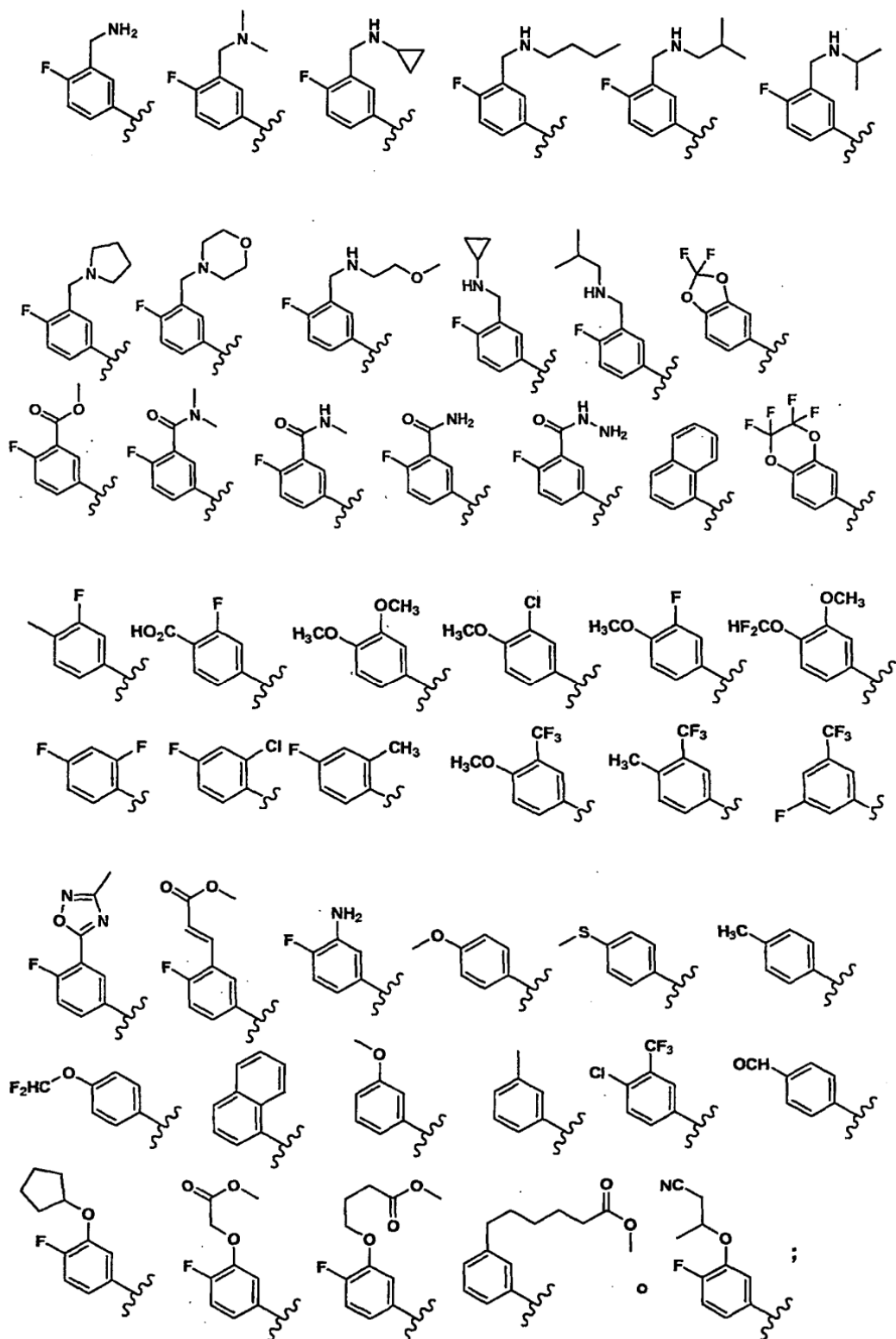
En otra realización más, se proporcionan compuestos de la presente invención, en los que:

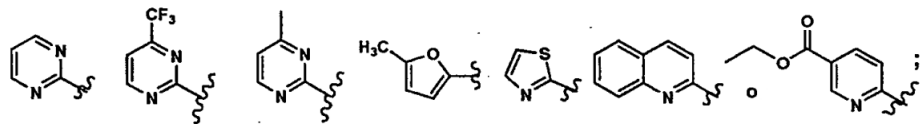
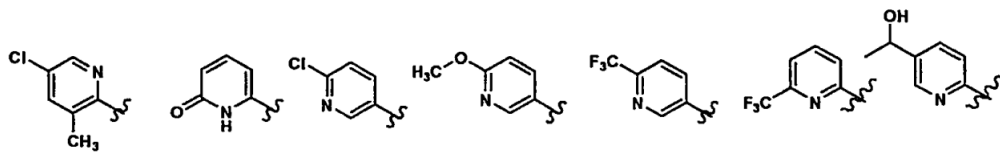
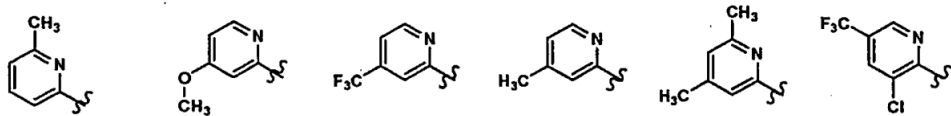
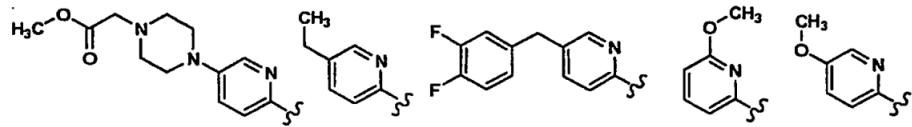
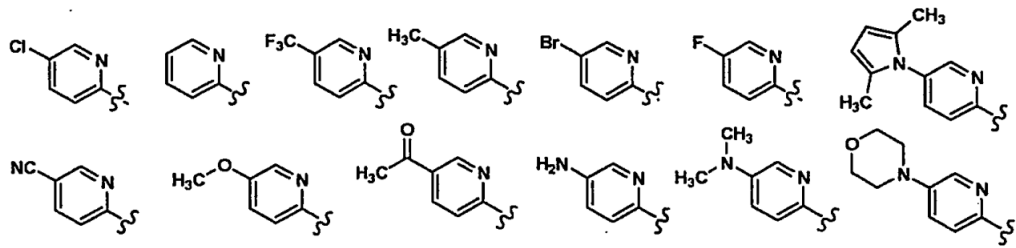
A es:



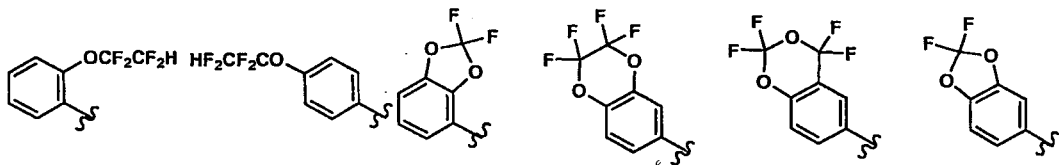
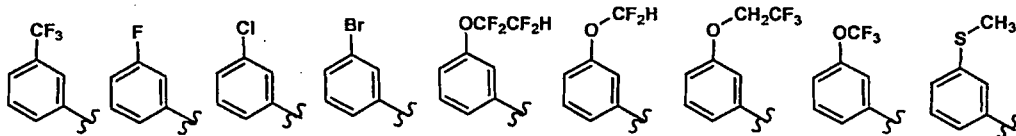


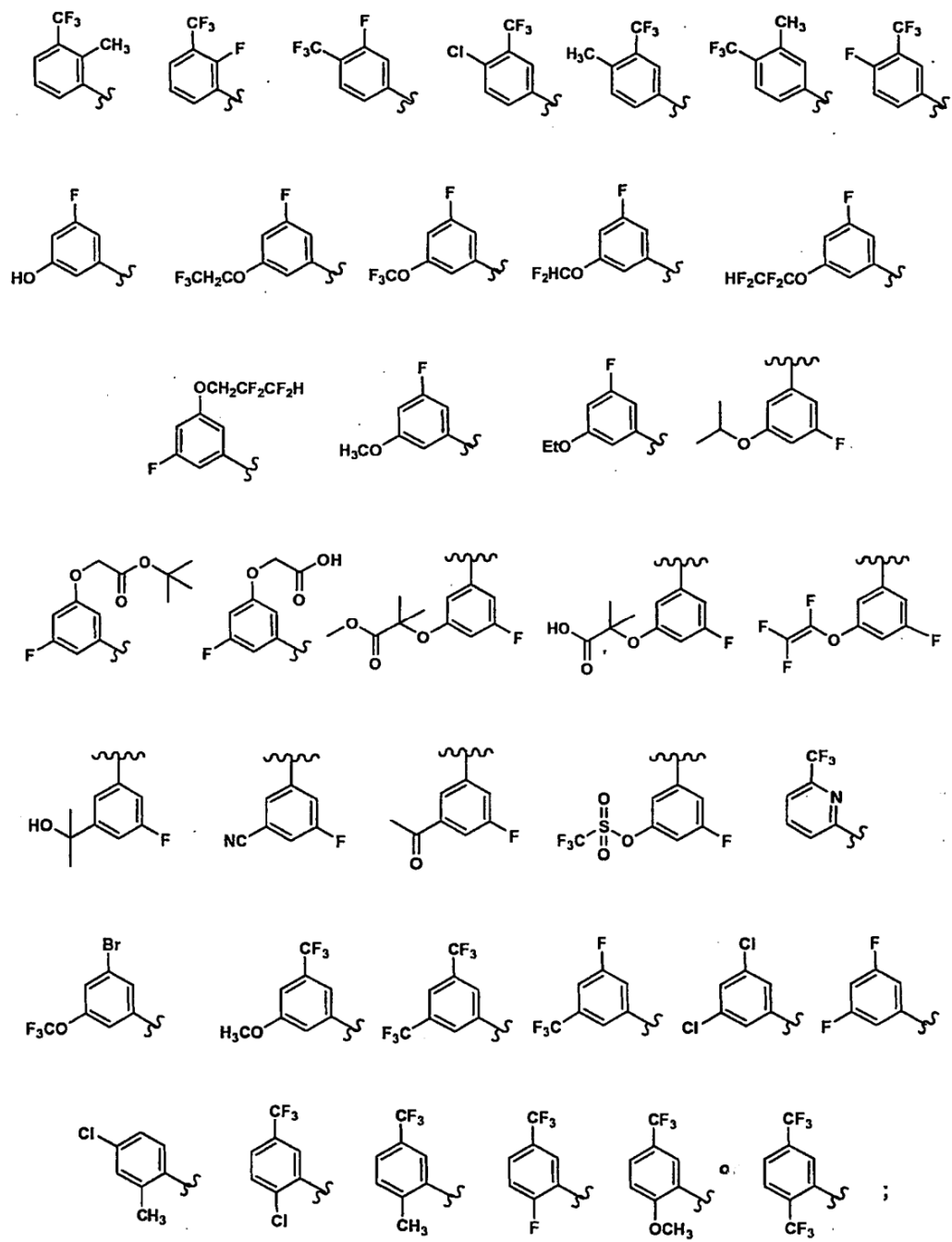




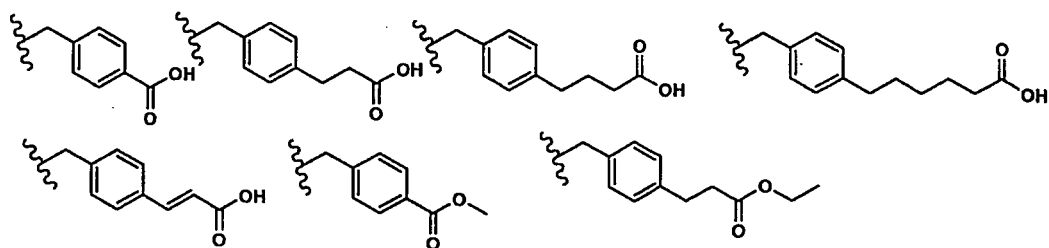


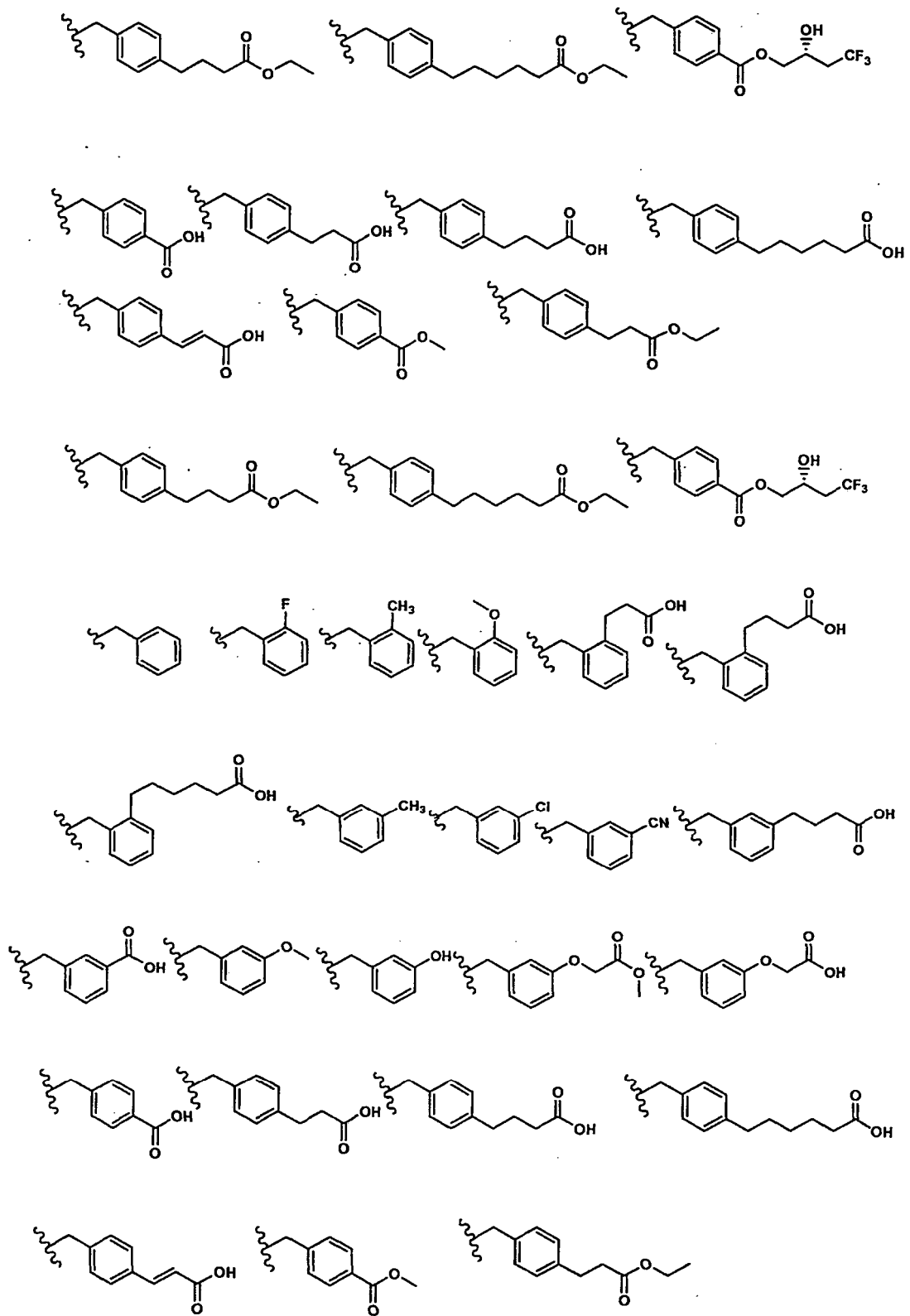
B es:

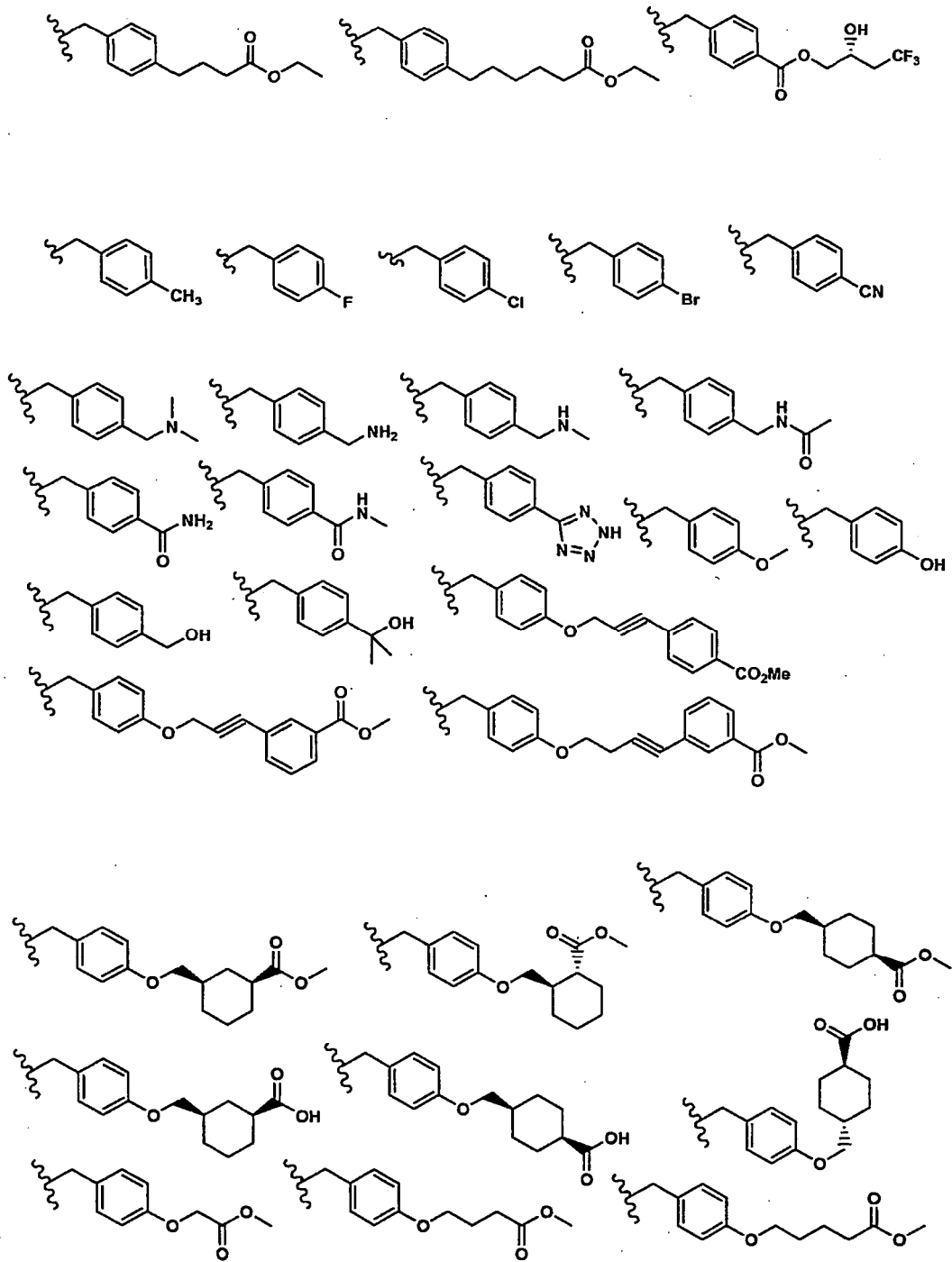


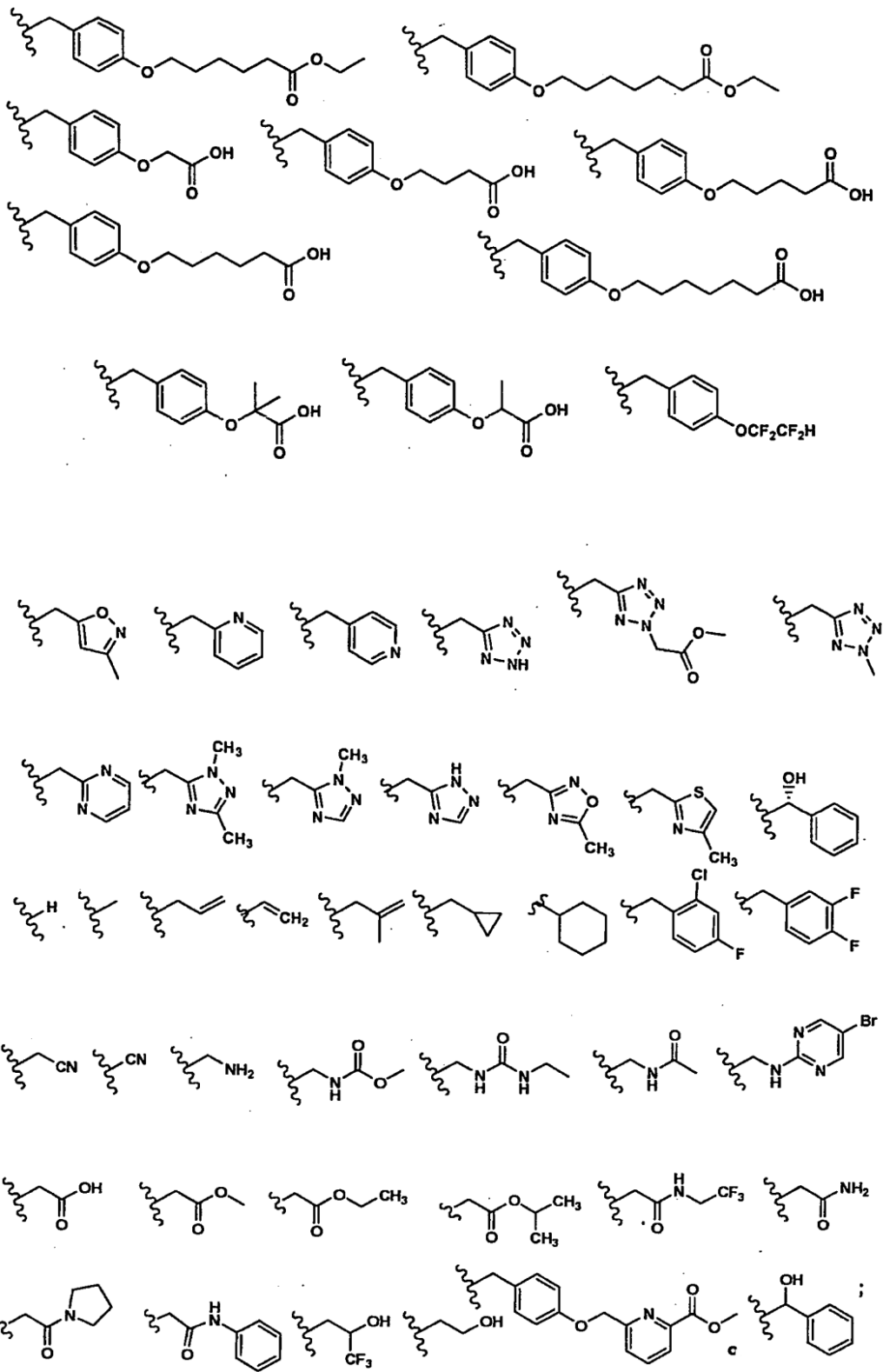


C es:

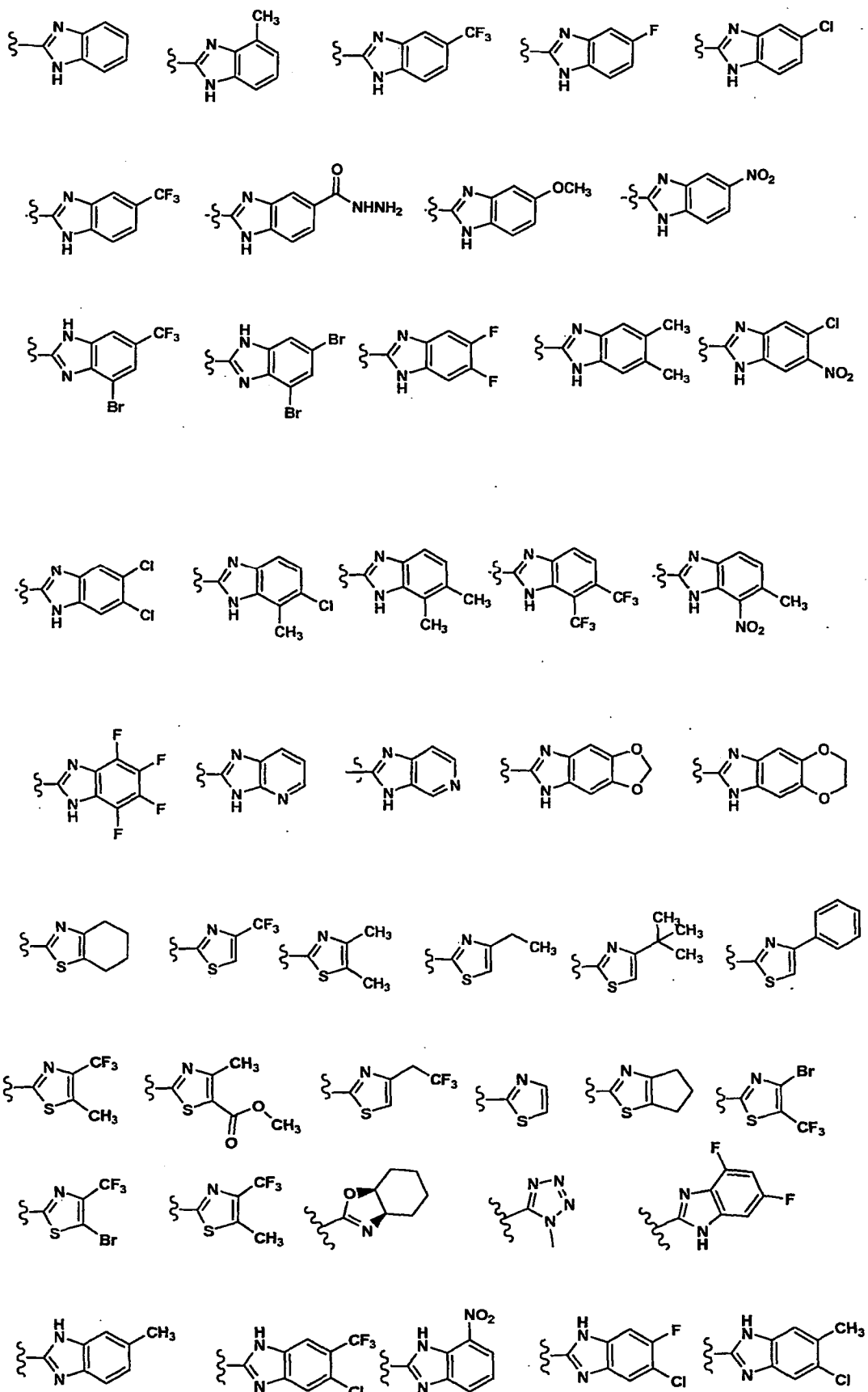


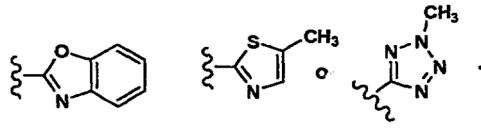






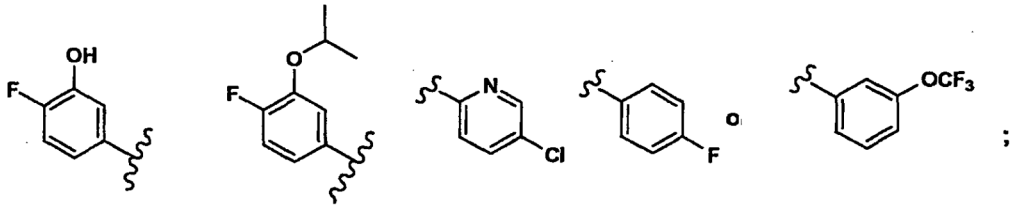
R₁ es:



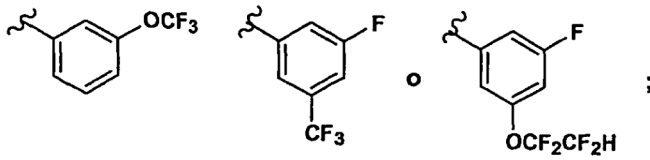


También de acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos en los que:

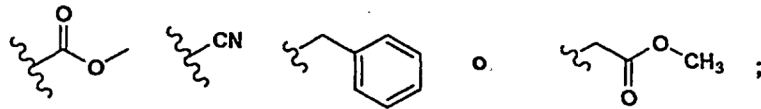
A es:



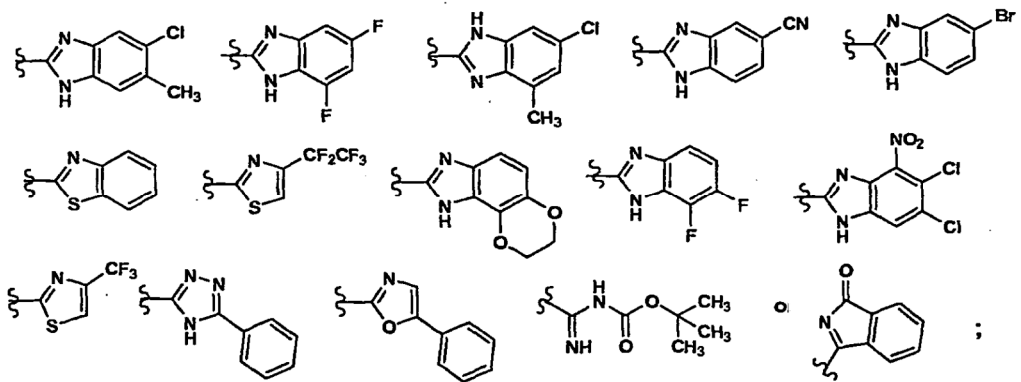
5 B es:



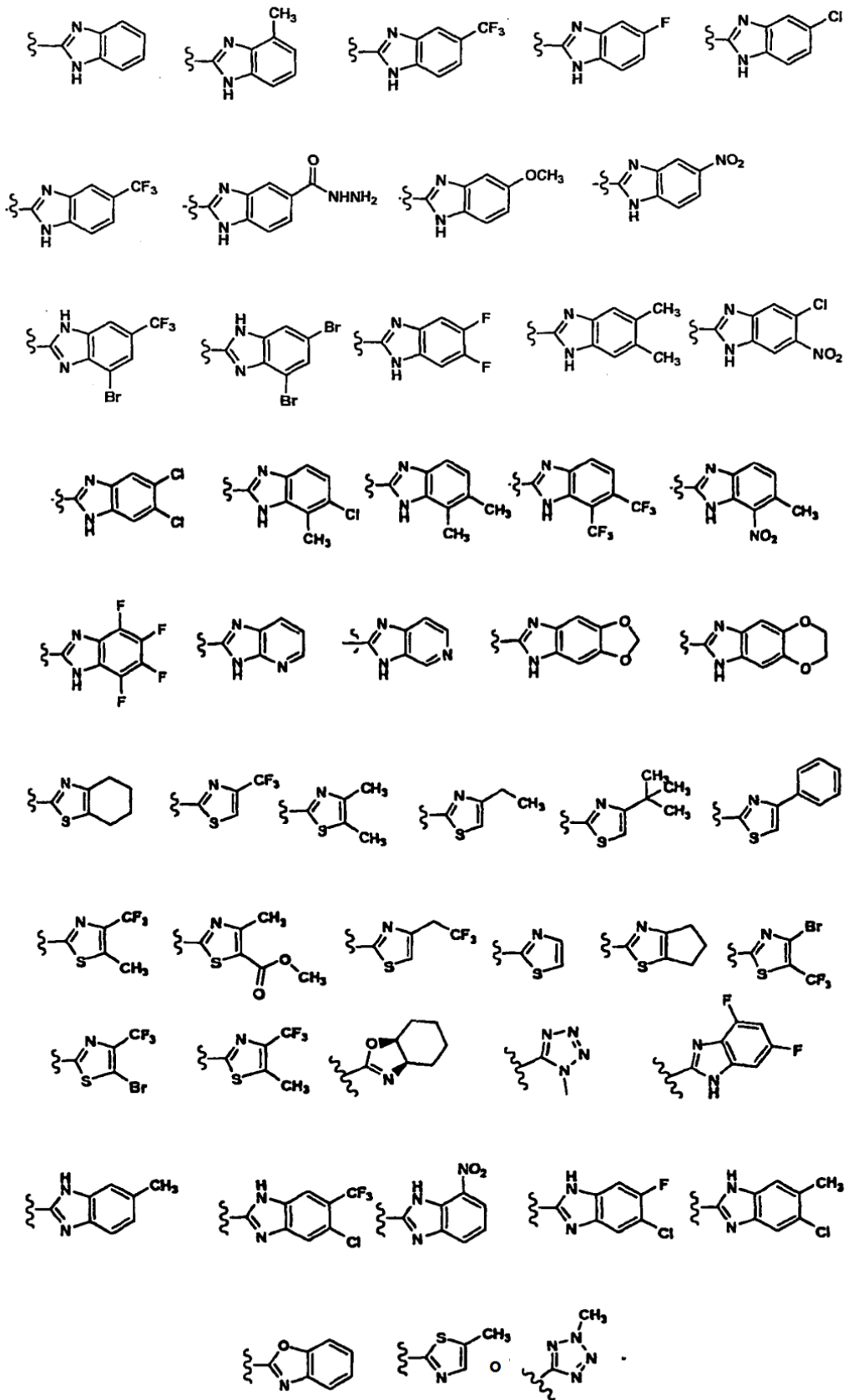
C es:



R₁ es:



10



En otra realización, se seleccionan compuestos de la presente invención entre los compuestos ilustrados en los ejemplos.

En otra realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la presente invención solos o en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o al menos un agente terapéutico adicional.

5 En otra realización adicional, se proporcionan compuestos de la presente invención para su uso en procedimientos para inhibir la proteína de transferencia de colesterol éster, que comprenden administrar a un mamífero que necesita tratamiento un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

10 En una realización, se proporcionan compuestos de la presente invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar la progresión de la enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis, trombosis venosa, arteriopatía coronaria, cardiopatía coronaria, enfermedad vascular coronaria, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastornos cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardiaca, ictus, infarto de miocardio, lesión de reperfusión, reestenosis angioplástica, hipertensión, complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia en un mamífero (incluyendo un ser humano del sexo masculino o femenino) mediante la administración al mamífero que necesita dicho tratamiento de una cantidad para tratar, prevenir o ralentizar la aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastornos cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardiaca, ictus, infarto de miocardio, lesión de reperfusión, reestenosis angioplástica, hipertensión, complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

20 En otra realización, se proporcionan compuestos de la presente invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar la progresión de aterosclerosis en un mamífero mediante la administración al mamífero que necesita dicho tratamiento de una cantidad para tratar, prevenir o ralentizar la aterosclerosis de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

25 En otra realización, se proporcionan compuestos de la presente invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar la progresión de una enfermedad vascular periférica en un mamífero mediante la administración al mamífero que necesita dicho tratamiento de una cantidad para tratar, prevenir o ralentizar la enfermedad vascular periférica de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

30 En otra realización adicional, se proporcionan compuestos de la presente invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar la progresión de la dislipidemia en un mamífero mediante la administración al mamífero que necesita dicho tratamiento de una cantidad para tratar, prevenir o ralentizar la dislipidemia de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

En otra realización adicional, se proporcionan procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar la progresión de la hiperbetalipoproteinemia en un mamífero mediante la administración al mamífero que necesita dicho tratamiento de una cantidad para tratar, prevenir o ralentizar la hiperbetalipoproteinemia de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

35 En una realización, se proporcionan compuestos de la presente invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar la progresión de la hipoalfalipoproteinemia en un mamífero mediante la administración al mamífero que necesita dicho tratamiento de una cantidad para tratar, prevenir o ralentizar la hipoalfalipoproteinemia de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

40 En otra realización, se proporcionan compuestos de la presente invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar la progresión de la hipercolesterolemia en un mamífero mediante la administración al mamífero que necesita dicho tratamiento de una cantidad para tratar, prevenir o ralentizar la hipercolesterolemia de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

45 En otra realización adicional, se proporcionan compuestos de la presente invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar la progresión de la hipertrigliceridemia en un mamífero mediante la administración al mamífero que necesita dicho tratamiento de una cantidad para tratar, prevenir o ralentizar la hipertrigliceridemia de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

50 En otra realización adicional, se proporcionan compuestos de la presente invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar la progresión de la hipercolesterolemia familiar en un mamífero mediante la administración al mamífero que necesita dicho tratamiento de una cantidad para tratar, prevenir o ralentizar la hipercolesterolemia familiar de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

En una realización, se proporcionan compuestos de la presente invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar la progresión de trastornos vasculares en un mamífero mediante la administración al mamífero que necesita dicho tratamiento de una cantidad para tratar, prevenir o ralentizar los trastornos vasculares de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

55 En otra realización, se proporcionan compuestos de la presente invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar la progresión de una angina en un mamífero mediante la administración al mamífero que necesita

dicho tratamiento de una cantidad para tratar, prevenir o ralentizar la angina de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

5 En otra realización adicional, se proporcionan compuestos de la presente invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar la progresión de una isquemia en un mamífero mediante la administración al mamífero que necesita dicho tratamiento de una cantidad para tratar, prevenir o ralentizar la isquemia de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

10 En otra realización adicional, se proporcionan compuestos de la presente invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar la progresión de una isquemia cardiaca en un mamífero mediante la administración al mamífero que necesita dicho tratamiento de una cantidad para tratar, prevenir o ralentizar la isquemia cardiaca de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

En una realización, se proporcionan compuestos de la presente invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar la progresión de un ictus en un mamífero mediante la administración al mamífero que necesita dicho tratamiento de una cantidad para tratar, prevenir o ralentizar el ictus de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

15 En una realización, se proporcionan compuestos de la presente invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar la progresión de un infarto de miocardio en un mamífero mediante la administración al mamífero que necesita dicho tratamiento de una cantidad para tratar, prevenir o ralentizar el infarto de miocardio de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

20 En otra realización, se proporcionan compuestos de la presente invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar la progresión de una lesión de reperfusión en un mamífero mediante la administración al mamífero que necesita dicho tratamiento de una cantidad para tratar, prevenir o ralentizar la lesión de reperfusión de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

25 En otra realización, se proporcionan compuestos de la presente invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar la progresión de una reestenosis angioplástica en un mamífero mediante la administración al mamífero que necesita dicho tratamiento de una cantidad para tratar, prevenir o ralentizar la reestenosis angioplástica de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

30 En otra realización adicional, se proporcionan compuestos de la presente invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar la progresión de la hipertensión en un mamífero mediante la administración al mamífero que necesita dicho tratamiento de una cantidad para tratar, prevenir o ralentizar la hipertensión de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

35 En otra realización adicional, se proporcionan compuestos de la presente invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar la progresión de las complicaciones vasculares de la diabetes en un mamífero mediante la administración al mamífero que necesita dicho tratamiento de una cantidad para tratar, prevenir o ralentizar las complicaciones vasculares de la diabetes de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

En otra realización adicional, se proporcionan compuestos de la presente invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar la progresión de la obesidad en un mamífero mediante la administración al mamífero que necesita dicho tratamiento de una cantidad para tratar, prevenir o ralentizar la obesidad de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

40 En una realización, se proporcionan compuestos de la presente invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar la progresión de la endotoxemia en un mamífero mediante la administración al mamífero que necesita dicho tratamiento de una cantidad para tratar, prevenir o ralentizar la endotoxemia de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

45 En otra realización, se proporcionan compuestos de la presente invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar la progresión de una enfermedad que requiere una terapia inhibitoria de la proteína de transferencia de colesterol éster, que comprenden administrar, conjunta o secuencialmente, a un mamífero que necesita tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de tratamiento, prevención o ralentización de un compuesto de la presente invención y al menos un agente terapéutico adicional.

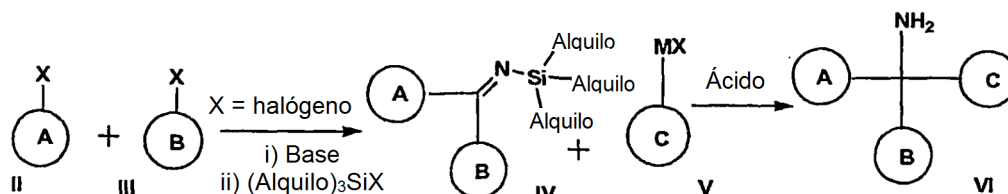
50 En otra realización adicional, se proporcionan compuestos de la presente invención para su uso en procedimientos para inhibir la producción de lipoproteínas remanente, que comprenden administrar a un mamífero un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

En otra realización adicional, se proporcionan compuestos de la presente invención para su uso en procedimientos para elevar el colesterol HDL en un mamífero, que comprenden administrar al mamífero que necesita tratamiento un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

Síntesis

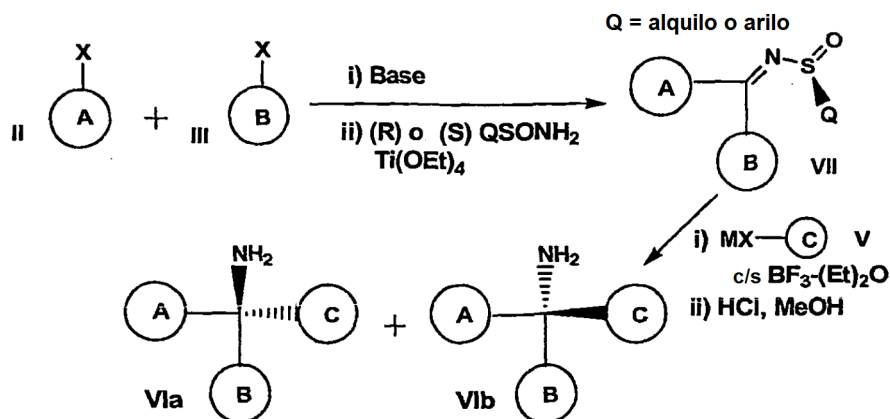
- Generalmente, pueden prepararse compuestos de la presente invención por procedimientos, tales como los que se ilustran en los siguientes Esquemas A a P. Se prepararon compuestos ejemplares de la presente invención por los procedimientos ilustrados en los ejemplos expuestos más adelante. Pueden seleccionarse fácilmente disolventes, temperaturas, presiones y otras condiciones de reacción por un experto en la materia. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o se preparan fácilmente por un experto en la materia. Pueden emplearse técnicas combinatorias en la preparación de compuestos, por ejemplo, en los que los intermedios poseen grupos adecuados para estas técnicas.

Esquema A



- 10 Como se ilustra en el Esquema A, un reactivo sustituido de Fórmula II, en la que la composición de A es como se ha descrito tras las Fórmulas Ia y Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unidos al reactivo de fórmula II es un grupo nitrilo o un grupo halógeno, tal como bromo, pueden combinarse con un reactivo de Fórmula III, en la que la composición de B es como se ha descrito tras las Fórmulas Ia y Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unido al reactivo del Fórmula III sea un grupo haluro, tal como bromo o un grupo nitrilo, seguido de tratamiento con una base, tal como $n\text{BuLi}$. Al intermedio imina de Fórmula IV puede añadirse un reactivo de haluro metálico (MX), tal como un complejo alquil-litio, un complejo de bromuro de magnesio o un complejo de cloruro de magnesio, o un complejo cloruro de cinc o bromuro de cinc, de Fórmula V, en el que el complejo de haluro metálico se fabrica a partir de un reactivo en el que la composición de C es como se ha descrito tras las Fórmulas Ia y Ib, seguido de tratamiento con un ácido, tal como HCl, para retirar el grupo sililo, para producir el intermedio racémico de Fórmula VI. Como se describirá en los esquemas posteriores, el intermedio racémico de Fórmula VI permitirá la generación de compuestos de Fórmula Ia o Ib mediante las rutas que se describen.

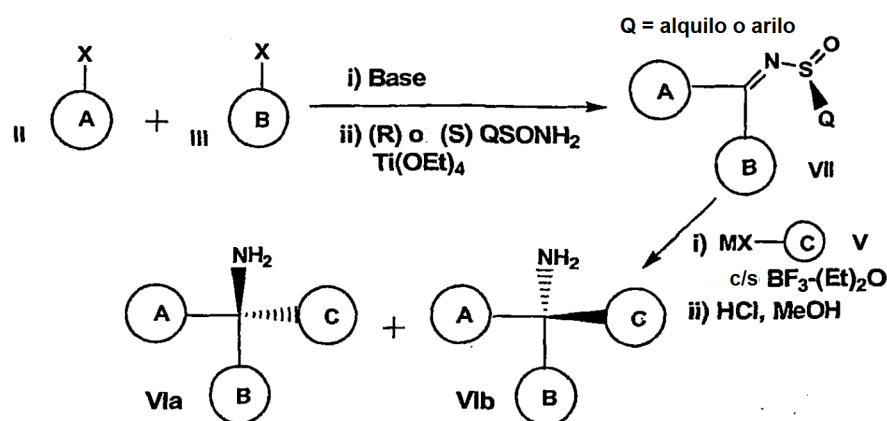
Esquema B



- 25 Como se ilustra en el Esquema B, un reactivo sustituido de Fórmula II, en las que la composición de A es como se ha descrito tras las Fórmulas Ia y Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unido al reactivo del Fórmula II es un grupo nitrilo o un grupo halógeno, tal como bromo, puede combinarse con un reactivo de Fórmula III, en la que la composición de B es como se ha descrito tras las Fórmulas Ia y Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unidos al reactivo de fórmula III es un grupo haluro, tal como bromo o un grupo nitrilo, seguido de tratamiento con una base, tal como $n\text{BuLi}$. Como alternativa, un reactivo sustituido de Fórmula II, en la que la composición de A es como se ha descrito tras las Fórmulas Ia y Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unidos al reactivo de fórmula II sea un grupo aldehído o un grupo halógeno, tal como bromo, puede combinarse con un reactivo de Fórmula III, en la que la composición de B es como se ha descrito tras las Fórmulas Ia y Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unidos al reactivo de fórmula III sea un grupo haluro, tal como bromo o un grupo aldehído, seguido de tratamiento con una base, tal como $n\text{BuLi}$, seguido de tratamiento con un agente de oxidación, tal como MnO_2 o Reactivo de Jones. Después, la mezcla resultante puede tratarse con un reactivo de sulfenamida sustituida, tal como (R) -4-metilbencenosulfenamida o (R) -4-metilbencenosulfenamida o (S) -2-metilpropano-2-sulfenamida o (R) -2-metilpropano-2-sulfenamida, junto con $\text{Ti}(\text{OEt})_4$, para producir el intermedio

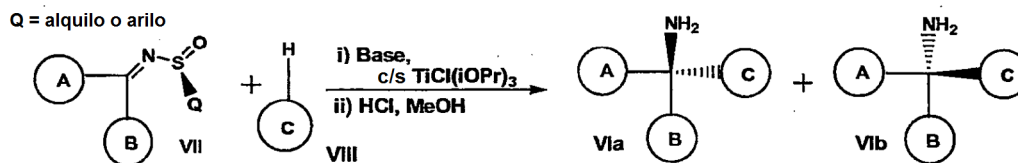
de sulfonilimida de Fórmula VII. Al intermedio de sulfonilimida de Fórmula VII puede añadirse un reactivo de haluro metálico (MX), tal como un complejo de bromuro de magnesio o un complejo de cloruro de magnesio, o un complejo cloruro de cinc o bromuro de cinc, de Fórmula V, en el que el complejo de haluro metálico se fabrica a partir de un reactivo en el que la composición de C es como se ha descrito tras las Fórmulas Ia y Ib, con o sin un ácido de Lewis, tal como $\text{BF}_3 \cdot (\text{Et})_2\text{O}$, seguido de tratamiento con un ácido, tal como HCl, para hidrolizar la sulfonamida, para producir los intermedios de Fórmula VIa y VIb. Mediante la aplicación de un reactivo de sulfonamida sustituida, tal como (R)-4-metilbencenosulfonamida o (S)-2-metilpropano-2-sulfonamida o (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida, un experto en la materia puede enriquecer la formación del antípodo (R) (Fórmula VIa) frente al antípodo (S) (Fórmula VIb) o el antípodo (S) (Fórmula VIb) frente al antípodo (R) (Fórmula VIa), respectivamente. Como se describirá en los esquemas posteriores, el intermedio de Fórmula VIa y VIb permitirá la generación de compuestos de Fórmula Ia o Ib mediante las rutas que se describen.

Esquema C



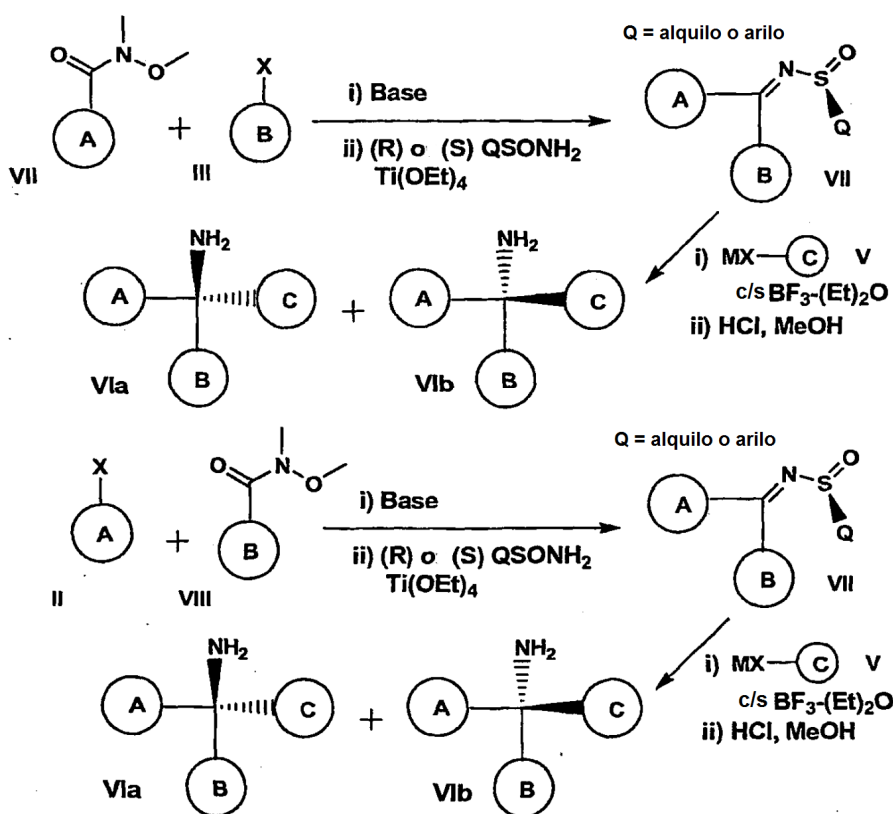
Como se ilustra en el Esquema C, un reactivo sustituido de Fórmula II, en la composición de A es como se ha descrito tras las Fórmulas Ia y Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unidos al reactivo de fórmula II es un grupo éster alquilo, tal como un metilo o un etil éster, pueden combinarse con un reactivo de Fórmula III, en la que la composición de B es como se ha descrito tras las Fórmulas Ia y Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unidos al reactivo de fórmula III sea un grupo haluro, tal como bromo, seguido de tratamiento con una base, tal como nBuLi. Después, la mezcla resultante puede tratarse con un reactivo de sulfonamida sustituida, tal como (R)-4-metilbencenosulfonamida o (R)-4-metilbencenosulfonamida o (S)-2-metilpropano-2-sulfonamida o (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida, junto con $\text{Ti}(\text{OEt})_4$, para producir un intermedio de sulfonilimida de la Fórmula VII. Además, como se ilustra en el Esquema C, un reactivo sustituido de Fórmula II, en el que la composición de A es como se ha descrito tras las Fórmulas Ia y Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unidos al reactivo de Fórmula II sea un grupo haluro, tal como bromo, puede combinarse con un reactivo de Fórmula III, en la que la composición de B es como se ha descrito tras las Fórmulas Ia y Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unidos al reactivo de fórmula III es un grupo alquiléster, tal como un metilo o un éster etílico, seguido de tratamiento con una base, tal como nBuLi. Después, la mezcla resultante puede tratarse con un reactivo de sulfonamida sustituida, tal como (R)-4-metilbencenosulfonamida o (R)-4-metilbencenosulfonamida o (S)-2-metilpropano-2-sulfonamida o (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida, junto con $\text{Ti}(\text{OEt})_4$, para producir un intermedio de sulfonilimida de la Fórmula VII. Al intermedio de sulfonilimida de Fórmula VII puede añadirse un reactivo de haluro metálico, tal como un complejo alquilolítico, un bromuro de magnesio o un complejo de cloruro de magnesio, o un complejo de cloruro de cinc o bromuro de cinc de Fórmula V, en el que el complejo de haluro metálico se fabrica a partir de un reactivo en el que la composición de C es como se ha descrito tras las Fórmulas Ia y Ib, con o sin un ácido de Lewis, tal como $\text{BF}_3 \cdot (\text{Et})_2\text{O}$, seguido de tratamiento con ácido, tal como HCl, para hidrolizar la sulfonamida, para producir los intermedios de Fórmula VIa y VIb. Mediante aplicación de un reactivo de sulfonamida sustituida, tal como (R)-4-metilbencenosulfonamida o (R)-4-metil-bencenosulfonamida o (S)-2-metilpropano-2-sulfonamida o (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida, un experto en la materia puede enriquecer la formación del antípodo (R) (Fórmula VIa) frente al antípodo (S) (Fórmula VIb) o el antípodo (S) (Fórmula VIb) frente al antípodo (R) (Fórmula VIa), respectivamente. Como se describirá en los esquemas posteriores, el intermedio de Fórmula VIa and VIb permitirá la generación de compuestos de Fórmula Ia o Ib mediante las rutas que se describen.

Esquema D



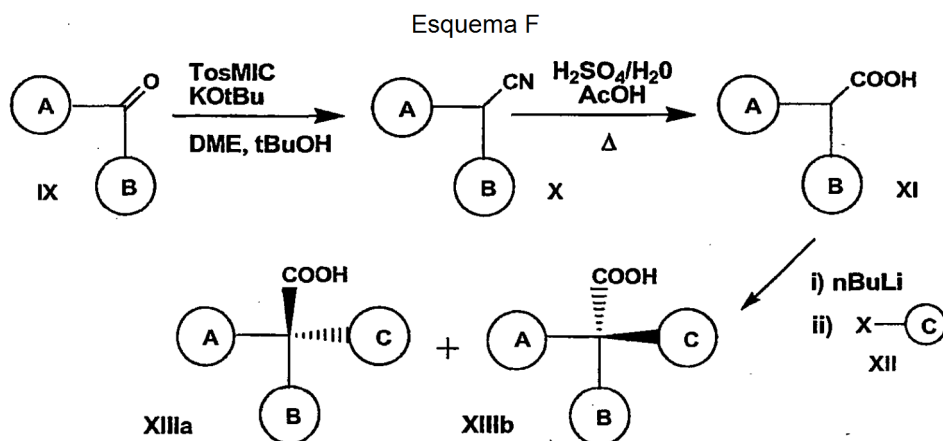
Como se ilustra en el Esquema D, al intermedio de sulfinilimida de Fórmula VII puede añadirse una base, tal como LDA o nBuLi, con o sin la adición de TiCl(iOPr)₃, y un reactivo de Fórmula VIII, en la que la composición de C es como se ha descrito tras las Fórmulas Ia y Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes unidos al reactivo de fórmula VIII sea un hidrógeno que pueda desprotonarse para producir una especie aniónica reactiva, seguido de tratamiento con ácido, tal como HCl, para hidrolizar la sulfonamida, para producir los intermedios de Fórmula VIa y VIb. Mediante la aplicación de un reactivo de sulfonamida sustituida, tal como (R)-4-metilbencenosulfonamida o (S)-2-metilpropano-2-sulfonamida o (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida, un experto en la materia puede enriquecer la formación del antípodo (R) (Fórmula VIa) frente al antípodo (S) (Fórmula VIb) o el antípodo (S) (Fórmula VIb) frente al antípodo (R) (Fórmula VIa), respectivamente. Como se describirá en los esquemas posteriores, el intermedio de Fórmula VIa y VIb permitirá la generación de compuestos de Fórmula Ia o Ib mediante las rutas que se describen.

Esquema E



Como se ilustra en el Esquema E, un reactivo sustituido de Fórmula VII, en la que la composición de A es como se ha descrito tras las Fórmulas Ia y Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes unidos al reactivo de fórmula XIX sea un grupo N-metoxi-N-metilacetamida, puede combinarse con un reactivo de Fórmula III, en la que la composición de B es como se ha descrito tras las Fórmulas Ia y Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unido al reactivo de Fórmula III sea un grupo haluro, tal como bromo, seguido de tratamiento con una base, tal como nBuLi. Después, la mezcla resultante puede tratarse con un reactivo de sulfonamida sustituida, tal como (R)-4-metilbencenosulfonamida o (S)-2-metilpropano-2-sulfonamida o (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida, junto con Ti(OEt)₄, para producir un intermedio de sulfinilimida de la Fórmula VII. Al intermedio de sulfinilimida de Fórmula VII puede añadirse un reactivo de haluro metálico (MX), tal como un complejo de bromuro de magnesio o un complejo de cloruro de magnesio, o un complejo cloruro de cinc o bromuro de cinc, de Fórmula V, en el que el complejo de haluro metálico se fabrica a partir de un reactivo en el que la composición de C es

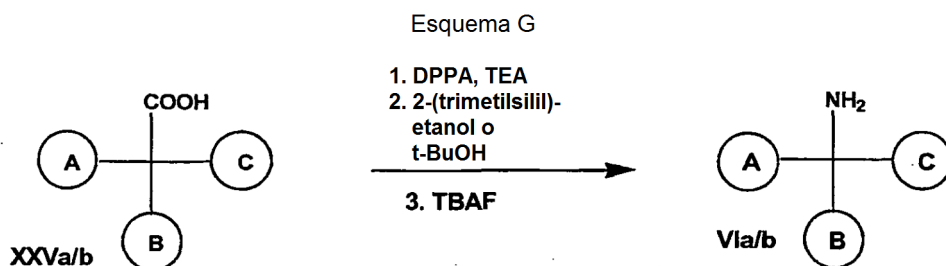
como se ha descrito tras las Fórmulas Ia y Ib, con o sin un ácido de Lewis, tal como $\text{BF}_3 \cdot (\text{Et})_2\text{O}$, seguido de tratamiento con un ácido, tal como HCl, para hidrolizar la sulfonamida, para producir los intermedios de Fórmula VIa y VIb. Además, un reactivo sustituido de Fórmula II, en la que la composición de A es como se ha descrito tras las Fórmulas Ia y Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes unidos al reactivo de fórmula II sea un grupo haluro, tal como bromo, puede combinarse con un reactivo de Fórmula II, en la que la composición de B es como se ha descrito tras las Fórmulas Ia y Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unidos al reactivo de fórmula VIII, sea un grupo N-metoxi-N-metilacetamida, seguido de tratamiento con una base, tal como nBuLi. Después, la mezcla resultante puede tratarse con un reactivo de sulfonamida sustituida, tal como (R)-4-metilbencenosulfonamida o (R)-4-metilbencenosulfonamida o (S)-2-metilpropano-2-sulfonamida o (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida, junto con $\text{Ti}(\text{OEt})_4$, para producir un intermedio de sulfonimida de la Fórmula VII. Al intermedio de sulfonilimida de Fórmula VII puede añadirse un reactivo de haluro metálico (MX), tal como un complejo de bromuro de magnesio o un complejo de cloruro de magnesio, o un complejo cloruro de cinc o bromuro de cinc, de Fórmula V, en el que el complejo de haluro metálico se fabrica a partir de un reactivo en el que la composición de C es como se ha descrito tras las Fórmulas Ia y Ib, con o sin un ácido de Lewis, tal como $\text{BF}_3 \cdot (\text{Et})_2\text{O}$, seguido de tratamiento con ácido, tal como HCl, para hidrolizar la sulfonamida, para producir los penúltimos intermedios de Fórmula VIa y VIb. Mediante la aplicación de un reactivo de sulfonamida sustituida, tal como (R)-4-metilbencenosulfonamida o (R)-4-metilbencenosulfonamida o (S)-2-metilpropano-2-sulfonamida o (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida, un experto en la materia puede enriquecer la formación del antípodo (R) (Fórmula VIa) frente al antípodo (S) (Fórmula VIb) o el antípodo (S) (Fórmula VIb) frente al antípodo (R) (Fórmula VIa), respectivamente. Como se describirá en los esquemas posteriores, el penúltimo intermedio de Fórmula VIa y VIb permitirá la generación de compuestos de Fórmula Ia o Ib mediante las rutas que se describen.



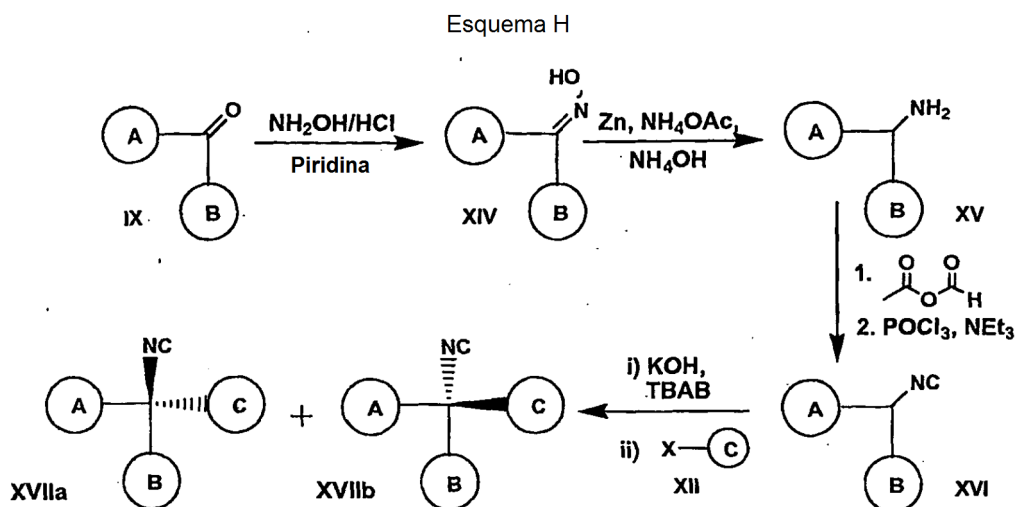
Como se ilustra en el Esquema A y el Esquema F, un reactivo sustituido de Fórmula II, en la que la composición de A es como se ha descrito tras las Fórmulas Ia y Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unidos al reactivo de fórmula II sea un grupo nitrilo o un grupo halógeno, tal como bromo, puede combinarse con un reactivo de Fórmula III, en la que la composición de B es como se ha descrito tras las Fórmulas Ia y Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unidos al reactivo de fórmula III sea un grupo haluro, tal como bromo, o un grupo nitrilo, seguido de tratamiento con una base, tal como nBuLi, seguido de tratamiento un ácido acuoso, tal como 1N HCl, para formar un intermedio de benzofenona de Fórmula IX. Como alternativa, un reactivo sustituido de Fórmula II, en la que la composición de A es como se ha descrito tras las Fórmulas Ia y Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unidos al reactivo de fórmula II sea un grupo aldehído o un grupo halógeno, tal como bromo, puede combinarse con un reactivo de Fórmula III, en la que la composición de B es como se ha descrito tras las Fórmulas Ia y Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unidos al reactivo de fórmula III sea un grupo haluro, tal como bromo, o un grupo aldehído, seguido de tratamiento con una base, tal como nBuLi, seguido de tratamiento con un ácido acuoso, tal como HCl 1 N, para formar un intermedio de benzofenona de Fórmula IX. Como alternativa, como se ilustra en el Esquema C y el Esquema F, un reactivo sustituido de Fórmula II, en la que la composición de A es como se ha descrito tras las Fórmulas Ia y Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unidos al reactivo de fórmula II sea un grupo alquil éster, tal como un éster de etilo o metilo, puede combinarse con un reactivo de Fórmula III, en la que la composición de B es como se ha descrito tras las Fórmulas Ia y Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unidos al reactivo de fórmula III sea un grupo haluro, tal como bromo, seguido de tratamiento con una base, tal como nBuLi, seguido de tratamiento con un ácido acuoso, para producir un intermedio de benzofenona de Fórmula IX. Además, como se ilustra en el Esquema C y el Esquema F, un reactivo sustituido de Fórmula II, en la que la composición de A es como se ha descrito tras las Fórmulas Ia y Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unidos al reactivo de fórmula II sea un grupo haluro, tal como bromo, puede combinarse con un reactivo de Fórmula III, en la que la composición de B es como se ha descrito tras las Fórmulas Ia y Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unidos al reactivo de fórmula III sea un grupo alquil éster, tal como un éster de etilo o metilo, seguido de tratamiento con una base, tal como nBuLi, seguido de tratamiento con un ácido acuoso, para producir un intermedio de benzofenona de Fórmula IX. Como se ilustra en el Esquema E y

5 el Esquema F, un reactivo sustituido de Fórmula VII, en la que la composición de A es como se ha descrito tras las Fórmulas Ia y Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes unidos al reactivo de fórmula VII sea un grupo N-metoxi-N-metilacetamida, puede combinarse con un reactivo de Fórmula III, en la que la composición de B es como se ha descrito tras las Fórmulas Ia y Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unidos al reactivo de fórmula III sea un grupo haluro, seguido de tratamiento con una base, tal como nBuLi, seguido de tratamiento con un ácido acuoso, para producir un intermedio de benzofenona de Fórmula IX, o un reactivo sustituido de Fórmula II, en la que la composición de A es como se ha descrito tras las Fórmulas Ia y Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes unidos al reactivo de fórmula II sea un grupo haluro, tal como bromo, puede combinarse con un reactivo de Fórmula VIII, en la que la composición de B es como se ha descrito tras las Fórmulas Ia y Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unidos al reactivo de fórmula VIII, sea un grupo N-metoxi-N-metilacetamida, seguido de tratamiento con una base, tal como nBuLi, seguido de tratamiento con un ácido acuoso, para producir un intermedio de benzofenona de Fórmula IX. También pueden emplearse numerosos enfoques alternativos bien conocidos para un experto en la materia para generar un intermedio de benzofenona de Fórmula IX.

15 Como se ilustra en el Esquema F, una benzofenona intermedia de Fórmula IX puede tratarse con un agente, tal como 1-(isocianometilsulfonyl)-4-metilbenceno (TosMIC) y una base, tal como terc-butóxido potásico, para producir un intermedio de Fórmula X. Puede realizarse hidrólisis de un intermedio de Fórmula X por tratamiento con un ácido, tal como H₂SO₄ acuoso y ácido acético, para producir un intermedio de Fórmula XI. Un intermedio de Fórmula XI puede tratarse con una base, tal como n-butillitio, seguido de un reactivo de haluro de alquilo de Fórmula XII, en la que X es un haluro, tal como cloro, bromo o yodo y la composición de C es como se ha descrito tras las Fórmulas Ia y Ib, para producir un intermedio de Fórmula XIIIa y XIIIb, que son intermedios clave para la síntesis de compuestos de Fórmula Ia y Ib.

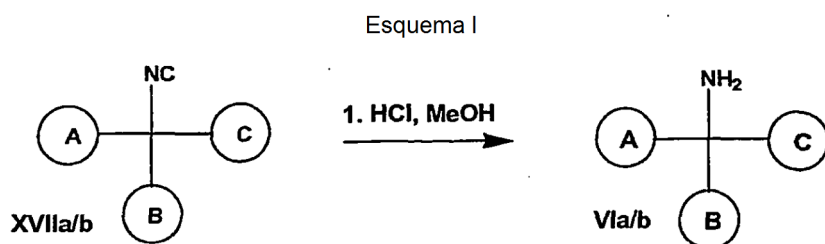


25 Como se ilustra en el Esquema G, un intermedio de Fórmula XIIIa/b puede tratarse con un agente, tal como difenilfosforil azida (DPPA) en presencia de una base, tal como trietilamina (TEA), seguido de tratamiento con un agente, tal como 2-(trimetilsilil)etanol o terc-butil alcohol y escisión eventual del carbamato intermedio resultante por tratamiento con agentes, tales como fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) o ácido trifluoroacético, para producir el intermedio avanzado de Fórmula VIa/b, que es un intermedio clave para la síntesis de compuestos de Fórmula Ia y Ib.

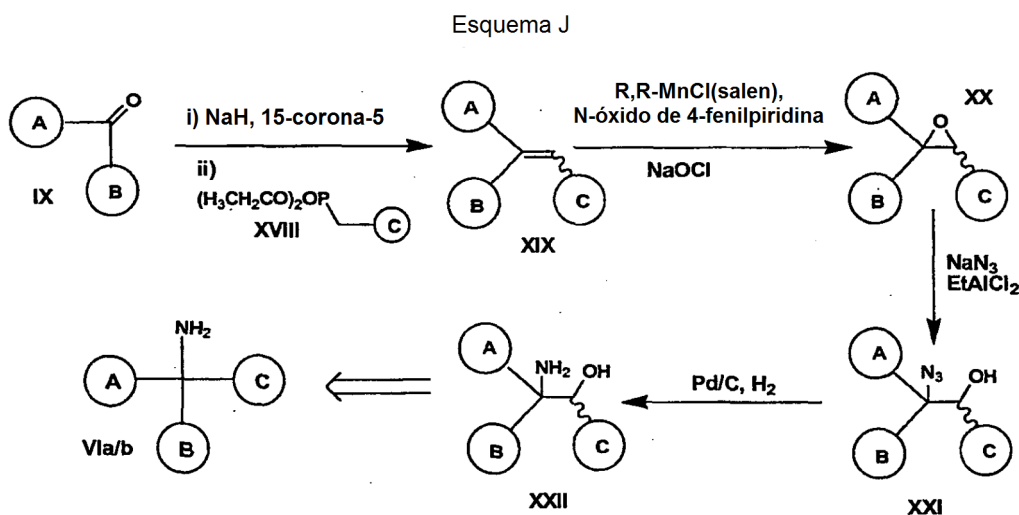


30 Como se ilustra en el Esquema H, un intermedio de Fórmula IX, fabricado como se describe en el Esquema F, puede tratarse con un reactivo, tal como NH₂OH, en presencia de un ácido, tal como HCl, seguido de tratamiento con una base, tal como piridina, para producir un intermedio de Fórmula XIV. Un intermedio de Fórmula XIV puede tratarse con un agente reductor, tal como cinc, junto con NH₄OAc y NH₄OH, para producir un intermedio de Fórmula XV. Un

intermedio Fórmula XV puede tratarse con un agente de formilación, tal como anhídrido acético fórmico, seguido de deshidratación a través de tratamiento con un agente, tal como POCl_3 , para producir el intermedio de isonitrilo de Fórmula XVI. El intermedio de isonitrilo de Fórmula XVI puede tratarse con una base, tal como KOH acuoso, junto con bromuro de tetrabutilamonio, seguido de un reactivo de haluro de alquilo de Fórmula XII, en la que la composición de C es como se ha descrito tras las Fórmulas Ia y Ib, y la X puede ser un haluro, tal como cloro, bromo o yodo, para producir intermedios de Fórmula XVIIa y XVIIb, que son intermedios clave para la síntesis de compuestos de Fórmula Ia y Ib. La formación de un intermedio de Fórmula XVIIa o XVIIb a partir de un intermedio de Fórmula XVI, como se ha descrito anteriormente, también puede realizarse en presencia de un catalizador quiral, tal como, pero sin limitación, cloruro de N-bencilcinconinio o cloruro de N-bencilcinconidinio, para enriquecer la formación del intermedio de Fórmula XVIIa sobre el intermedio de Fórmula XVIIb, o para enriquecer la formación del intermedio de Fórmula XVIIb sobre el intermedio de Fórmula XVIIa según se necesite para fabricar compuestos de Fórmula Ia y Ib.

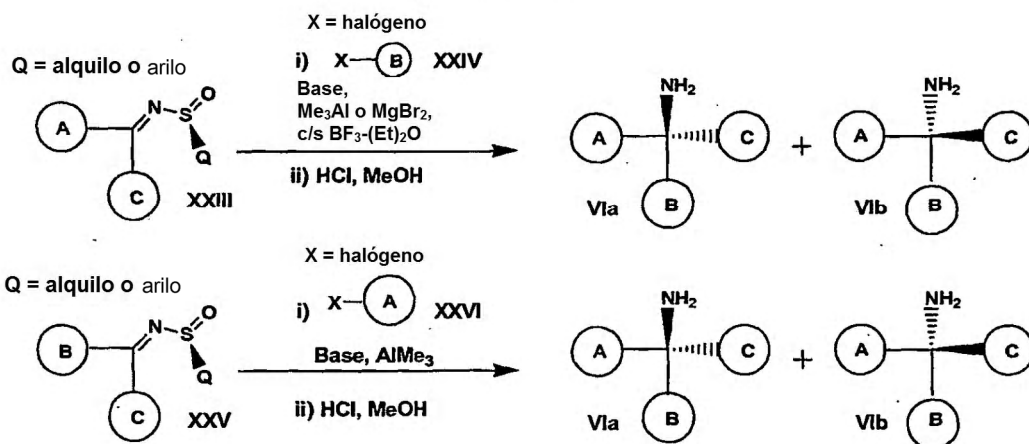


Como se ilustra en el Esquema I, un intermedio de Fórmula XVIIa/b puede convertirse en un intermedio de Fórmula VIa/b por tratamiento con un ácido, tal como HCl en metanol. Como se describe en esquemas anteriores, un intermedio de Fórmula VIa/b es un intermedio clave para la síntesis de compuestos de Fórmula Ia y Ib.



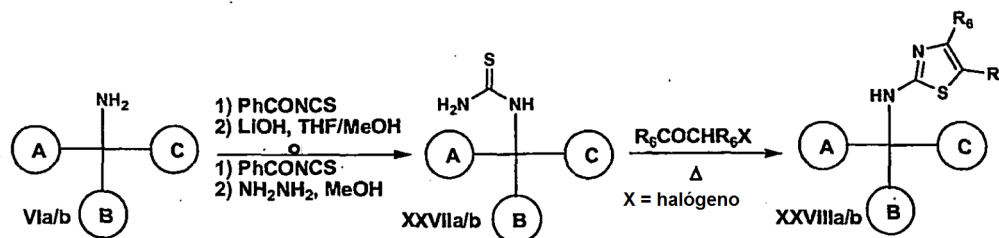
Como se ilustra en el Esquema J, un intermedio de Fórmula IX, fabricado como se describe en los esquemas F, puede hacerse reaccionar con un reactivo de Fórmula XVIII, en la que la composición de C es como se ha descrito tras las Fórmulas Ia y Ib, para producir un intermedio de estireno de Fórmula XIX. Un reactivo de Fórmula XVIII puede obtenerse a partir de una diversidad de intermedios disponibles en el mercado o pueden fabricarse fácilmente por un experto en la materia. Un intermedio de estireno de Fórmula XIX puede tratarse con un agente de epoxidación, tal como clorito sódico, en presencia de N-óxido de 4-fenilpiridina, con o sin un catalizador quiral, tal como, cloruro de (1R,2R)-(-)-[1,2-ciclo-hexanodiamino-N,N'-bis(3,5-di-t-butil-salicilideno)]manganeso (III), (R,R-MnCl(salen)), para obtener un intermedio de oxirano de Fórmula XX. El tratamiento del intermedio de oxirano de Fórmula XX con un agente, tal como NaN_3 , en presencia de un ácido de Lewis, tal como dicloruro de etilaluminio, produce el intermedio de azida de Fórmula XXI. La reducción del intermedio de azida de Fórmula XXI puede conseguirse en paladio sobre carbón en presencia de gas de H_2 para generar el intermedio avanzado de Fórmula XXII. Un intermedio de Fórmula XXII está abarcado por el intermedio de Fórmula VIa/b, que es un intermedio clave en la ruta para la síntesis de compuestos de Fórmula Ia y Ib.

Esquema K



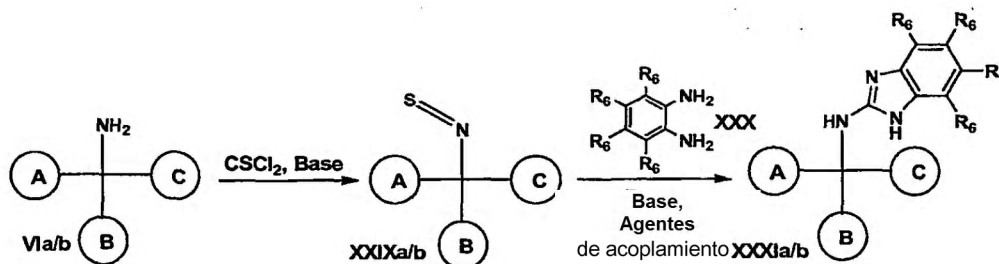
Como se ilustra en el Esquema K, mediante aplicaciones de las rutas descritas en los Esquemas A, B, C y E para la síntesis de un intermedio de Fórmula VII, un experto en la materia puede fabricar intermedios de Fórmula XXIII y XXV, en las que la definiciones de A, B y C son como se han definido para las Fórmulas Ia y Ib. Un intermedio de Fórmula XXIII puede hacerse reaccionar con un intermedio de Fórmula XXIV, en la que X es un halógeno, tal como bromo, yodo o cloro, y la definición de C es como se ha descrito para las Fórmulas Ia y Ib, en presencia de una base, tal como n-butillitio o terc-butillitio, junto con un agente de metalación, tal como, (CH₃)₃Al o MgBr₂, seguido de hidrólisis de la sulfonamida, para producir el intermedio de la Fórmula VIa y VIb, que es un intermedio clave en la ruta para dar compuestos de Fórmula Ia y Ib. Un intermedio de Fórmula XXV puede hacerse reaccionar con un intermedio de Fórmula XXVI, en la que X es un halógeno, tal como bromo, yodo o cloro, y la definición de A es como se ha descrito para la Fórmula Ia y Ib, en presencia de una base, tal como n-butillitio o terc-butillitio, junto con un agente de quelación, tal como (CH₃)₃Al, seguido de hidrólisis de la sulfonamida, para producir el intermedio de Fórmula VIa y VIb, que es un intermedio clave en la ruta para dar compuestos de Fórmula Ia y Ib.

Esquema L



Como se ilustra en el Esquema E, un intermedio avanzado de Fórmula VIa/b puede tratarse con isotiocianato de benzoílo, seguido de una base, tal como LiOH o hidrazina, en MeOH/THF o MeOH, para producir el intermedio de tiourea de Fórmula XXVIIa/b. El tratamiento del intermedio de tiourea de Fórmula XXVIIa/b, con un reactivo de Fórmula R₆COCHR₆X, en la que R₆ es como se ha descrito para las Fórmulas Ia y Ib, y X puede ser un halógeno, tal como bromo, cloro o yodo, seguido de calentamiento, produce un compuesto de Fórmula XVIIIa/b, que es un compuesto de Fórmula Ia y Ib.

Esquema M

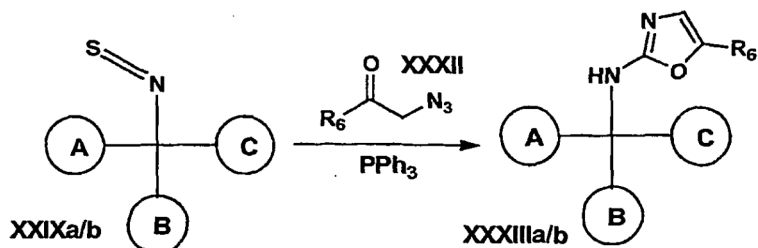


Como se ilustra en el Esquema M, un intermedio avanzado de Fórmula VIa/b puede tratarse con CSCl₂ y una base, tal

como NaHCO_3 , para producir un intermedio de isotiocianato de Fórmula XXIXa/b. El intermedio de isotiocianato de Fórmula XXIXa/b puede hacerse reaccionar con un reactivo de benceno-1,2-diamina de Fórmula XXX, en la que R_6 es como se ha descrito para las Fórmulas Ia y Ib, en presencia de un agente de acoplamiento, tal como EDCI, DCC u otros agentes conocidos para un experto en la materia para facilitar la formación del enlace amida, para producir un compuesto de Fórmula XXXIa/b, que es un compuesto de Fórmula Ia y Ib.

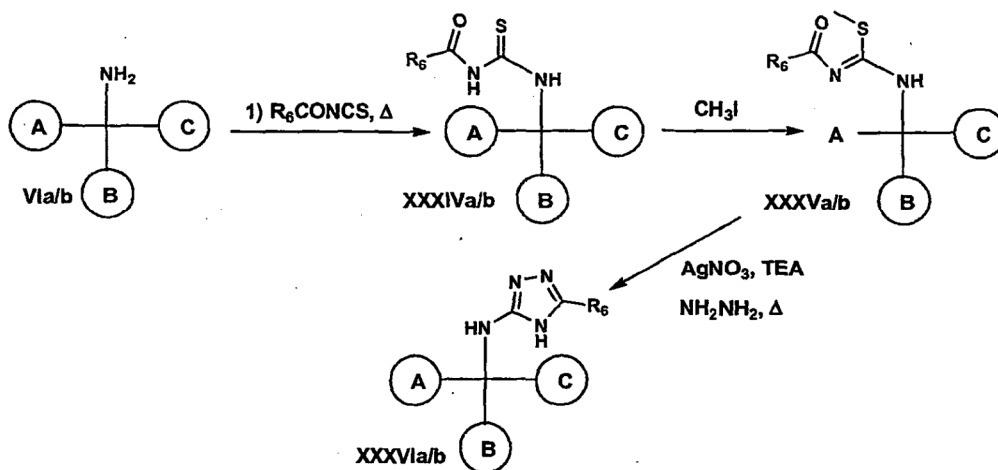
5

Esquema N



Como se ilustra en el Esquema N, un intermedio avanzado de Fórmula XXIXa/b puede tratarse con un reactivo de 1-azidopropan-2-ona de Fórmula XXXII, en la que R_6 es como se ha descrito para las Fórmulas Ia y Ib, en presencia de PPh_3 , para producir un compuesto de Fórmula XXXIIIa/b, que es un compuesto de Fórmula Ia y Ib.

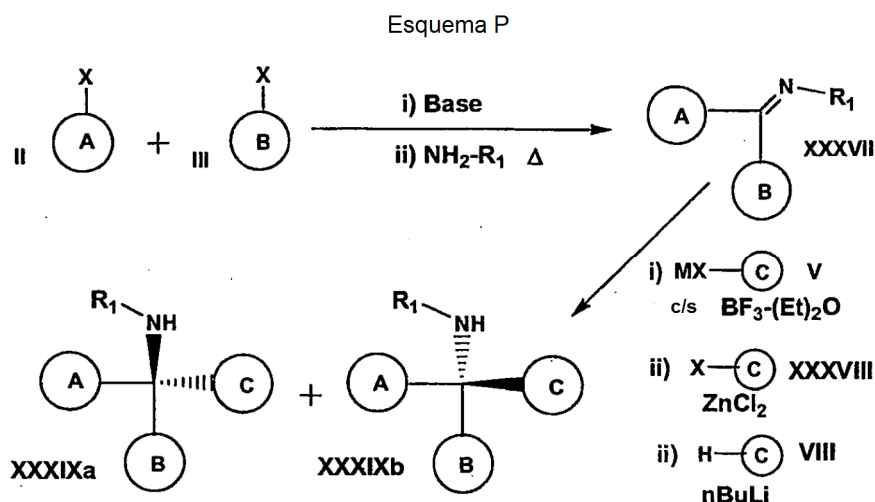
Esquema O



10

Como se ilustra en el Esquema O, un intermedio avanzado de Fórmula VIa/b puede tratarse con un isotiocianato de Fórmula R_6CONCS , en la que R_6 es como se ha definido tras las Fórmulas Ia y Ib, con calentamiento, para generar un intermedio de Fórmula XXXIVa/b. Un intermedio de Fórmula XXXIVa/b puede tratarse con un haluro de alquilo, tal como CH_3I , para generar un intermedio de tioéter de Fórmula XXXVa/b. Un intermedio de Fórmula XXXVa/b puede tratarse con AgNO_3 , junto con una base, tal como trietilamina (TEA), seguido de hidrazina y calentamiento, para generar un compuesto de Fórmula XXXVIa/b, que es un compuesto de Fórmula Ia y Ib.

15



Como se ilustra en los Esquemas P, A, B, C y E, un reactivo sustituido de Fórmula II, en la que la composición de A es como se ha descrito tras las Fórmulas Ia y Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unidos al reactivo de fórmula II sea un halógeno, tal como bromo, cloro o yodo, o un grupo nitrilo, puede combinarse con un reactivo de Fórmula III, en la que la composición de B es como se ha descrito tras las Fórmulas Ia y Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unidos al reactivo de fórmula III sea un halógeno, tal como bromo, cloro o yodo, o un grupo nitrilo, seguido de tratamiento con una base, tal como nBuLi, seguido de tratamiento con un reactivo de Fórmula NH₂-R₁, en la que la definición de R₁ es como se ha descrito tras las Fórmulas Ia y Ib, para producir el intermedio de Fórmula XXXVII. Pueden fabricarse fácilmente reactivos de Fórmula NH₂-R₁ por un experto en la materia o están fácilmente disponibles de fuentes comerciales. Al intermedio de Fórmula XXXVII puede añadirse un reactivo de haluro metálico, tal como un complejo alquilítico, un complejo cloruro de magnesio o bromuro de magnesio, o un complejo cloruro de cinc o bromuro de cinc, de Fórmula V, en el que el complejo de haluro metálico se fabrica a partir de un reactivo en el que la composición de C es como se ha descrito tras las Fórmulas Ia y Ib, con o sin un ácido de Lewis, tal como BF₃·(Et)₂O, para producir compuestos de Fórmula XXXIXa y XXXIXb, que son compuestos de Fórmula Ia y Ib. Como alternativa, un intermedio de Fórmula XXXVII puede tratarse con una especie aniónica reactiva de Fórmula XXXVIII, en la que X representa un grupo saliente, tal como, pero sin limitación, trimetilsililo y C representa una especie aniónica estabilizada, en la que la composición de C es una definición bajo las Fórmulas Ia y Ib, junto con una especie metálica, tal como ZnCl₂, para producir compuestos de Fórmula XXXIXa y XXXIXb, que son compuestos de Fórmula Ia y Ib. Como alternativa, a un intermedio de Fórmula XXXVII puede añadirse una base, tal como LDA o nBuLi, con o sin la adición de TiCl(iOPr)₃, y un reactivo de Fórmula VIII, en la que la composición de C es como se ha descrito tras las Fórmulas Ia y Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes unidos al reactivo de fórmula VIII sea un hidrógeno que puede desprotonarse para producir una especie aniónica reactiva, para producir compuestos de Fórmula XXXIXa y XXXIXb, que son compuestos de Fórmula Ia y Ib.

Los esquemas anteriores dan una visión general de varios procedimientos generales para la síntesis de compuestos de Fórmula Ia y Ib. Pueden fabricarse fácilmente compuestos adicionales de Fórmula Ia y Ib por un experto en la materia mediante modificación adicional de grupos funcionales en las posiciones A, B, C o R₁ de compuestos de Fórmula Ia y Ib fabricados por los procedimientos ilustrados en los esquemas incluidos. Los Ejemplos siguientes describen numerosas aplicaciones de las rutas descritas en los Esquemas A-O, así como rutas adicionales para dar compuestos de Fórmula Ia y Ib conseguidos a través de la modificación de grupos funcionales en las posiciones A, B, C o R₁ de compuestos de Fórmula Ia y Ib.

Utilidad

Se ha mostrado que los compuestos de la presente invención inhiben la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP) en más de un 30% a dos concentraciones diferentes menores de 100 uM, preferentemente con una potencia menor de 5 uM, más preferentemente con una potencia menor de 500 nM. También se descubrió que los compuestos de la invención inhibían la actividad de transferencia de éster de colesterol usando ensayos *in vitro* que contenían hasta un 96% de plasma, y que inhibían la actividad de transferencia de éster de colesterol en plasma en animales. Por consiguiente, los compuestos dentro del alcance de la presente invención inhiben la proteína CETP y, como tales, es de esperar que sean útiles en el tratamiento, prevención y/o ralentización de la progresión de diversos trastornos.

Por ejemplo, los compuestos de la presente invención, sus profármacos y las sales de dichos compuestos y profármacos pueden adaptarse al uso terapéutico como agentes que inhiben la actividad de la proteína de transferencia de éster de colesterol en mamíferos, particularmente en seres humanos. De esta manera, es de esperar que los compuestos de la presente invención sean útiles para elevar el colesterol HDL en plasma, sus componentes asociados, y las funciones realizadas por ellos en mamíferos, particularmente seres humanos. Gracias a su actividad

esperada, es de esperar que estos agentes también reduzcan el colesterol VLDL, colesterol LDL y sus componentes asociados en mamíferos, particularmente en seres humanos. Por lo tanto, es de esperar que estos compuestos sean útiles para el tratamiento y corrección de las diversas dislipidemias observadas que están asociadas con el desarrollo e incidencia de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular, incluyendo hipoalfalipoproteinemia, hiperbetalipoproteinemia, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia familiar (véase la Patente de Estados Unidos 6.489.478).

Además, la introducción de un gen de CETP funcional en un animal que carece de CETP (ratón) da como resultado una reducción de los niveles de HDL (Agellon, L. B. y col., *J. Biol. Chem.*, 266: 10796-10801 (1991) y, mayor susceptibilidad a la aterosclerosis (Marotti, K. R. y col., *Nature*, 364: 73-75 (1993)). Además, la inhibición de la actividad de la CETP con un anticuerpo inhibidor eleva el colesterol-HDL en hámsteres (Evans, G. F. y col., *J. Lipid Research*, 35: 1634-1645 (1994)) y conejo (Whitlock, M. E. y col., *J. Clin. Invest.*, 84: 129-137 (1989)). La supresión del aumento de CETP en plasma mediante la inyección intravenosa de oligodesoxinucleótidos antisentido contra el ARNm de CETP redujo la aterosclerosis en conejos alimentados con colesterol (Sugano, M. y col., *J. Biol. Chem.*, 273: 5033-5036 (1998)). De forma importante, los sujetos humanos con deficiencias de CETP en plasma debido a una mutación genética poseen niveles de colesterol-HDL en plasma notablemente elevados y apolipoproteína A-I, el componente de apoproteína principal de las HDL. Además, la mayoría demuestran un nivel en plasma notablemente reducido de colesterol LDL y apolipoproteína B (el componente de apolipoproteína principal de las LDL. (Inazu, A. y col., *N. Engl. J. Med.*, 323: 1234-1238 (1990).)

Dada la correlación negativa entre los niveles de colesterol HDL y las lipoproteínas asociadas a HDL, y la correlación positiva entre triglicéridos, colesterol LDL y sus apolipoproteínas asociadas en sangre con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas, es de esperar que los compuestos de la presente invención, sus profármacos y las sales de dichos compuestos y profármacos, gracias a su acción farmacológica, sean útiles para el tratamiento, prevención, detención y/o regresión de la aterosclerosis y sus patologías asociadas. Éstas incluyen trastornos cardiovasculares (por ejemplo, angina, isquemia cardiaca e infarto de miocardio), complicaciones debidas a terapias de enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, lesión de reperfusión y reestenosis angioplástica), hipertensión, ictus y aterosclerosis asociada con el transplante de órganos.

Debido a los efectos beneficiosos asociados ampliamente con los niveles elevados de HDL, un agente que inhibe la actividad de la CETP en humanos, gracias a su capacidad de aumentar las HDL, también proporciona vías valiosas para la terapia en varias áreas de enfermedad distintas.

Por consiguiente, dada la capacidad de los compuestos de la presente invención, sus profármacos y las sales de dichos compuestos y profármacos de alterar la composición de lipoproteínas mediante la inhibición de la transferencia de éster de colesterol, es de esperar que sean útiles en el tratamiento, prevención y/o ralentización de la progresión de complicaciones vasculares asociadas con la diabetes. La hiperlipidemia está presente en la mayoría de los sujetos con diabetes melítus (Howard, B. V., *J. Lipid Res.*, 28: 613 (1987)). Incluso en presencia de niveles de lípidos normales, los sujetos diabéticos experimentan un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (Kannel, W. B. y col., *Diabetes Care*, 2: 120 (1979)). Se sabe que la transferencia de colesterol éster mediada por CETP está aumentada de forma anómala en la diabetes tanto dependiente de insulina (Bagdade, J. D. y col., *Eur. J. Clin. Invest.*, 21: 161 (1991)) como no dependiente de insulina (Bagdade, J. D. y col., *Atherosclerosis* 104: 69 (1993)). Se ha sugerido que el aumento anómalo de la transferencia de colesterol da como resultado cambios en la composición de lipoproteínas, particularmente en el caso de las VLDL y LDL, que son más aterogénicas (Bagdade, J. D. y col., *J. Lipid Res.*, 36: 759 (1995)). Estos cambios no se observarían necesariamente durante la exploración rutinaria de lípidos. De esta manera, es de esperar que la presente invención sea útil para reducir el riesgo de complicaciones vasculares como resultado del estado diabético.

Además, es de esperar que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de la obesidad. Tanto en humanos (Radeau, T. y col., *J. Lipid Research*, 36(12): 2552-2561 (1995)) como en primates no humanos (Quinet, E. y col., *J. Clin. Inv.*, 87(5): 1559-1566 (1991)), el ARNm de la CETP se expresa a altos niveles en tejido adiposo. El mensajero del adiposo aumenta con la alimentación con grasa (Martin, L. J. y col., *J. Lipid Research*, 34(3): 437-446 (1993)), se traduce en proteína de transferencia funcional y, mediante la secreción, contribuye significativamente a los niveles de CETP en plasma. En los adipocitos humanos, la mayor parte del colesterol se proporciona por las LDL y HDL del plasma (Fong, B. S. y col., *Biochimica et Biophysica Acta*, 1004(1): 53-60 (1989)). La captación de HDL colesterol éster depende en gran medida de la CETP (Benoist, F. y col., *J. Biol. Chem.*, 272(38): 23572-23577 (1997)). Esta capacidad de la CETP de estimular la captación de colesterol-HDL, junto con la mayor unión de HDL a los adipocitos en los sujetos obesos (Jimenez, J. G. y col., *Int. J. Obesity*, 13(5): 699-709 (1989)), sugiere un papel para la CETP, no sólo en la generación del fenotipo de bajos niveles de HDL para estos sujetos, sino en el desarrollo de la propia obesidad mediante la promoción de la acumulación de colesterol. Los inhibidores de la actividad de CETP que bloquean este proceso, por lo tanto, sirven como adyuvantes útiles para la terapia de la dieta para producir una reducción de peso.

Los inhibidores de CETP son útiles en el tratamiento de la inflamación debida a sepsis Gram-negativa y choque séptico. Por ejemplo, la toxicidad sistémica de la sepsis Gram-negativa se debe en gran parte las endotoxinas, un lipopolisacárido (LPS) liberado a partir de la superficie externa de las bacterias, que produce una respuesta inflamatoria extensiva. El lipopolisacárido puede formar complejos con lipoproteínas (Ulevitch, R. J. y col., *J. Clin.*

Invest., 67: 827-837 (1981)). Ciertos estudios *in vitro* han demostrado que la unión de LPS a HDL reduce sustancialmente la producción y liberación de mediadores de la inflamación (Ulevitch, R.J. y col., J. Clin. Invest., 62: 1313-1324 (1978)). Los estudios *in vivo* muestran ratones transgénicos que expresan niveles de apo-AI humana y niveles elevados de HDL están protegidos del choque séptico (Levine, D. M. y col., Proc. Natl. Acad. Sci., 90: 12040-12044 (1993)). De manera importante, la administración de HDL reconstituidas a seres humanos expuestos a endotoxina dio como resultado una reducción de la respuesta inflamatoria (Pajkrť, D. y col., J. Exp. Med., 184: 1601-1608 (1996)). Los inhibidores de CETP, gracias al hecho de que elevan los niveles de HDL, atenúan el desarrollo de la inflamación y choque séptico.

De esta manera, la presente invención proporciona compuestos de la invención para su uso en procedimientos para la prevención o tratamiento de uno o más de los trastornos mencionados anteriormente, que comprenden la etapa de administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la presente invención, su profármaco y la sal de dicho compuesto y profármacos. En los presentes procedimientos, pueden emplearse con los compuestos de la invención otros agentes terapéuticos tales como los descritos más adelante. En los procedimientos de la presente invención, estos otros agentes terapéuticos pueden administrarse antes, simultáneamente con o después de la administración del compuesto o compuestos de la presente invención.

Además, es de esperar que los compuestos de la presente invención sean útiles en la inhibición de la producción de lipoproteínas remanente (Okamoto y col., documento WO 2005/030185).

Ensayo de CETP

La inhibición de CETP puede determinarse a una concentración específica de compuesto de ensayo en cualquiera de los ensayos descritos en el presente documento. Las potencias se calculan más generalmente determinando los valores de CI_{50} usando estos ensayos.

Ensayo de centelleo por proximidad de CETP

Los compuestos de la presente invención inhiben la transferencia de éster de colesterol dependiente de CETP desde las HDL a las LDL como se describe en el presente documento. Se añaden diluciones de compuestos en DMSO (1 μ l) a placas BD (N° 353232). A esto se le añaden 20 μ l de una mezcla que contiene 3H -CE/HDL (0,15 μ l), LDL biotiniladas (concentración final ~5 μ g de proteína/ml) y HDL no marcadas (concentración final 16 μ g/ml) en un tampón que contiene HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM y azida sódica al 0,05%. Las reacciones se inician por la adición de 10 μ l de tampón que contiene CETP recombinante humana purificada, y se incuban a 37 °C. Al final de la reacción, se añaden 60 μ l de perlas LEADseeker (N° RPNQ0261, 2 mg/ml en tampón que contiene 1 mg/ml de BSA y 0,05 mg de proteína/ml de HDL), las placas se cubren y posteriormente se leen. La actividad de fondo se determina en una serie de pocillos que reciben tampón pero no CETP. El nivel de inhibición se determina comparando las lecturas en pocillos que contienen compuesto con las lecturas en pocillos de control que contienen DMSO.

Ensayo de transferencia de éster de colesterol en plasma

Los compuestos de la presente invención también se ensayaron con respecto a la capacidad de inhibir la actividad de transferencia de éster de colesterol en plasma como se describe en el presente documento. Se añaden diluciones de compuestos en DMSO (1 μ l) a placas de polipropileno de 384 pocillos. A cada pocillo se le añaden 29 μ l de plasma humano que contiene 0,15 μ l de 3H -CE/HDL. La reacción se incubaba a 37 °C y se termina mediante la adición de 6 μ l de reactivo de precipitación (2:1:1 de agua:MgCl₂ 1 M:Dextralip 50 al 2%), para precipitar las LDL y VLDL. Después de 10 minutos a temperatura ambiente, se transfieren 15 μ l de la reacción a placas de filtro (Millipore, N° MHVBN45) prehumedecidas con 100 μ l de solución salina tamponada con fosfato. Las placas se centrifugan (1800 rpm) a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se añaden 50 μ l de Microscint-20. Las placas después se sellan y se leen. La actividad de fondo se determina con muestras de plasma incubadas a 4 °C. El nivel de inhibición se determina comparando las lecturas en pocillos que contienen compuesto con las lecturas en pocillos de control que contienen DMSO.

Actividad de transferencia de éster de colesterol *in vivo*

Se ha mostrado que los compuestos de la presente invención inhiben la actividad de transferencia de éster de colesterol en plasma en ratones que son doblemente transgénicos para CETP humana y apoB-100 (hCETP/apoB-100) como se describe en el presente documento.

Los ratones (disponibles en el mercado en Taconic) se dejan en ayunas durante dos horas y se obtiene el plasma antes de la dosificación. Los animales después se dosifican con vehículo o compuesto (p.o.). El vehículo puede variar cuando sea necesario para disolver el compuesto, siempre que no tenga actividad, o tenga una actividad mínima, sobre la actividad de transferencia de éster de colesterol en plasma. Se recogen muestras de plasma de nuevo a diversos tiempos después de la dosificación y se ensayan con respecto a la actividad de transferencia de éster de colesterol.

Para medir la actividad de la CETP en muestras de plasma obtenidas a partir de animales tratados con compuestos, se emplea la siguiente metodología. A una muestra de plasma (típicamente comprendida entre 9 y 30 μ l), se le añade 1 μ l

de ^3H -CE/HDL diluido (0,15 μl de ^3H -CE/HDL y 0,85 μl de tampón de ensayo) para marcar las HDL endógenas. El tampón de ensayo contiene HEPES 50 mM, pH 7,4 y NaCl 150 mM. La reacción se incubaba a 37 °C y las LDL/VLDL se precipitan con 3 μl de reactivo de precipitación (4:1:1 de agua:MgCl₂ 0,5 M:Dextralip 50 al 1%). Los tubos se centrifugan durante 15-30 minutos a 10.000 x g (10 °C), los sobrenadantes se desechan y los sedimentos se disuelven en 140 μl de SDS al 2%. La mitad de la solución de SDS (70 μl) se transfiere a tubos de centelleo, se añade líquido de centelleo y la radiactividad se mide en un contador de centelleo. Se determina la actividad de fondo para cada muestra con una alícuota incubada a 4 °C. La inhibición de la transferencia de éster de colesterol en plasma se calcula comparando la actividad de transferencia en una muestra de plasma obtenida después de la dosificación con la actividad de transferencia en la muestra de plasma obtenida a partir del mismo animal antes de la dosificación. A todos los datos se les resta el nivel de fondo.

El ensayo *in vivo* descrito anteriormente (con modificaciones apropiadas dentro de la experiencia en la técnica) puede usarse para determinar la actividad de otros agentes de control de lípidos o triglicéridos así como de los compuestos de la presente invención. Los ensayos expuestos anteriormente también proporcionan un medio mediante el cual pueden compararse las actividades de los compuestos de la presente invención, sus profármacos y las sales de dichos compuestos y profármacos (o los otros agentes descritos en el presente documento) entre sí y con las actividades de otros compuestos conocidos. Los resultados de estas comparaciones son útiles para determinar niveles de dosificación en mamíferos, incluyendo seres humanos, para el tratamiento de las enfermedades/afecciones descritas anteriormente.

Protocolo de colesterol HDL

La capacidad de los inhibidores de la CETP para aumentar el colesterol-HDL (HDL-C) puede mostrarse en sujetos mamíferos por procedimientos conocidos por un experto en la materia (véase Evans, G. F. y col., J. Lipid Research, 35: 1634-1645 (1994)). Por ejemplo, se ha mostrado que los compuestos de la presente invención son eficaces en la elevación de HDL-C en hámsteres sirios dorados. Los hámsteres se alimentan con una dieta grasa moderada que contiene cantidades variables de aceite de coco y colesterol para alterar sus niveles de HDL-C y LDL-C. Los hámsteres alimentados con una dieta moderadamente grasa se dejan en ayunas y se someten a extracciones de sangre para determinar los niveles basales de HDL-C, y después se dosifican por vía oral con compuesto durante tres días en un vehículo apropiado. Los animales se dejan en ayunas y se someten a extracciones de sangre de nuevo el tercer día de la dosificación, y los resultados se comparan con los niveles de HDL-C basales. Los compuestos aumentan el nivel de HDL-C en este modelo de una manera dependiente de la dosis, demostrando su utilidad para alterar los lípidos en plasma.

Protocolo antiobesidad

La capacidad de los inhibidores de CETP para producir una pérdida de peso puede evaluarse en sujetos humanos obesos con un índice de masa corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Se administran suficientes dosis de inhibidor para obtener un aumento $\geq 25\%$ en los niveles de colesterol HDL. El IMC y la distribución de grasa corporal, definidos como relación entre cintura (C) y cadera (C) (RCC) se controlan durante el transcurso de los estudios de 3-6 meses, y los resultados para los grupos de tratamiento se comparan con los que recibieron placebo.

Los ensayos anteriores, por supuesto, pueden variarse por los expertos en la materia.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos de la presente invención, sus profármacos y las sales de dichos compuestos y profármacos capaces de prevenir, tratar y/o ralentizar la progresión de uno o más de los trastornos mencionados anteriormente en una cantidad eficaz para ello, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones de la presente invención pueden contener otros agentes terapéuticos como se describe más adelante y pueden formularse, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado al modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, saporíferos, etc.) de acuerdo con técnicas tales como las que son bien conocidas en el campo de la formulación farmacéutica.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos; por vía sublingual; bucal; parenteral, tal como por técnicas de infusión o inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal (por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); por vía nasal, tal como por pulverización de inhalación; por vía tópica, tal como en forma de una crema o pomada; o por vía rectal tal como en forma de supositorios; en formulaciones de dosificación unitaria que contienen vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos. Los presentes compuestos, por ejemplo, pueden administrarse en una forma adecuada para la liberación inmediata o la liberación prolongada. La liberación inmediata o la liberación prolongada puede conseguirse mediante el uso de composiciones farmacéuticas adecuadas que comprenden los presentes compuestos o, particularmente en el caso de la liberación prolongada, mediante el uso de dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

Las composiciones ejemplares para administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para impartir volumen, ácido algínico o alginato sódico como agente de suspensión,

metilcelulosa como potenciador de la viscosidad, y edulcorantes o agentes saporíferos tales como los conocidos en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, expansores, disgregantes, diluyentes y lubricantes tales como los conocidos en la técnica. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse a través de la cavidad oral por administración sublingual y/o bucal. Son formas ejemplares que pueden usarse comprimidos moldeados, comprimidos de compresión o comprimidos liofilizados. Las composiciones ejemplares incluyen las que formulan el presente o presentes compuestos con diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa o sacarosa y/o ciclodextrinas. También pueden incluirse en dichas formulaciones excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (avicel) polietilenglicoles (PEG). Dichas formulaciones también pueden incluir un excipiente para ayudar a la adhesión mucosa tal como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (SCMC), copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, Gantrez) y agentes para controlar la liberación tales como copolímero poliacrílico (por ejemplo Carbopol 934). También pueden añadirse lubricantes, deslizantes, saporíferos, agentes colorantes y estabilizantes para facilitar la fabricación y el uso.

Las composiciones ejemplares para administración de aerosol o inhalación nasal incluyen soluciones en solución salina que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para aumentar la biodisponibilidad y/u otros agentes solubilizantes o de dispersión tales como los conocidos en la técnica.

Las composiciones ejemplares para administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes no tóxicos aceptables para la vía parenteral, tales como manitol, 1,3 butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro sódico u otros agentes de dispersión o humectantes y de suspensión adecuados, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico.

Las composiciones ejemplares para administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, un excipiente no irritante adecuado, tal como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a las temperaturas normales, pero se vuelven líquidos y/o se disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

Las composiciones ejemplares para administración tópica incluyen un vehículo tópico tal como Plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno).

La cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención puede determinarse por un experto en la materia e incluye cantidades de dosificación ejemplares para un ser humano adulto de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal de compuesto activo por día, que pueden administrarse en una sola dosis o en forma de dosis individuales divididas, tal como de 1 a 4 veces al día. Se entenderá que el nivel de dosificación específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto particular puede variarse y dependerá de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de acción de ese compuesto, la especie, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto, el modo y momento de administración, la velocidad de excreción, la combinación con fármacos y la gravedad de la afección particular. Los sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, más preferentemente especies de mamífero tales como seres humanos y animales domésticos tales como perros, gatos y similares, que padecen los trastornos mencionados anteriormente.

Los compuestos de la presente invención pueden emplearse solos o en combinación entre sí y/o con otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente u otros trastornos.

Por ejemplo, pueden usarse en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un inhibidor de la absorción de colesterol, otro inhibidor de CETP, un inhibidor de la secreción de MTP/Apo B, un modulador de PPAR y otros agentes reductores de colesterol tales como un fibrato, niacina, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de ACAT, y un secuestrante de ácidos biliares. Otros agentes farmacéuticos también incluirían los siguientes: un inhibidor de la recaptación de ácidos biliares, un inhibidor del transportador de ácidos biliares del íleon, un inhibidor de ACC, un antihipertensivo (tal como NORVASC®), un modulador selectivo del receptor de estrógenos, un modulador selectivo del receptor de andrógenos, un antibiótico, un antidiabético (tal como metformina, un activador de PPAR γ , una sulfonilurea, insulina, un inhibidor de la aldosa reductasa (ARI) y un inhibidor de la sorbitol deshidrogenasa (SDI)), aspirina (ácido acetilsalicílico) y niacina y combinaciones de los mismos.

En el aspecto de combinación de la presente invención puede usarse cualquier inhibidor de la HMG-CoA reductasa. La expresión inhibidor de la HMG-CoA reductasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de hidroximetilglutaril-coenzima A en ácido mevalónico catalizada por la enzima HMG-CoA reductasa. Dicha inhibición se determina fácilmente por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Meth. Enzymol., 71: 455-509 (1981) y referencias citadas en dicho documento). Más adelante se describen y mencionan diversos de estos compuestos, sin embargo, los expertos en la materia conocerán otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa. La Patente de Estados Unidos N° 4.231.938 (cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia) desvela ciertos compuestos aislados después del cultivo de un microorganismo que pertenece al género

Aspergillus, tal como lovastatina. Además, la Patente de Estados Unidos N° 4.444.784 (cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia) desvela derivados sintéticos de los compuestos mencionados anteriormente, tales como simvastatina. Además, la Patente de Estados Unidos N° 4.739.073 (cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia) desvela ciertos indoles sustituidos, tales como fluvastatina. Además, la Patente de Estados Unidos N° 4.346.227 (cuya divulgación se incorpora por referencia) desvela derivados de ML-236B, tales como pravastatina. Además, el documento EP-491226A (cuya divulgación se incorpora por referencia) desvela ciertos ácidos piridildihidroxiheptenoicos, tales como cerivastatina. Además, la Patente de Estados Unidos N° 5.273.995 (cuya divulgación se incorpora por referencia) desvela ciertas 6-[2-(pirrol-1-il sustituido)alquil]piran-2-onas tales como atorvastatina y cualquier forma farmacéuticamente aceptable de la misma (es decir LIPITOR®). Otros inhibidores adicionales de la HMG-CoA reductasa incluyen rosuvastatina y pitavastatina. Las estatinas también incluyen compuestos tales como rosuvastatina desvelados en el documento U.S. RE37.314 E, pitavastatina desvelada en los documentos EP 304063 B1 y US 5.011.930; mevastatina, desvelada en el documento U.S. 3.983.140; velostatina, desvelada en los documentos U.S. 4.448.784 y U.S. 4.450.171; compactina, desvelada en el documento U.S. 4.804.770; dalvastatina, desvelada en la Publicación de la Solicitud de Patente Europea N° 738510 A2; fluindostatina, desvelada en la Publicación de la Solicitud de Patente Europea N° 363934 A1; y dihidrocompactina, desvelada en el documento U.S. 4.450.171.

En el aspecto de combinación de la presente invención puede usarse cualquier modulador de PPAR. La expresión modulador de PPAR se refiere a compuestos que modulan la actividad del receptor activador del proliferador de peroxisomas (PPAR) en mamíferos, particularmente seres humanos. Dicha modulación se determina fácilmente por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos convencionales conocidos en la bibliografía. Se cree que dichos compuestos, al modular el receptor PPAR, regulan la transcripción de genes clave implicados en el metabolismo de lípidos y glucosa tales como los de la oxidación de ácidos grasos, y también los implicados en el ensamblaje de lipoproteínas de alta densidad (HDL) (por ejemplo, transcripción del gen de la apolipoproteína AI), reduciendo por consiguiente la grasa corporal total y aumentando el colesterol HDL. Gracias a su actividad, estos compuestos también reducen los niveles plasmáticos de triglicéridos, colesterol VLDL, colesterol LDL y sus componentes asociados tales como apolipoproteína B en mamíferos, particularmente seres humanos, además de aumentar el colesterol HDL y la apolipoproteína AI. Por lo tanto, estos compuestos son útiles para el tratamiento y corrección de las diversas dislipidemias consideradas asociadas con el desarrollo e incidencia de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular, incluyendo hipoalfalipoproteinemia e hipertrigliceridemia. Más adelante se describe y menciona una diversidad de estos compuestos, sin embargo, los expertos en la materia conocerán otros. Las Publicaciones Internacionales N° WO 02/064549 y WO 02/064130, la solicitud de patente de Estados Unidos 10/720.942 y la solicitud de patente de Estados Unidos 60/552.114 desvelan ciertos compuestos que son activadores de PPAR α .

En el aspecto de combinación de la presente invención puede usarse cualquier otro modulador de PPAR. En particular, los moduladores de PPAR β y/o PPAR γ pueden ser útiles en combinación con compuestos de la presente invención. En el documento US2003/0225158 se describe un ejemplo de inhibidor de PPAR como ácido {5-metoxi-2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-benciloxi)-bencilulfanil]-fenoxi}-acético.

En el aspecto de combinación de la presente invención puede usarse cualquier inhibidor de la secreción de MTP/Apo B (proteína de transferencia de triglicéridos microsomales y/o apolipoproteína B). La expresión inhibidor de la secreción de MTP/Apo B se refiere a compuestos que inhiben la secreción de triglicéridos, colesterol éster, y fosfolípidos. Dicha inhibición se determina fácilmente por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo Wetterau, J. R., Science, 258: 999 (1992)). Más adelante se describe y menciona una diversidad de estos compuestos, sin embargo, los expertos en la materia conocerán otros inhibidores de la secreción de MTP/Apo B, incluyendo implitapride (Bayer) y compuestos adicionales tales como los desvelados en los documentos WO 96/40640 y WO 98/23593, (dos publicaciones ejemplares). Por ejemplo, son particularmente útiles los siguientes inhibidores de la secreción de MTP/Apo B: [2-(1H-[1,2,4,]triazol-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-amida del ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico; [2-(2-acetilamino-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-amida del ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico; éster metílico del ácido (2-{6-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-etil)-carbámico; [2-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-amida del ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico; [2-(2,2-difenil-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-amida del ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico; [2-(2-etoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-amida del ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico; (S)-N-[2-[bencil(metil)amino]-2-oxo-1-feniletíl]-1-metil-5-[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-carboxamido]-1H-indol-2-carboxamida; (pentilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (S)-2-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico; 1H-indol-2-carboxamida, 1-metil-N-[(1S)-2-[metil(fenilmetil)amino]-2-oxo-1-feniletíl]-5-[[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]; y N-[(1S)-2-(bencilmetilamino)-2-oxo-1-feniletíl]-1-metil-5-[[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]-1H-indol-2-carboxamida.

En el aspecto de combinación de la presente invención puede usarse cualquier inhibidor de la HMG-CoA sintasa. La expresión inhibidor de la HMG-CoA sintasa se refiere a compuestos que inhiben la biosíntesis de hidroximetilglutaril-coenzima A a partir de acetil coenzima A y acetoacetil coenzima A, catalizada por la enzima HMG-CoA sintasa. Dicha inhibición se determina fácilmente por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos convencionales (Meth. Enzymol., 35: 155-160 (1975); Meth. Enzymol., 110: 19-26 (1985) y referencias citadas en

dicho documento). Más adelante se describe y menciona una diversidad de estos compuestos, sin embargo, los expertos en la materia conocerán otros inhibidores de la HMG-CoA sintasa. La Patente de Estados Unidos N° 5.120.729 desvela ciertos derivados de beta-lactama. La Patente de Estados Unidos N° 5.064.856 desvela ciertos derivados de espirolactona preparados mediante el cultivo de un microorganismo (MF5253). La Patente de Estados Unidos N° 4.847.271 desvela ciertos compuestos de oxetano tales como derivados del ácido 11-(3-hidroximetil-4-oxo-2-oxetilo)-3,5,7-trimetil-2,4-undecadienoico.

En el aspecto de combinación de la presente invención puede usarse cualquier compuesto que reduzca la expresión del gen de la HMG-CoA reductasa. Estos agentes pueden ser inhibidores de la transcripción de la HMG-CoA reductasa que bloquean la transcripción del ADN o inhibidores de la traducción que impiden o reducen la traducción del ARNm que codifica la HMG-CoA reductasa en proteínas. Dichos compuestos pueden afectar a la transcripción o a la traducción directamente o pueden biotransformarse en compuestos que tienen las actividades mencionadas anteriormente por una o más enzimas de la cascada biosintética del colesterol o pueden conducir a la acumulación de un metabolito de isopreno que tenga las actividades mencionadas anteriormente. Dichos compuestos pueden producir este efecto reduciendo los niveles de SREBP (proteína de unión al receptor de esterol) mediante la inhibición de la actividad de la proteasa del sitio 1 (SIP) o agonizando el receptor de oxisterol o SCAP. Dicha regulación se determina fácilmente por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos convencionales (Meth. Enzymol., 110: 9-19 (1985)). Más adelante se describen y mencionan varios compuestos, sin embargo, los expertos en la materia conocerán otros inhibidores de la expresión del gen de la HMG-CoA reductasa. La Patente de Estados Unidos N° 5.041.432 desvela ciertos derivados de lanosterol 15-sustituídos. E. I. Mercer (Prog. Lip. Res., 32: 357-416 (1993)) analizan otros esteroides oxigenados que suprimen la síntesis de la HMG-CoA reductasa.

Cualquier compuesto que tenga actividad como inhibidor de CETP puede servir como segundo compuesto en el aspecto de terapia de combinación de la presente invención. La expresión inhibidor de CETP se refiere a compuestos que inhiben el transporte mediado por la proteína de transferencia de colesterol éster (CETP) de diversos colesterol ésteres y triglicéridos desde las HDL a las LDL y VLDL. Dicha actividad de inhibición de CETP se determina fácilmente por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Patente de Estados Unidos N° 6.140.343). Los expertos en la materia conocerán una diversidad de inhibidores de CETP, por ejemplo, los desvelados en las Patentes de Estados Unidos N° 6.140.343 y 6.197.786. Los inhibidores de CETP desvelados en estas patentes incluyen compuestos, tales como éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)metoxicarbonilamino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico (torcetrapib). También se describen inhibidores de CETP en la Patente de Estados Unidos Número 6.723.752, que incluye varios inhibidores de CETP que incluyen (2R)-3-[[3-(4-cloro-3-etil-fenoxi)-fenil]-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol. Además, también se describen inhibidores de CETP incluidos en el presente documento en la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 10/807.838 y en la Publicación PCT N° WO 2006/090250. La Patente de Estados Unidos Número 5.512.548 desvela ciertos derivados de polipéptidos que tienen actividad como inhibidores de CETP, mientras que en J. Antibiot., 49(8): 815-816 (1996), y Bioorg. Med. Chem. Lett., 6: 1951-1954 (1996), respectivamente, se desvelan ciertos derivados de rosenonolactona inhibidores de CETP y análogos que contienen fosfato de colesterol éster.

En el aspecto de combinación de la presente invención puede usarse cualquier inhibidor de la escualeno sintetasa. La expresión inhibidor de la escualeno sintetasa se refiere a compuestos que inhiben la condensación de 2 moléculas de farnesilpifosfato para formar escualeno, catalizada por la enzima escualeno sintetasa. Dicha inhibición se determina fácilmente por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos convencionales (Meth. Enzymol., 15: 393-454 (1969) and Meth. Enzymol., 110: 359-373 (1985) y referencias contenidas en dichos documentos). Más adelante se describe y menciona una diversidad de estos compuestos, sin embargo, los expertos en la materia conocerán otros inhibidores de la escualeno sintetasa. La Patente de Estados Unidos N° 5.026.554 desvela productos de fermentación del microorganismo MF5465 (ATCC 74011) incluyendo ácido zaragóxico. Se ha recopilado un resumen de otros inhibidores de la escualeno sintetasa patentados (Curr. Op. Ther. Patents, 861-864 (1993)).

En el aspecto de combinación de la presente invención puede usarse cualquier inhibidor de la escualeno epoxidasa. La expresión inhibidor de la escualeno epoxidasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de escualeno y oxígeno molecular en escualeno-2,3-epóxido, catalizada por la enzima escualeno epoxidasa. Dicha inhibición se determina fácilmente por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos convencionales (Biochim. Biophys. Acta, 794: 466-471 (1984)). Más adelante se describe y menciona una diversidad de estos compuestos, sin embargo, los expertos en la materia conocerán otros inhibidores de la escualeno epoxidasa. Las Patentes de Estados Unidos N° 5.011.859 y 5.064.864 desvelan ciertos análogos de flúor de escualeno. La publicación EP 395.768 A desvela ciertos derivados de alilamina sustituidos. La publicación PCT WO 93/12069 A desvela ciertos derivados de aminoalcohol. La Patente de Estados Unidos N° 5.051.534 desvela ciertos derivados de ciclopropiloxi-escualeno.

En el aspecto de combinación de la presente invención puede usarse cualquier inhibidor de la escualeno ciclasa como segundo componente. La expresión inhibidor de la escualeno ciclasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de escualeno-2,3-epóxido en lanosterol, catalizada por la enzima escualeno ciclasa. Dicha inhibición se determina fácilmente por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos convencionales (FEBS Lett., 244 :347-350 (1989)). Además, los compuestos descritos y mencionados más adelante son inhibidores de la escualeno ciclasa, sin embargo, los expertos en la materia también conocerán otros inhibidores de la escualeno ciclasa. La publicación PCT WO 94/10150 desvela ciertos derivados de

1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidro-5,5,8(beta)-trimetil-6-isoquinolinamina, tales como N-trifluoroacetil-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidro-2-alil-5,5,8(beta)-trimetil-6(beta)-isoquinolinamina. La publicación de patente francesa 2697250 desvela ciertos derivados de beta,beta-dimetil-4-piperidina etanol tales como 1-(1,5,9-trimetildecil)-beta,beta-dimetil-4-piperidinaetanol.

5 En el aspecto de combinación de la presente invención puede usarse cualquier inhibidor combinado de la escualeno epoxidasa/escualeno ciclasa como segundo componente. La expresión inhibidor combinado de la escualeno epoxidasa/escualeno ciclasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de escualeno en lanosterol a través de un intermedio de escualeno-2,3-epóxido. En algunos ensayos, no es posible distinguir entre inhibidores de la escualeno epoxidasa e inhibidores de la escualeno ciclasa, sin embargo, estos ensayos se reconocen por los expertos en la materia. De esta manera, la inhibición por inhibidores combinados de la escualeno epoxidasa/escualeno ciclasa se determina fácilmente por los expertos en la materia de acuerdo con los ensayos convencionales mencionados anteriormente para los inhibidores de la escualeno ciclasa o escualeno epoxidasa. Más adelante se describe y menciona una diversidad de estos compuestos, sin embargo, los expertos en la materia conocerán otros inhibidores de la escualeno epoxidasa/escualeno ciclasa. Las Patentes de Estados Unidos N° 5.084.461 y 5.278.171 desvelan ciertos derivados de azadecalina. La publicación EP 468.434 desvela ciertos derivados de piperidil éter y tioéter tales como 2-(1-piperidil)pentil isopentil sulfóxido y 2-(1-piperidil)etil sulfuro. La publicación PCT WO 94/01404 desvela ciertas acil-piperidinas tales como 1-(1-oxopentil-5-feniltio)-4-(2-hidroxi-1-metil)etil)piperidina. La Patente de Estados Unidos N° 5.102.915 desvela ciertos derivados de ciclopropiloxi-escualeno.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en combinación con compuestos naturales que actúan reduciendo los niveles de colesterol LDL en plasma o elevando los niveles de HDL en plasma mediante una ruta distinta de los inhibidores de CETP. Estos compuestos naturales se denominan comúnmente nutracéuticos e incluyen, por ejemplo, extracto de ajo y niacina. La niacina es un agente secundario particularmente atractivo para combinación con un inhibidor de CETP ya que también eleva los niveles de colesterol HDL. Además, la niacina reduce el colesterol LDL y los triglicéridos. Por lo tanto, una combinación de niacina y un inhibidor de CETP no sólo proporcionaría la posibilidad de aumentar la eficacia de elevación de HDL, también produciría un cambio muy favorable en el perfil de riesgo cardiovascular global al reducir el colesterol LDL y los triglicéridos. La niacina está disponible en el mercado en diversas formas de dosificación. La niacina de liberación inmediata puede adquirirse sin receta en farmacias o en tiendas naturistas. Está disponible una forma de liberación lenta de niacina y se conoce como Niaspan. La niacina también puede combinarse con otros agentes terapéuticos tales como iovastatina, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Esta terapia de combinación con iovastatina se conoce como ADVICOR™ (Kos Pharmaceuticals Inc.). En ensayos clínicos a largo plazo, se ha mostrado que la niacina como monoterapia o en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa reduce acontecimientos cardiovasculares, muertes cardiovasculares y mortalidad de cualquier causa.

Como componente adicional en el aspecto de combinación de la presente invención puede usarse cualquier inhibidor de la absorción de colesterol. La expresión inhibidor de la absorción de colesterol se refiere a la capacidad de un compuesto para impedir que el colesterol contenido dentro del lumen del intestino entre en las células intestinales y/o pase desde el interior de las células intestinales al sistema linfático y/o al interior del torrente sanguíneo. Dicha actividad de inhibición de la absorción de colesterol se determina fácilmente por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, J. Lipid Res., 34: 377-395 (1993)). Los expertos en la materia conocen inhibidores de la absorción de colesterol y se describen, por ejemplo, en el documento PCT WO 94/00480. Un ejemplo de un inhibidor de la absorción de colesterol aprobado recientemente es ZETIAT™ (ezetimibe) (Schering-Plough/Merck).

En el aspecto de terapia de combinación de la presente invención puede usarse cualquier inhibidor de ACAT. La expresión inhibidor de ACAT se refiere a compuestos que inhiben la esterificación intracelular del colesterol de la dieta por la enzima acil CoA colesterol aciltransferasa. Dicha inhibición puede determinarse fácilmente por un experto en la materia de acuerdo con ensayos convencionales, tales como el procedimiento de Heider y col. descrito en J. Lipid Research, 24: 1127 (1983). Los expertos en la materia conocen una diversidad de estos compuestos, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 5.510.379 desvela ciertos carboxisulfonatos, mientras que los documentos WO 96/26948 y WO 96/10559 desvelan derivados de urea que tienen actividad inhibidora de ACAT. Los ejemplos de inhibidores de ACAT incluyen compuestos tales como Avasimibe (Pfizer), CS-505 (Sankyo) y Eflucimibe (Eli Lilly y Pierre Fabre).

En el aspecto de terapia de combinación de la presente invención puede usarse un inhibidor de lipasa. Un inhibidor de lipasa es un compuesto que inhibe la escisión metabólica de los triglicéridos de la dieta o los fosfolípidos del plasma en ácidos grasos libres y los correspondientes glicéridos (por ejemplo EL, HL, etc.). En condiciones fisiológicas normales, la lipólisis se produce a través de un proceso de dos etapas que implica la acilación de un resto de serina activado de la enzima lipasa. Esto conduce a la producción de un intermedio hemiacetal de ácido graso-lipasa, que después se escinde para liberar un diglicérido. Después de una desacilación adicional, el intermedio de lipasa-ácido graso se escinde, dando como resultado la lipasa libre, un glicérido y ácido graso. En el intestino, los ácidos grasos libres resultantes y los monoglicéridos se incorporan en micelas de ácido biliar-fosfolípido, que posteriormente se absorben a nivel del borde en cepillo del intestino delgado. Las micelas finalmente entran en la circulación periférica como quilomicrones. Esta actividad de inhibición de lipasa se determina fácilmente por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Meth. Enzymol., 286: 190-231). La lipasa pancreática media la escisión

metabólica de ácidos grasos a partir de triglicéridos en las posiciones de carbono 1 y 3. El sitio principal del metabolismo de las grasas ingeridas es el duodeno y el yeyuno proximal por la lipasa pancreática, que normalmente se secreta en un amplio exceso de las cantidades necesarias para la degradación de grasas en la parte superior del intestino delgado. Como la lipasa pancreática es la enzima principal necesaria para la absorción de los triglicéridos de la dieta, los inhibidores tienen utilidad en el tratamiento de la obesidad y otras afecciones relacionadas. Dicha actividad de inhibición de la lipasa pancreática se determina fácilmente por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Meth. Enzymol., 286: 190-231).

La lipasa gástrica es una lipasa inmunológicamente distinta que es responsable de aproximadamente el 10-40% de la digestión de las grasas de la dieta. La lipasa gástrica se secreta en respuesta a la estimulación mecánica, ingestión de alimentos, la presencia de una comida grasa o por agentes del simpático. La lipólisis gástrica de las grasas ingeridas tiene una importancia fisiológica en la provisión de los ácidos grasos necesarios para inducir la actividad de la lipasa pancreática en el intestino y también tiene importancia para la absorción de grasas en una diversidad de afecciones fisiológicas y patológicas asociadas con la insuficiencia pancreática. Véase, por ejemplo, C.K. Abrams y col., Gastroenterology, 92: 125 (1987). Dicha actividad de inhibición de la lipasa gástrica se determina fácilmente por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Meth. Enzymol., 286: 190-231).

El experto en la materia conoce una diversidad de inhibidores de la lipasa gástrica y/o pancreática. Son inhibidores de lipasa preferidos los inhibidores que se seleccionan entre el grupo que consiste en lipstatina, tetrahidrolipstatina (orlistat), valilactona, esterastina, ebelactona A y ebelactona B. Se prefiere especialmente el compuesto tetrahidrolipstatina. En la Patente de Estados Unidos N° 4.405.644 se desvelan el inhibidor de lipasa, N-3-trifluorometilfenil-N'-3-cloro-4'-trifluorometilfenilurea, y los diversos derivados de urea relacionados con el mismo. En las Patentes de Estados Unidos N° 4.189.438 y 4.242.453 se desvela el inhibidor de lipasa esteracina. El inhibidor de lipasa ciclo-O,O'-[(1,6-hexanodiol)-bis(iminocarbonil)]dioxima, y las diversas bis(iminocarbonil)dioximas relacionadas con la misma pueden prepararse como se describe en Petersen y col., Liebigs Annalen, 562: 205-229 (1949).

En el presente documento se describe más adelante una diversidad de inhibidores de lipasa pancreática. En la Patente de Estados Unidos N° 4.598.089 se desvelan los inhibidores de lipasa pancreática lipstatina, lactona del ácido (2S, 3S, 5S, 7Z, 10Z)-5-[(S)-2-formamido-4-metil-valeriloxi]-2-hexil-3-hidroxi-7,10-hexadecanoico y tetrahidrolipstatina (orlistat), lactona del ácido (2S, 3S, 5S)-5-[(S)-2-formamido-4-metil-valeriloxi]-2-hexil-3-hidroxi-hexadecanoico 1,3, y los derivados de N-formil-leucina sustituidos de diversas formas y estereoisómeros de los mismos. Por ejemplo, la tetrahidrolipstatina se prepara como se describe, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos N° 5.274.143; 5.420.305; 5.540.917; y 5.643.874. En la Patente de Estados Unidos N° 4.452.813 se desvelan el inhibidor de la lipasa pancreática, FL-386, 1-[4-(2-metilpropil)ciclohexil]-2-[(fenilsulfonil)oxi]jetanona, y los derivados de sulfonato sustituidos de diversas formas relacionados con la misma. En las Patentes de Estados Unidos N° 5.512.565; 5.391.571 y 5.602.151 se desvelan el inhibidor de la lipasa pancreática, WAY-121898, 4-fenoxifenil-4-metilpiperidin-1-il-carboxilato, y los diversos ésteres de carbamato y sales farmacéuticamente aceptables relacionadas con el mismo. En Kitahara, y col., J. Antibiotics, 40(11): 1647-1650 (1987) se desvelan el inhibidor de la lipasa pancreática, valilactona, y un proceso para la preparación del mismo mediante el cultivo microbiano de la cepa de *Actinomyces* MG147-CF2. En Umezawa y col., J. Antibiotics, 33: 1594-1596 (1980) se desvelan inhibidores de la lipasa pancreática ebelactona A y ebelactona B, y un procedimiento para la preparación de los mismos mediante el cultivo microbiano de la cepa de *Actinomyces* MG7-G1. En la Patente Japonesa Kokai 08-143457, publicada el 4 de junio de 1996 se desvela el uso de ebelactonas A y B en la supresión de la formación de monoglicéridos.

Otros compuestos que se comercializan para hiperlipidemia, incluyendo la hipercolesterolemia, y que están destinados a ayudar a prevenir o tratar la aterosclerosis incluyen secuestrantes de ácidos biliares tales como Welchol®, Colestid®, LoCholest® y Questran® y derivados de ácido fibrico, tales como Atromid®, Lopid® y Tricot®.

La diabetes puede tratarse mediante la administración a un paciente que tiene diabetes (especialmente de tipo II), resistencia a la insulina, alteración de la tolerancia a la glucosa, síndrome metabólico o similar, o cualquiera de las complicaciones diabéticas tales como neuropatía, nefropatía, retinopatía o cataratas, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención en combinación con otros agentes (por ejemplo, insulina) que pueden usarse para tratar diabetes. Esto incluye las clases de agentes antidiabéticos (y agentes específicos) descritos en el presente documento.

Como segundo agente en combinación con un compuesto en la presente invención puede usarse cualquier inhibidor de la glucógeno fosforilasa. La expresión inhibidor de la glucógeno fosforilasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de glucógeno en glucosa-1-fosfato que se cataliza por la enzima glucógeno fosforilasa. Dicha actividad de inhibición de la glucógeno fosforilasa se determina fácilmente por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, J. Med Chem., 41:2934-2938 (1998)). Los expertos en la materia conocen una diversidad de inhibidores de la glucógeno fosforilasa incluyendo los descritos en los documentos WO 96/39384 y WO 96/39385.

En combinación con un compuesto de la presente invención puede usarse cualquier inhibidor de la aldosa reductasa. La expresión inhibidor de la aldosa reductasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de glucosa en

sorbitol, que se cataliza por la enzima aldosa reductasa. La inhibición de la aldosa reductasa se determina fácilmente por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, J. Malone, "Red Cell Sorbitol, an Indicator of Diabetic Control", Diabetes, 29:861-864 (1980)). Los expertos en la materia conocen una diversidad de inhibidores de la aldosa reductasa, tales como los descritos en la Patente de Estados Unidos N° 6.579.879, que incluye

5 6-(5-cloro-3-metilbenzofuran-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona.

En combinación con un compuesto de la presente invención puede usarse cualquier inhibidor de la sorbitol deshidrogenasa. La expresión inhibidor de la sorbitol deshidrogenasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de sorbitol en fructosa que se cataliza por la enzima sorbitol deshidrogenasa. Dicha actividad inhibidora de la sorbitol deshidrogenasa se determina fácilmente por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos

10 convencionales (por ejemplo, Analyt. Biochem., 280:329-331 (2000)). Se conoce una diversidad de inhibidores de la sorbitol deshidrogenasa, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N° 5.728.704 y 5.866.578 desvelan compuestos y un procedimiento para tratar o prevenir complicaciones diabéticas mediante la inhibición de la enzima sorbitol deshidrogenasa.

En combinación con un compuesto de la presente invención puede usarse cualquier inhibidor de glucosidasa. Un inhibidor de glucosidasa inhibe la hidrólisis enzimática de carbohidratos complejos por glucósido hidrolasas, por ejemplo amilasa o maltasa, en azúcares sencillos biodisponibles, por ejemplo, glucosa. La rápida acción metabólica de las glucosidasas, particularmente después de la captación de altos niveles de carbohidratos, da como resultado un estado de hiperglucemia alimentaria que, en sujetos obesos o diabéticos, conduce a un aumento de la secreción de

15 insulina, un aumento de la síntesis de grasa y una reducción en la degradación de grasa. Después de dichas hiperglucemias, con frecuencia se produce hipoglucemia, debido a los niveles aumentados de insulina presentes. Además, se sabe que el quimo que queda en el estómago promueve la producción de jugo gástrico, que inicia o favorece el desarrollo de gastritis o úlceras duodenales. Por consiguiente, se sabe que los inhibidores de la glucosidasa tienen utilidad en la aceleración del paso de los carbohidratos a través del estómago y en la inhibición de la absorción de glucosa desde el intestino. Además, por consiguiente, se reduce o se retrasa la conversión de

20 carbohidratos en lípidos del tejido graso y la posterior incorporación de grasa alimentaria en depósitos de tejido graso, con el efecto beneficioso concomitante de reducir o prevenir las anomalías perjudiciales resultantes de esto. Dicha actividad de inhibición de glucosidasa se determina fácilmente por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Biochemistry, 8:4214 (1969)). Un inhibidor de glucosidasa preferido en general incluye un inhibidor de amilasa. Un inhibidor de amilasa es un inhibidor de glucosidasa que inhibe la degradación enzimática del almidón o glucógeno en maltosa. Dicha actividad de inhibición de amilasa se determina fácilmente por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Meth. Enzymol., 1:149 (1955)). La inhibición de dicha degradación enzimática es beneficiosa para reducir cantidades de azúcares biodisponibles, incluyendo glucosa y maltosa, y las afecciones perjudiciales concomitantes resultantes de ello.

Un experto en la materia conoce una diversidad de inhibidores de glucosidasa y a continuación se proporcionan

35 ejemplos. Son inhibidores de glucosidasa preferidos los inhibidores que se seleccionan del grupo que consiste en acarbosa, adiposina, voglibosa, miglitol, emiglitato, camiglibosa, tendamistato, trestatina, pradimicina-Q y salbostatina. El inhibidor de glucosidasa, acarbosa, y los diversos derivados de aminoazúcar relacionados con el mismo se desvelan en las Patentes de Estados Unidos N° 4.062.950 y 4.174.439, respectivamente. El inhibidor de glucosidasa, adiposina, se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.254.256. El inhibidor de glucosidasa, voglibosa,

40 3,4-didesoxi-4-[[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]amino]-2-C-(hidroximetil)-D-epi-inositol y los diversos pseudo-aminoazúcares N sustituidos relacionados con el mismo, se desvelan en la Patente de Estados Unidos N° 4.701.559. El inhibidor de glucosidasa, miglitol, (2R,3R,4R,5S)-1-(2-hidroxietil)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidinatriol y las diversas 3,4,5-trihidroxipiperidinas relacionadas con el mismo, se desvelan en la Patente de Estados Unidos N° 4.639.436. El inhibidor de glucosidasa, emiglitato,

45 p-[2-[(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)piperidino]ethoxi]-benzoato de etilo, los diversos derivados relacionados con el mismo y sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables del mismo, se desvelan en la Patentes de Estados Unidos N° 5.192.772. El inhibidor de glucosidasa, MDL-25637, 2,6-didesoxi-7-O-β-D-glucopiranosil-2,6-imino-D-glicero-L-glucoheptitol, los diversos homodisacáridos relacionados con el mismo y las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los mismos, se desvelan en la Patente de Estados Unidos N° 4.634.765. El inhibidor de glucosidasa, camiglibosa, metil

50 6-desoxi-6-[(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)piperidino]-α-D-glucopiranosido sesquihidrato, los derivados de desoxi-nojirimicina relacionados con el mismo, las diversas sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y procedimientos sintéticos para su preparación, se desvelan en las Patentes de Estados Unidos N° 5.157.116 y 5.504.078. El inhibidor de glucosidasa, salbostatina y los diversos pseudosacáridos relacionados con el mismo, se desvelan en la Patente de Estados Unidos N° 5.091.524.

Un experto en la materia conoce una diversidad de inhibidores de amilasa. El inhibidor de amilasa, tendamistat y los diversos péptidos cíclicos relacionados con el mismo, se desvelan en la Patente de Estados Unidos N° 4.451.455. El inhibidor de amilasa AI-3688 y los diversos polipéptidos cíclicos relacionados con el mismo se desvelan en la Patente de Estados Unidos N° 4.623.714. El inhibidor de amilasa, trestatina, que consiste en una mezcla de trestatina A,

60 trestatina B y trestatina C y los diversos aminoazúcares que contienen trehalosa relacionados con el mismo se desvelan en la Patente de Estados Unidos N° 4.273.765.

Otros compuestos antidiabéticos que pueden usarse como segundo agente en combinación con un compuesto de la

presente invención incluyen, por ejemplo, los siguientes: biguanidas (por ejemplo, metformina), secretagogos de insulina (por ejemplo, sulfonilureas y glinidas), glitazonas, agonistas de PPAR γ no glitazona, agonistas de PPAR β , inhibidores de DPP-IV, inhibidores de PDE5, inhibidores de GSK-3, antagonistas de glucagón, inhibidores de f-1,6-Bpasa (Metabasis/Sankyo), análogos de GLP-1 (AC 2993, también conocido como exendina-4), insulina y miméticos de insulina (productos naturales de Merck). Otros ejemplos incluirían inhibidores de PKC- β y agentes de ruptura de AGE.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con agentes antiobesidad. Como segundo agente en dichas combinaciones puede usarse cualquier agente antiobesidad, y en el presente documento se proporcionan ejemplos. Dicha actividad antiobesidad se determina fácilmente por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos convencionales conocidos en la técnica.

Los agentes antiobesidad adecuados incluyen fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, fentermina, agonistas de receptores β_3 adrenérgicos, inhibidores de la secreción de apolipoproteína B/proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (apo-B/MTP), agonistas de MCR-4, agonistas de colecistocinina-A (CCK-A), inhibidores de la recaptación de monoamina (por ejemplo, sibutramina), agentes simpatomiméticos, agentes serotoninérgicos, antagonistas del receptor de cannabinoides (CB-1) (por ejemplo, rimonabant descrito en la Patente de Estados Unidos. N° 5.624.941 (SR-141.716A), compuestos de purina tales como los descritos en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 2004/0092520; compuestos de pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina, tales como los descritos en la Solicitud de Patente No Provisional de Estados Unidos N° 10/763.105; y compuestos de imidazolilo y pirazolilo bicíclicos, tales como los descritos en la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos 60/518.280, agonistas de dopamina (por ejemplo, bromocriptina), análogos del receptor de hormona estimuladora de melanocitos, agonistas de 5HT $2c$, antagonistas de hormona de concentración de melanina, leptina (la proteína OB), análogos de leptina, agonistas del receptor de leptina, antagonistas de galanina, inhibidores de lipasa (por ejemplo, tetrahidrolipstatina, es decir, orlistat), agonistas de bombesina, agentes anoréxicos (por ejemplo, un agonista de bombesina), antagonistas del neuropéptido Y, tiroxina, agentes tiromiméticos, deshidroepiandrosteronas o análogos de las mismas, agonistas o antagonistas del receptor de glucocorticoides, antagonistas del receptor de orexina, antagonistas de la proteína de unión a urocortina, agonistas del receptor del péptido 1 similar a glucagón, factores neurotróficos ciliares (por ejemplo, AxokineTM), proteínas relacionadas con agouti humana (AGRP), antagonistas del receptor de grelina, antagonistas o agonistas inversos del receptor de histamina 3, agonistas del receptor de neuromedina U y similares. El Rimonabant (SR-141.716^a, también conocido con el nombre comercial AcompliaTM disponible en Sanofi-Aventis) puede prepararse como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 5.624.941. Otros antagonistas de CB-1 adecuados incluyen los descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 5.747.524, 6.432.984 y 6.518.264; Publicaciones de Patentes de Estados Unidos N° US2004/0092520, US2004/0157839, US2004/0214855 y US2004/0214838; Solicitud de Patente de Estados Unidos con el N° de Serie 10/971.599; y Publicaciones de Patentes PCT N° WO 02/076949, WO 03/1075660, WO 04/048317, WO 04/013120 y WO 04/012671.

Los inhibidores de la secreción de apolipoproteína-B/proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (apo-B/MTP) preferidos para su uso como agentes antiobesidad son inhibidores de MTP selectivos del sistema digestivo, tales como dirlotapida descrita en la Patente de Estados Unidos N° 6.720.351; 4-(4-(4-(2-((4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)-2-(4-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)piperazin-1-il)fenil)-2-sec-butil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona (R103757) descrita en las Patentes de Estados Unidos N° 5.521.186 y 5.929.075; e implitapida (BAY 13-9952) descrita en la Patente de Estados Unidos N° 6.265.431. Como se usa en el presente documento, la expresión "selectivo del sistema digestivo" significa que el inhibidor de MTP tiene una mayor exposición a los tejidos gastrointestinales frente a la exposición sistémica.

Como segundo agente en combinación con un compuesto de la presente invención puede usarse cualquier tiromimético. Dicha actividad tiromimética se determina fácilmente por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Atherosclerosis, 126:53-63 (1996)). Los expertos en la materia conocen una diversidad de agentes tiromiméticos, por ejemplo, los desvelados en las Patentes de Estados Unidos N° 4.766.121; 4.826.876; 4.910.305; 5.061.798; 5.284.971; 5.401.772; 5.654.468 y 5.569.674. Otros agentes antiobesidad incluyen sibutramina, que puede prepararse como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 4.929.629 y bromocriptina que puede prepararse como se describe en las Patentes de Estados Unidos N° 3.752.814 y 3.752.888.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en combinación con otros agentes antihipertensivos. Como segundo agente en dichas combinaciones puede usarse cualquier agente antihipertensivo y en el presente documento se proporcionan ejemplos. Dicha actividad antihipertensiva se determina fácilmente por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, mediciones de la presión sanguínea).

Los ejemplos de productos actualmente en el mercado que contienen agentes antihipertensivos incluyen bloqueantes de los canales de calcio, tales como Cardizem®, Adalat®, Calan®, Cardene®, Corvera®, Dilacor®, DynaCirc®, Procardia XL®, Sular®, Tiazac®, Vasacor®, Verelan®, Isoptin®, Nimotop®, Norvasc® y Plendile; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), tales como Accupril®, Altace®, Captopril®, Lotensin®, Mavik®, Monopril®, Prinivil®, Univasco®, Vasotec® y Zestril®.

En la Patente de Estados Unidos N° 4.572.909 se desvelan amlodipina y compuestos de dihidropiridina relacionados, como potentes agentes anti-isquémicos y antihipertensivos. La Patente de Estados Unidos N° 4.879.303 desvela sal

bencenosulfonato de amlodipina (también denominada besilato de amlodipina). La amlodipina y el besilato de amlodipina son bloqueantes de los canales de calcio potentes y de larga duración. Como tales, la amlodipina, el besilato de amlodipina, el maleato de amlodipina y otras sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de amlodipina tienen utilidad como agentes antihipertensivos y como agentes anti-isquémicos. El besilato de amlodipina actualmente se vende como Norvasc®.

Los bloqueantes de los canales de calcio que están dentro del alcance de la presente invención incluyen, pero sin limitación: bepridil, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.962.238 o en la reexpedición de Estados Unidos N° 30.577 N°; clentiazem, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.567.175; diltiazem, fendilina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.262.977; gallopamil, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.261.859; mibefradil, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.808.605; prenilamina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.152.173; semotiadil, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.786.635; terodilina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.371.014; verapamil, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.261.859; aranipina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.572.909; barnidipina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.220.649; benidipina, que puede prepararse como se desvela en la Publicación de la Solicitud de Patente Europea N° 106.275; cilnidipina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.672.068; efonidipina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.885.284; elgodipina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.952.592; felodipina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.264.611; isradipina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.466.972; lacidipina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.801.599; lercanidipina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.705.797; manidipina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.892.875; nicardipina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.985.758; nifedipina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.485.847; nilvadipina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.338.322; nimodipina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.799.934; nisoldipina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.154.839; nitrendipina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.799.934; cinarizina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 2.882.271; flunarizina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.773.939; lidoflazina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.267.104; lomerizina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.663.325; benciclano, que puede prepararse como se desvela en la Patente húngara N° 151.865; etafenona, que puede prepararse como se desvela en la Patente alemana N° 1.265.758; y perhexilina, que puede prepararse como se desvela en la Patente británica N° 1.025.578.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (inhibidores de ACE) que están dentro del alcance de la presente invención incluyen, pero sin limitación: alacepril, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.248.883; benazepril, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.410.520; captopril, que puede prepararse como se desvela en las Patentes de Estados Unidos N° 4.046.889 y 4.105.776; ceronapril, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.462.790; delapril, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.385.051; enalapril, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.374.829; fosinopril, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.337.201; imadapril, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.508.727; lisinopril, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.555.502; moveltopril, que puede prepararse como se desvela en la Patente belga N° 893.553; perindopril, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.508.729; quinapril, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.344.949; ramipril, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.587.258; espirapril, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.470.972; temocapril, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.699.905; y trandolapril, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.933.361.

Los antagonistas del receptor de angiotensina-II (antagonistas de A-II) que están dentro del alcance de la presente invención incluyen, pero sin limitación: candesartán, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 5.196.444; eprosartán, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 5.185.351; irbesartán, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 5.270.317; losartán, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 5.138.069; y valsartán, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 5.399.578.

Los bloqueantes de receptores beta-adrenérgicos (bloqueantes beta o β) que están dentro del alcance de la presente invención incluyen, pero sin limitación: acebutolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.857.952; alprenolol, que puede prepararse como se desvela en la Solicitud de Patente de los Países Bajos N° 6.605.692; amosulalol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.217.305; arotinolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.932.400; atenolol, que puede

prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.663.607 o 3.836.671; befunolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.853.923; betaxolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.252.984; bevantolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.857.981; bisoprolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.171.370; bopindolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.340.541; bucumolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.663.570; bufetolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.723.476; bufuralol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.929.836; bunitrolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.940.489 y 3.961.071; buprandolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.309.406; clorhidrato de butiridina, que puede prepararse como se desvela en la Patente Francesa N° 1.390.056; butofilolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.252.825; carazolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente Alemana N° 2.240.599; carteolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.910.924; carvedilol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.503.067; celiprolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.034.009; cetamolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.059.622; cloranolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente alemana N° 2.213.044; dilevalol, que puede prepararse como se desvela en Clifton y col., J. Med Chem., 25:670 (1982); epanolol, que puede prepararse como se desvela en la Publicación de la Solicitud de Patente Europea N° 41.491; indenolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.045.482; labetalol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.012.444; levobunolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.463.176; mepindolol, que puede prepararse como se desvela en Seeman y col., Heir. Chim. Acta, 54:241 (1971); metipranolol, que puede prepararse como se desvela en la solicitud de Patente checoslovaca N° 128.471; metoprolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.873.600; moprolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.501.7691; nadolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.935.267; nadoxolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.819.702; nebivalol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.654.362; nipradilol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.394.382; oxprenolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente británica N° 1.077.603; perbutolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.551.493; pindolol, que puede prepararse como se desvela en las Patentes suizas N° 469.002 y 472.404; practolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.408.387; pronetalol, que puede prepararse como se desvela en la Patente británica N° 909.357; propranolol, que puede prepararse como se desvela en las Patentes de Estados Unidos N° 3.337.628 y 3.520.919; sotalol, que puede prepararse como se desvela en Uloth y col., J. Med Chem., 9:88 (1966); sufinalol, que puede prepararse como se desvela en la Patente alemana N° 2.728.641; talindolol, que puede prepararse como se desvela en las Patentes de Estados Unidos N° 3.935.259 y 4.038.313; tertatolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.960.891; tilisolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.129.565; timolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.655.663; toliprolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.432.545; y xibenolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.018.824.

Los bloqueantes de receptores alfa-adrenérgicos (bloqueantes alfa o α) que están dentro del alcance de la presente invención incluyen, pero sin limitación: amosulalol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.217.307; arotinolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.932.400; dapiprazolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.252.721; doxazosina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.188.390; fenspirida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.399.192; indoramina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.527.761; labetalol; naftopidil, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.997.666; nicergolina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.228.943; prazosina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.511.836; tamsulosina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.703.063; tolazolina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 2.161.938; trimazosina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.669.968; y yohimbina, que puede aislarse a partir de fuentes naturales de acuerdo con procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia.

Se entiende que el término "vasodilatador", cuando se usa en el presente documento, incluye vasodilatadores cerebrales, vasodilatadores coronarios y vasodilatadores periféricos. Los vasodilatadores cerebrales dentro del alcance de la presente invención incluyen, pero sin limitación: benciclanol; cinarizina; citicolina, que puede aislarse a partir de fuentes naturales como se desvela en Kennedy y col., J. Am. Chem. Soc., 77:250 (1955) o sintetizarse como se desvela en Kennedy, J. Biol. Chem., 222:185 (1956); cicandelato que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.663.597; ciclonicato, que puede prepararse como se desvela en la Patente alemana N° 1.910.481; dicloroacetato de diisopropilamina, que puede prepararse como se desvela en la Patente británica N° 862.248; eburnamonina, que puede prepararse como se desvela en Hermann y col., J. Am. Chem. Soc., 101:1540 (1979); fasudil, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.678.783; fenoxedil, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.818.021; flunarizina, que puede prepararse

como se desvela en la Patente de Estados Unidos Nº 3.773.939; ibudilast, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos Nº 3.850.941; ifenprodil, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos Nº 3.509.164; lomerizina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos Nº 4.663.325; nafronil, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos Nº 3.334.096; nicametato, que puede prepararse como se desvela en Blicke y col., J. Am. Chem. Soc. 64:1722 (1942); nicergolina, que puede prepararse como se ha desvelado anteriormente; nimodipina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos Nº 3.799.934; papaverina, que puede prepararse como se revisa en Goldberg, Chem Prod. Chem. News, 17, 371 (1954); pentifilina, que puede prepararse como se desvela en la Patente alemana Nº 860.217; tinofedrina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos Nº 3.563.997; vincamina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos Nº 3.770.724; vinpocetina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos Nº 4.035.750; y viquidil, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos Nº 2.500.444.

Los vasodilatadores coronarios dentro del alcance de la presente invención incluyen, pero sin limitación: amotrifeno, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos Nº 3.010.965; bendazol, que puede prepararse como se desvela en J. Chem Soc. 1958, 2426; hemisuccinato de benfurodil, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos Nº 3.355.463; benziodarona, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos Nº 3.012.042; cloracizina, que puede prepararse como se desvela en la Patente británica Nº 740.932; cromonar, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos Nº 3.282.938; clobenfuril, que puede prepararse como se desvela en la Patente británica Nº 1.160.925; clonitrato, que puede prepararse a partir de propanodiol de acuerdo con procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, véase Annalen, 1870, 155, 165; cloricromen, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos Nº 4.452.811; dilazep, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos Nº 3.532.685; dipiridamol, que puede prepararse como se desvela en la Patente británica Nº 807.826; droprenilamina, que puede prepararse como se desvela en la Patente alemana Nº 2.521.113; efloxato, que puede prepararse como se desvela en las Patentes británicas Nº 803.372 y 824.547; tetranitrato de eritritol, que puede prepararse por nitración de eritritol de acuerdo con procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia; etafenona, que puede prepararse como se desvela en la Patente alemana Nº 1.265.758; fendilina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos Nº 3.262.977; floredil, que puede prepararse como se desvela en la Patente alemana Nº 2.020.464; ganglefeno, que puede prepararse como se desvela en la Patente rusa Nº 115.905; hexestrol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos Nº 2.357.985; hexobendina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos Nº 3.267.103; tosilito de itramina, que puede prepararse como se desvela en la Patente sueca Nº 168.308; kelina, que puede prepararse como se desvela en Baxter y col., J. Chem. Soc., 1949, 30 S; lidoflazina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos Nº 3.267.104; hexanitrato de manitol, que puede prepararse por la nitración de manitol de acuerdo con procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia; medibazina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos Nº 3.119.826; nitroglicerina; tetranitrato de pentaeritritol, que puede prepararse por la nitración de pentaeritritol de acuerdo con procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia; pentritol, que puede prepararse como se desvela en la Patente alemana Nº 638.422-3; perhexilina, que puede prepararse como se ha desvelado anteriormente; pimefilina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos Nº 3.350.400; prenilamina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos Nº 3.152.173; propatil nitrato, que puede prepararse como se desvela en la Patente francesa Nº 1.103.113; trapidil, que puede prepararse como se desvela en la Patente alemana Nº 55.956; tricromil, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos Nº 2.769.015; trimetazidina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos Nº 3.262.852; trolnitrato fosfato, que puede prepararse por nitración de trietanolamina seguida de precipitación con ácido fosfórico de acuerdo con procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia; visnadina, que puede prepararse como se desvela en las Patentes de Estados Unidos Nº 2.816.118 y 2.980.699.

Los vasodilatadores periféricos dentro del alcance de la presente invención incluyen, pero sin limitación: nicotinato de aluminio, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos Nº 2.970.082; bametano, que puede prepararse como se desvela en Corrigan y col., J. Am. Chem. Soc., 67: 1894 (1945); benciclano, que puede prepararse como se ha desvelado anteriormente; betahistina, que puede prepararse como se desvela en Walter y col., J. Am. Chem. Soc., 63: 2771 (1941); bradicinina, que puede prepararse como se desvela en Hamburg y col., Arch. Biochem. Biophys., 76: 252 (1958); brovincamina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos Nº 4.146.643; bufeniado, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos Nº 3.542.870; buflomedil, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos Nº 3.895.030; butalamina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos Nº 3.338.899; cetiedil, que puede prepararse como se desvela en la Patente francesa Nº 1.460.571; ciclónico, que puede prepararse como se desvela en la Patente alemana Nº 1.910.481; cinepazida, que puede prepararse como se desvela en la Patente belga Nº 730,345; cinarizina, que puede prepararse como se ha desvelado anteriormente; ciclandelato, que puede prepararse como se ha desvelado anteriormente; dicloroacetato de diisopropilamina, que puede prepararse como se ha desvelado anteriormente; elodoisina, que puede prepararse como se desvela en la Patente británica Nº 984.810; fenoxedil, que puede prepararse como se ha desvelado anteriormente; flunarizina, que puede prepararse como se ha desvelado anteriormente; hepronico, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos Nº 3.384.642; ifenprodil, que puede prepararse como se ha desvelado anteriormente; iloprost, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos Nº 4.692.464; niacinato de inositol, que puede prepararse como se

desvela en Badgett y col., J. Am. Chem. Soc., 69: 2907(1947); isoxsuprina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.056.836; kalidina, que puede prepararse como se desvela en Biochem. Biophys. Res. Commun., 6: 210 (1961); calicreína, que puede prepararse como se desvela en la Patente alemana N° 1.102.973; moxisilita, que puede prepararse como se desvela en la Patente alemana N° 905.738; nafronil, que puede prepararse como se ha desvelado anteriormente; nicametato, que puede prepararse como se ha desvelado anteriormente; nicergolina, que puede prepararse como se ha desvelado anteriormente; nicofurana, que puede prepararse como se desvela en la Patente suiza N° 366.523; nilidrina, que puede prepararse como se desvela en las Patentes de Estados Unidos N° 2.661.372 y 2.661.373; pentifilina, que puede prepararse como se ha desvelado anteriormente; pentoxifilina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.422.107; piribedil, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.299.067; prostaglandina E₁, que puede prepararse como se desvela en Merck Index, Duodécima Edición, Budaveri, Ed., New Jersey, p. 1353 (1996); suloctidil, que puede prepararse como se desvela en la Patente alemana N° 2.334.404; tolazolina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 2.161.938; y niacinato de xantinol, que puede prepararse como se desvela en la Patente alemana N° 1.102.750.

Se entiende que el término "diurético", dentro del alcance de la presente invención, incluye derivados de benzotiadiazina diuréticos, organomercuriales diuréticos, purinas diuréticas, esteroides diuréticos, derivados de sulfonamida diuréticos, uracilos diuréticos y otros diuréticos tales como amanozina, que pueden prepararse como se desvela en la Patente austriaca N° 168.063; amilorida, que puede prepararse como se desvela en la Patente belga N° 639.386; arbutina, que puede prepararse como se desvela en Tschitschibabin, Annalen, 1930.479.303; clorazanil, que puede prepararse como se desvela en la Patente austriaca N° 168.063; ácido etacrínico, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.255.241; etozolina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.072.653; hidracarbazina, que puede prepararse como se desvela en la Patente Británica N° 856.409; isosorbida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.160.641; manitol; metochalcona, que puede prepararse como se desvela en Freudenberg y col., Ber., 90: 957 (1957); muzolimina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.018.890; perhexilina, que puede prepararse como se ha desvelado anteriormente; ticrinafeno, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.758.506; triamtereno, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.051.230; y urea.

Los derivados de benzotiadiazina diuréticos dentro del alcance de la presente invención incluyen, pero sin limitación: altiazida, que puede prepararse como se desvela en la Patente Británica N° 902.658; bendroflumetiazida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.265.573; benzotiazida, McManus y col., 136th Am. Soc. Meeting (Atlantic City, Septiembre de 1959), Resumen de documentos, pág. 130; bencilhidroclorotiazida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.108.097; butiazida, que puede prepararse como se desvela en las Patentes británicas N° 861.367 y 885.078; clorotiazida, que puede prepararse como se desvela en las Patentes de Estados Unidos N° 2.809.194 y 2.937.169; clortalidona, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.055.904; ciclopentiazida, que puede prepararse como se desvela en la Patente belga N° 587.225; ciclotiazida, que puede prepararse como se desvela en Whitehead y col., J. Org. Chem., 26: 2814 (1961); epitiazida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.009.911; etiazida, que puede prepararse como se desvela en la Patente británica N° 861.367; fenquizona, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.870.720; indapamida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.565.911; hidrociorotiazida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.164.588; hidroflumetiazida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.254.076; meticlotiazida, que puede prepararse como se desvela en Close y col., J. Am. Chem. Soc., 82: 1132 (1960); meticrano, que puede prepararse como se desvela en las Patentes francesas N° M2790 y 1.365.504; metolazona, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.360.518; paraflutizida, que puede prepararse como se desvela en la Patente belga N° 620.829; politiazida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.009.911; quinetazona, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 2.976.289; teclotiazida, que puede prepararse como se desvela en Close y col., J. Am. Chem. Soc., 82: 1132 (1960); y triclorometiazida, que puede prepararse como se desvela en deStevens y col., Experientia, 16: 113 (1960).

Los derivados de sulfonamida diuréticos dentro del alcance de la presente invención incluyen, pero sin limitación: acetazolamida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 2.980.679; ambusida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.188.329; azosemida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.665.002; bumetanida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.634.583; butazolamida, que puede prepararse como se desvela en la Patente británica N° 769.757; cloraminoenamida, que puede prepararse como se desvela en las Patentes de Estados Unidos N° 2.809.194, 2.965.655 y 2.965.656; clofenamida, que puede prepararse como se desvela en Olivier, Rec. Trav. Chim., 1918, 37, 307; clopamida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.459.756; clorexolona, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.183.243; disulfamida, que puede prepararse como se desvela en la Patente británica N° 851.287; etoxolamida, que puede prepararse como se desvela en la Patente británica N° 795.174; furosemida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.058.882; mefrusida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.356.692; metazolamida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos

Nº 2.783.241; piretanida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos Nº 4.010.273; torasemida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos Nº 4.018.929; tripamida, que puede prepararse como se desvela en la Patente Japonesa Nº 73 05.585; y xipamida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos Nº 3.567.777.

5 La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica, caracterizada por baja masa ósea y deterioro del tejido óseo, con un aumento consiguiente de la fragilidad ósea y susceptibilidad a la fractura. En los Estados Unidos, la afección afecta a más de 25 millones de personas y produce más de 1,3 millones de fracturas cada año, incluyendo 500.000 de columna vertebral, 250.000 de cadera y 240.000 fracturas de muñeca al año. Las fracturas de cadera son la consecuencia más grave de la osteoporosis, muriendo del 5 al 20% de los pacientes dentro de un intervalo de un año, y quedando incapacitado más del 50% de los supervivientes. Los ancianos tienen el mayor riesgo de osteoporosis y, por lo tanto, es previsible que el problema aumente significativamente con el envejecimiento de la población. Se prevé que la incidencia mundial de fracturas aumente tres veces durante los próximos 60 años, y un estudio ha estimado que habrá 4,5 millones de fracturas de cadera en todo el mundo en 2050. Las mujeres tienen mayor riesgo de osteoporosis que los hombres. Las mujeres experimentan una rápida aceleración de pérdida ósea durante los cinco años siguientes a la menopausia. Otros factores que aumentan el riesgo incluyen el hábito de fumar, el abuso de alcohol, un estilo de vida sedentario y una baja ingesta de calcio.

Los expertos en la materia reconocerán que junto con los compuestos de la presente invención pueden usarse agentes contra la resorción (por ejemplo progestinas, polifosfonatos, bisfosfonatos, agonistas/antagonistas de estrógenos, estrógenos, combinaciones de estrógenos/progestina, Premarin[®], estrona, estriol o 17 α - o 17 β -etinil estradiol).

En fuentes comerciales están disponibles ejemplos de progestinas e incluyen: algestona acetofenida, altrenogest, acetato de amadinona, acetato de anagestrona, acetato de clormadinona, cingestol, acetato de clogestona, acetato de clomegestona, acetato de delmadinona, desogestrel, dimetisterona, didrogesterona, etinerona, diacetato de etinodiol, etonogestrel, acetato de flurogestona, gestaclona, gestodeno, caproato de gestonorona, gestrinona, haloprogesteron, caproato de hidroxiprogesteron, levonorgestrel, linestrenol, medrogestona, acetato de medroxiprogesteron, acetato de melengestrol, diacetato de metinodiol, noretindrona, acetato de noretindrona, noretinodrel, norgestimato, norgestomet, norgestrel, fenpropionato de oxogestona, progesterona, acetato de quingestanol, quingestrona y tigestol. Son progestinas preferidas medroxiprogestrona, noretindrona y noretinedrel.

Los ejemplos de polifosfonatos inhibidores de la resorción ósea incluyen polifosfenatos del tipo desvelado en la Patente de Estados Unidos Nº 3.683.080. Son polifosfonatos preferidos difosfonatos geminales (también denominados bis-fosfonatos). El tiludronato disódico es un polifosfonato especialmente preferido. El ácido ibandronico es un polifosfonato especialmente preferido. El alendronato y resindronato son polifosfonatos especialmente preferidos. El ácido zoledrónico es un polifosfonato especialmente preferido. Otros polifosfonatos preferidos son el ácido 6-amino-1-hidroxi-hexilideno-bisfosfónico y el ácido 1-hidroxi-3(metilpentilamino)-propilideno-bisfosfónico. Los polifosfonatos pueden administrarse en forma del ácido, o de una sal de metal alcalino soluble o una sal de metal alcalinotérreo. De forma similar se incluyen ésteres hidrolizables de los polifosfonatos. Los ejemplos específicos incluyen ácido etano-1-hidroxi 1,1-difosfónico, ácido metano difosfónico, ácido pentano-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido metano dicloro difosfónico, ácido metano hidroxí difosfónico, ácido etano-1-amino-1,1-difosfónico, ácido etano-2-amino-1,1-difosfónico, ácido propano-3-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido propano-N,N-dimetil-3-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido propano-3,3-dimetil-3-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido fenil amino metano difosfónico, ácido N,N-dimetilamino metano difosfónico, ácido N-(2-hidroxietyl) amino metano difosfónico, ácido butano-4-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido pentano-5-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido hexano-6-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico y ésteres y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En particular, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con un agonista/antagonista de estrógenos de mamífero. En el aspecto de combinación de la presente invención puede usarse cualquier agonista/antagonista de estrógenos. La expresión agonista/antagonista de estrógenos se refiere a compuestos que se unen al receptor de estrógenos, inhiben la renovación ósea y/o previenen la pérdida de hueso. En particular, los agonistas de estrógenos se definen en el presente documento como compuestos químicos capaces de unirse a sitios receptores de estrógenos en un tejido de mamífero, e imitar las acciones de los estrógenos en uno o más tejidos. Los antagonistas de estrógenos se definen en el presente documento como compuestos químicos capaces de unirse a los sitios receptores de estrógenos en el tejido de mamíferos, y bloquear las acciones de los estrógenos en uno o más tejidos. Dichas actividades se determinan fácilmente por los expertos en la materia de ensayos convencionales incluyendo ensayos de unión a receptores de estrógenos, procedimientos histomorfométricos y densitométricos óseos convencionales (Eriksen E.F. y col., Bone Histomorphometry, Raven Press, New York, pág. 1-74 (1994); Grier S.J. y col., "The Use of Dual-Energy X-Ray Absorptiometry In Animals", Inv. Radiol., 31(1): 50-62 (1996); Wahner H.W. y col., The Evaluation of Osteoporosis: Dual Energy X-Ray Absorptiometry in Clinical Practice., Martin Dunitz Ltd., Londres, pág. 1-296 (1994)). Más adelante se describe y menciona una diversidad de estos compuestos. Otro agonista/antagonista de estrógenos preferido es el ácido 3-(4-{1,2-difenil-but-1-enil}-fenil)-acrílico, que se desvela en Willson y col., Endocrinology, 138: 3901-3911 (1997). Otro agonista/antagonista de estrógenos preferido es tamoxifeno: (etanamina, 2-(-4-(1,2-difenil-1-butenil)fenoxi)-N,N-dimetil, (Z)-2-, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1)) y compuestos relacionados que se desvelan en la Patente de Estados Unidos Nº 4.536.516. Otro compuesto relacionado es 4-hidroxi tamoxifeno, que se desvela en la Patente de Estados Unidos Nº 4.623.660. Un agonista/antagonista de estrógenos

preferido es raloxifeno: (metadona, (6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b] tien-3-il)(4-(2-(1-piperidinil)etoxi)fenil)clorohidrato) que se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.418.068. Otro agonista/antagonista de estrógenos preferido es toremifeno: (etanamina, (2-(4-(4-cloro-1,2-difenil-1-butenil)fenoxi)-N,N-dimetil-, (Z)-, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1) que se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.996.225. Otro agonista/antagonista de estrógenos preferido es centcroman: 1-(2-((4-(metoxi-2,2, dimetil-3-fenil-croman-4-il)-fenoxi)-etil)-pirrolidina, que se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.822.287. También se prefiere el levormeloxifeno. [00174]. Otro agonista/antagonista de estrógenos preferido es idoxifeno: (E)-1-(2-(4-(1-(4-yodo-fenil)-2-fenil-but-1-enil)-fenoxi)-etil)-pirrolidinona, que se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.839.155. Otro agonista/antagonista de estrógenos preferido es 2-(4-metoxi-fenil)-3-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenoxi]-benzo[b]tiofen-6-ol que se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 5.488.058. Otro agonista/antagonista de estrógenos preferido es 6-(4-hidroxi-fenil)-5-(4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil)-naftalen-2-ol, que se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 5.484.795. Otro agonista/antagonista de estrógenos preferido es (4-(2-(2-aza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-etoxi)-fenil)-(6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-benzo[b]tiofen-3-il)-metanona que se desvela, junto con procedimientos de preparación, en la Publicación PCT N° WO 95/10513. Otros agonistas/antagonistas de estrógenos preferidos incluyen en los compuestos TSE-424 (Wyeth-Ayerst Laboratories) y arazoxifeno.

Otros agonistas/antagonistas de estrógenos preferidos incluyen compuestos como los descritos en la Patente de Estados Unidos N° 5.552.412. Los compuestos especialmente preferidos descritos en el presente documento son: *cis*-6-(4-fluoro-fenil)-5-(4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol; (-)-*cis*-6-fenil-5-(4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol (también conocido por lasofoxifeno); *cis*-6-fenil-5-(4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol; *cis*-1-(6'-pirrolidinoetoxi-3'-piridil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno; 1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4"-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina; *cis*-6-(4-hidroxifenil)-5-(4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol; y 1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

En la Patente de Estados Unidos N° 4.133.814, que desvela derivados de 2-fenil-3-aroil-benzotiofeno y 2-fenil-3-aroilbenzotiofeno-1-óxido, se describen otros agonistas/antagonistas de estrógenos.

Otros agentes anti-osteoporosis que pueden usarse como segundo agente en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen, por ejemplo, los siguientes: hormona paratiroidea (PTH) (un agente anabólico de hueso); secretagogos de hormona paratiroidea (PTH) (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 6.132.774), particularmente antagonistas de receptores de calcio; calcitonina; vitamina D y análogos de vitamina D.

En combinación con un compuesto de la presente invención puede usarse cualquier modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM). Un modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) es un compuesto que posee actividad androgénica y que ejerce efectos selectivos de tejidos. Los compuestos SARM pueden funcionar como agonistas, agonistas parciales, antagonistas parciales o antagonistas del receptor de andrógenos. Los ejemplos de SARM adecuados incluyen compuestos tales como acetato de ciproterona, clormadinona, flutamida, hidroxiflutamida, bicalutamida, nilutamida, espironolactona, derivados de 4-(trifluorometil)-2(1H)-pirrolidino [3,2-g] quinolina, derivados de 1,2-dihidropiridino [5,6-g]quinolina y derivados de piperidino[3,2-g]quinolinona.

La cipterona, también conocida como (1*b*,2*b*)-6-cloro-1,2-dihidro-17-hidroxi-3'H-ciclopropa[1,2]pregna-1,4,6-trieno-3,20-diona se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.234.093. La clormadinona, también conocida como 17-(acetiloxi)-6-cloropregna-4-, 6-dieno-3,20-diona, en su forma acetato, actúa como un anti-andrógeno y se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.485.852. La nilutamida, también conocida como 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-2,4-imidazolidinadiona y por el nombre comercial Nilandron[®], se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.097.578. La flutamida, también conocida como 2-metil-N-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]propanamida y el nombre comercial Eulexin[®] se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.847.988. La bicalutamida, también conocida como 4'-ciano-a',a'-trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-*m*-toluidida y el nombre comercial Casodex[®] se desvela en el documento EP-100172. Los enantiómeros de biclutamida se analizan por Tucker y col., J. Med. Chem., 31: 885-887 (1988). Se ha sugerido que la hidroxiflutamida, un antagonista del receptor de andrógenos conocido presente en la mayoría de los tejidos, funciona como un SARM por sus efectos sobre la producción de IL-6 por los osteoblastos como se desvela en Hofbauer y col., J. Bone Miner. Res., 14: 1330-1337 (1999). Se han desvelado SARM adicionales en la Patente de Estados Unidos N° 6.017.924; y en los documentos WO 01/16108, WO 01/16133, WO 01/16139, WO 02/00617, WO 02/16310, en la Publicación de la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° US 2002/0099096, en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° US 2003/0022868, y en los documentos WO 03/011302 y WO 03/011824.

Como segundo compuesto en el aspecto de terapia de combinación de la presente invención puede servir cualquier compuesto que tenga actividad como modulador de LXR. La expresión modulador de LXR se refiere a compuestos que modulan el receptor X hepático (LXR), que se ha identificado como un regulador del metabolismo del colesterol celular y del colesterol corporal total. Dicha actividad de modulación de LXR se determina fácilmente por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Patente de Estados Unidos N° 6.140.343). Los

expertos en la materia conocerán una diversidad de moduladores de LXR, por ejemplo, los desvelados en las Publicaciones de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2003/01814206, 2005/0080111 y 2005/0245515.

Las combinaciones pueden co-formularse o estar en forma de kits envasados para proporcionar dosificaciones apropiadas para la co-administración.

- 5 Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el Physicians' Desk Reference (PDR) o como se determina de otra manera por un experto en la materia.

Los siguientes Ejemplos ilustran adicionalmente la presente invención, pero por supuesto, no deben interpretarse de ninguna forma como limitantes de su alcance.

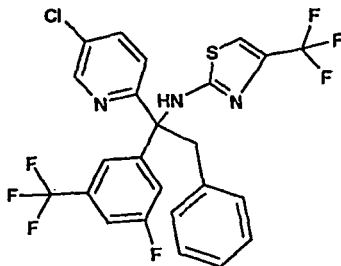
- 10 Las siguientes abreviaturas se usan en el presente documento:

- ee = exceso enantiomérico
 DMF = dimetilformamida
 EtOAc = acetato de etilo
 LDA = diisopropilamida de litio
 15 Base de Hunig = N,N-diisopropiletilamina
 Me = metilo
 TR = tiempo de retención
 TFA = ácido trifluoroacético
 THF = tetrahidrofurano
 20 TLC = cromatografía de capa fina
 TMS = trimetilsililo
 t-Bu = terc-butilo
 MeI = yoduro de metilo
 (BOC)₂O = dicarbonato de di-terc-butilo
 25 TEA = trietilamina
 n-BuLi = n-butillitio
 ta = temperatura ambiente
 CL = cromatografía líquida
 Ph = fenilo
 30 EtOH = etanol
 DCE = dicloroetano
 DMSO = dimetilsulfóxido
 TM = tamices moleculares
 EM(EN) = Espectrometría de masas (electronebulización)
 35 sat. = saturado
 AcOH = ácido acético
 MeOH = metanol
 Et₂O = éter dietílico
 Ac = acetilo
 40 h = horas
 Et = etilo
 EDCI = dicarbonil diimida soluble en agua, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
 TBAF = fluoruro de tetrabutilamonio
 DMA = dimetilacetamida
 45 DME = 1,2-dimetoxietano
 HRMS = espectrometría de masas de alta resolución
 TBME = MTBE = metil terc-butil éter (es decir, 2-metoxi-2-metil-propano)
 PyBroP = Hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio
 DEA = dietilamina
 50 IPA = isopropilamina
 TMSCl = cloruro de trimetilsililo
 TMSCN = cianuro de trimetilsililo
 EM = espectro de masas
 RMN = resonancia magnética nuclear
 55 TMSI = yoduro de trimetilsililo
 PPA = ácido polifosfórico
 LDA = diisopropilamina de litio
 UV = ultravioleta
 DCM = diclorometano
 60 DMAC = N,N-dimetilacetamida
 DAST = trifluoruro de dietilaminoazufre
 HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento

BnMgBr = bromuro de bencilmagnesio

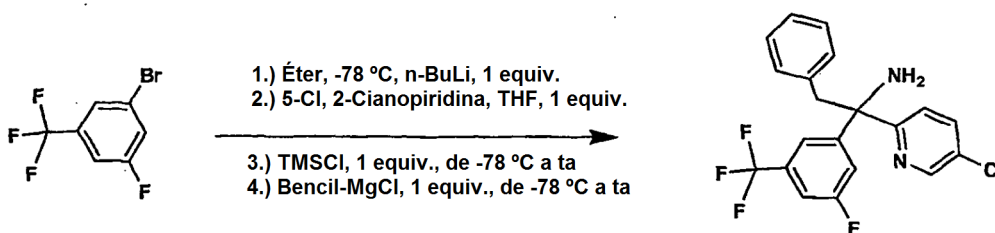
Se enumeran compuestos ilustrados específicamente de Fórmula Ia y Ib junto con su estructura, nombre, tiempo de retención de HPLC, masa molecular y el procedimiento empleado para fabricar dichos ejemplos, en el texto siguiente y en las tablas expuestas a continuación. La configuración absoluta de ejemplos quirales se determinó convirtiendo aminas intermedias en las amidas de Mosher y obteniendo un patrón de rayos-X de material cristalino como se describe en el ejemplo 12, Procedimiento 12. Los espectros RMN de los diastereómeros sencillos de sulfonilamida intermedia tuvieron desplazamientos de RMN de diagnóstico para los protones de piridilo que se usaron para asignar el centro quiral cuaternario en ausencia de ejemplos de amida de Mosher específicos. Se obtuvieron aminas intermedias enantioméricamente puras mediante separación de las mezclas racémicas usando SFC.

10 Ejemplo 1



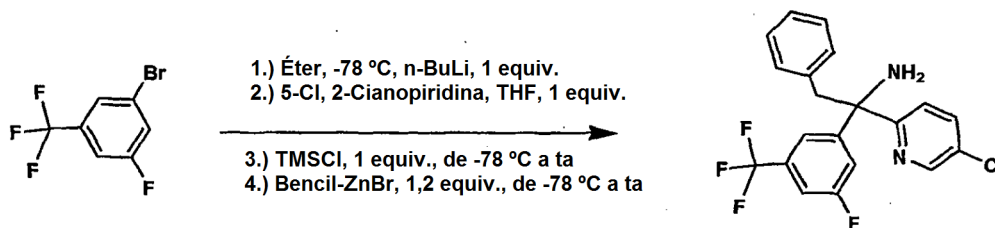
N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-4-(trifluorometil)tiazol-2-amina

Procedimiento 1



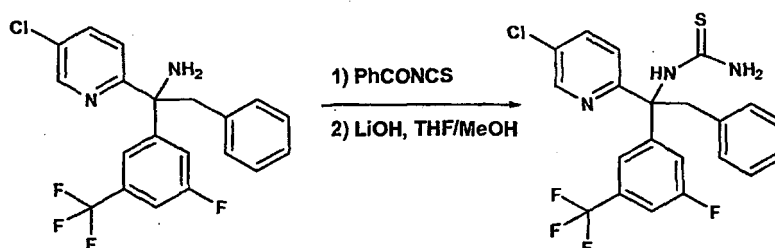
- 15 Un matraz seco de fondo redondo y 250 ml se equipó con una barra de agitación y se ajustó a un adaptador conectado a la línea de vacío. El matraz se secó al vacío y después se purgó varias veces con nitrógeno. En una corriente de nitrógeno, se añadió 1-bromo-3-fluoro-5-(trifluorometil)benceno (2,5 g, 10,3 mmoles) al matraz y se disolvió en éter anhidro (100 ml). El matraz se equipó con un septo que se concentró a una línea de nitrógeno mediante una aguja de precisión PrecisionGlide® de calibre 16,5. La solución en agitación se enfrió a -78 °C durante 10 minutos, n-BuLi (1,6 M en hexanos, 6,4 ml, 10,3 mmoles) y se añadió gota a gota. Después de 15 minutos, una solución de
- 20 5-cloro-2-cianopiridina (1,42 g, 10,3 mmoles) en THF anhidro (10 ml) se añadió de una jeringa. La reacción se agitó durante 2 horas a -78 °C y se añadió trimetilclorosilano (1,41 ml, 10,3 mmoles). El recipiente de reacción se retiró del baño de acetona/hielo seco y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 30 minutos, el recipiente de reacción se enfrió a -78 °C, se añadió cloruro de bencilmagnesio (2,0 M en THF, 5,15 ml, 10,3 mmoles) y la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se interrumpió con H₂O (10 ml). El producto en bruto se vertió en 200 ml de acetato de etilo en un embudo de decantación de 1000 ml. La solución de color pardo brillante se lavó con NH₄Cl acuoso saturado (3 x 100 ml), después con agua (2 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ISCO con hexanos al 95-75% en acetato de etilo para producir 994 mg de
- 30 1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletanamina (rendimiento del 24%). CL-EM (metanol) [M+1] = 394. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,58 (1 H, d, J = 2,75 Hz), 7,57 - 7,64 (2 H, m), 7,45 (2 H, d, J = 8,25 Hz), 7,09 - 7,24 (4 H, m), 6,81 (2 H, d, J = 6,60 Hz), 3,93 (1 H, d, J = 13,20 Hz), 3,46 (1 H, d, J = 13,20 Hz), 1,87 (2 H, s ancho).

Procedimiento de bromuro de bencilcinc alternativo:



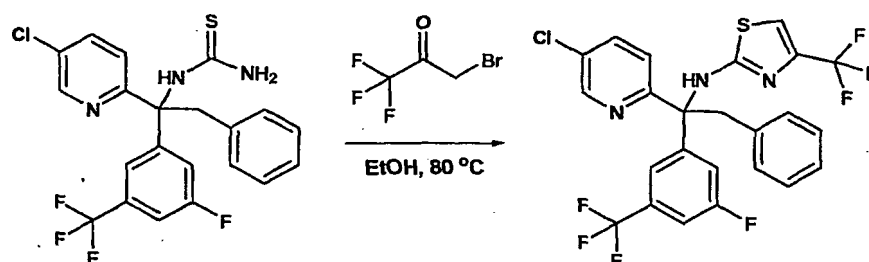
Un matraz seco de fondo redondo y 200 ml se equipó con una barra de agitación y se ajustó a un adaptador conectado a la línea de vacío. El matraz se secó al vacío y después se purgó varias veces con nitrógeno. En una corriente de nitrógeno, se añadió 1-bromo-3-fluoro-5-(trifluorometil)benceno (972 mg, 4 mmoles) la matraz y se disolvió en éter anhidro (75 ml). El matraz se equipó con un septo que se conectó a la línea de nitrógeno mediante una aguja de precisión PrecisionGlide® de calibre 16,5. La solución en agitación se enfrió a -78 °C durante 10 minutos y se añadió gota a gota n-BuLi (1,6 M en hexanos, 2,25 ml, 3,6 mmoles). Después de 15 minutos, una solución de 5-cloro-2-cianopiridina (552 mg, 4 mmoles) en THF anhidro (5 ml) se añadió de una jeringa. La reacción se agitó durante 2 horas a -78 °C y se añadió trimetilclorosilano (550 µl, 4 mmoles). El recipiente de reacción se retiró del baño de acetona/hielo seco y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 30 minutos, el recipiente de reacción se enfrió a -78 °C, se añadió cloruro de bencilcinc (0,5 M en THF, 9,6 ml, 4,8 mmoles) y la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se interrumpió con H₂O (10 ml). El producto en bruto se vertió en 200 ml de acetato de etilo en un embudo de decantación de 1000 ml. La solución de color pardo brillante se lavó con NH₄Cl acuoso saturado (3 x 100 ml), después con agua (2 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó en una columna SCX (10 g, carga alta, 0,65 mmol/g) para producir 890 mg de 1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletanamina (rendimiento del 56%). CL-EM (metanol) [M+1] = 394.

Procedimiento 2



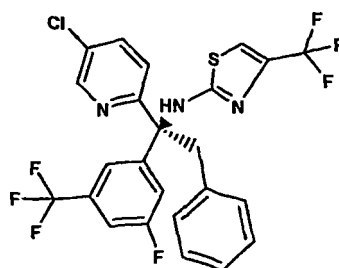
Se disolvió 1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletanamina (0,267 g, 0,678 mmol) en diclorometano anhidro (8,5 ml). Se añadió isotiocianato de benzoilo (109 ml, 0,813 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se concentró y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía ISCO (columna de 12 g) usando hexanos/EtOAc (0-30% durante 18 min) para dar 1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletanilcarbamotioilcarbamato de bencilo en forma de una espuma de color blanco (269 mg, rendimiento del 71%). CLEM: 4,2 min [M+1] 558,2 (gradiente de 4 min, MeOH/H₂O, TFA al 0,1%); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,64 (d, J = 13,18 Hz, 1 H), 5,14 (d, J = 13,18 Hz, 1 H), 6,73 (d, J = 6,59 Hz, 2 H), 7,04 - 7,14 (m, 4 H), 7,22 - 7,28 (m, 1 H), 7,32 (d, J = 9,67 Hz, 1 H), 7,48 - 7,56 (m, 3 H), 7,61 (t, J = 7,47 Hz, 1 H), 7,68 (dd, J = 8,57, 2,42 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 7,47 Hz, 2 H), 8,49 (d, J = 1,76 Hz, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 12,68 (s, 1 H).

A 1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletanilcarbamotioilcarbamato de bencilo (269 mg, 0,483 mmol) en metanol/THF (2 ml/ 2 ml) se le añadió LiOH (2 M, 483 ml, 0,966 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 40 minutos. Los disolventes se retiraron y el residuo se disolvió en EtOAc. La solución resultante se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ISCO (columna de 12 g) usando hexanos/EtOAc (0-50% durante 18 min) para dar 1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletaniltiurea en forma de una espuma de color amarillo pálido (169 mg, rendimiento del 78%). CLEM: 3,8 min [M+1] 454,2 (gradiente de 4 min, MeOH/H₂O, TFA al 0,1%); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,62 (s, 3 H), 6,71 (d, J = 7,34 Hz, 3 H), 7,11 (d, J = 8,56 Hz, 6 H), 7,32 (s, 2 H), 7,50 7,57 (m, 1 H), 7,69 (dd, J = 8,56, 2,20 Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H).



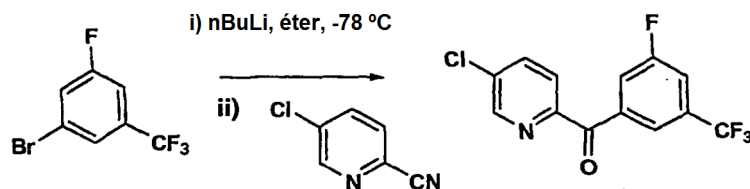
5 A 1-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)tiourea (15 mg, 0,033 mmol) en etanol (1 ml), en un vial de dos dracmas se añadió 3-bromo-1,1,1-trifluoropropan-2-ona (6,3 mg, 0,033 mmol). El vial se calentó en un agitador a 80 °C durante 2 horas. La reacción se concentró y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía ISCO sobre gel de sílice (columna de 4 g) usando hexanos/EtOAc (0-25% durante 20 min) para dar la N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-4-(trifluorometil)tiazol-2-amina en forma de una espuma de color blanco (11 mg, rendimiento del 61%). CLEM: 4,3 min [M+1] 456,1 (gradiente de 4 min, MeOH/H₂O, TFA al 0,1%); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,58 (d, J = 13,21 Hz, 1 H), 4,60 (d, J = 12,96 Hz, 1 H), 6,46 (d, J = 7,58 Hz, 2 H), 6,88 (s, 1 H), 7,05 (t, J = 7,46 Hz, 2 H), 7,10 - 7,15 (m, 2 H), 7,24 - 7,29 (m, 2 H), 7,35 (d, J = 9,78 Hz, 1 H), 7,64 - 7,71 (m, 2 H), 8,01 (s, 1 H), 8,31 (d, J = 2,20 Hz, 1 H).

Ejemplo 2



(S)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-4-(trifluorometil)tiazol-2-amina

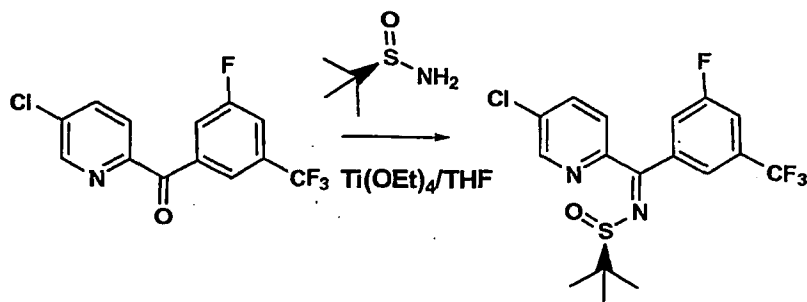
Procedimiento 3



15 A -78 °C en una atmósfera de Ar, un matraz seco de 3 bocas y 250 ml se cargó con 1-bromo-3-fluoro-5-(trifluorometil)benzene (4,5 g, 0,018mol). Se añadió éter seco (100 ml) y a la solución agitada, se le añadió gota a gota nBuLi (9,2 ml, 0,018mol) mediante una jeringa hermética al aire a través de un septo de goma. La solución de color naranja pálido resultante se agitó a -78 °C durante 30 min. Después, se añadió 5-cloropiridinonitrilo (2,5 g, 0,018mol) en forma de una suspensión espesa en éter seco (aprox. 10 ml) mediante un embudo de boca ancha. La solución resultante se volvió de color rojo oscuro y se agitó a -78 °C durante 1 h. El análisis CLEM indicó que la reacción se había completado y, a -78 °C la mezcla de reacción se inactivó con HCl 1,0 M (aprox. 50 ml). El baño de refrigeración se retiró y según la mezcla de reacción alcanzó temperatura ambiente, (22 °C), la solución orgánica se volvió de un color verde pálido. La solución se transfirió a un embudo de separación y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se lavó con EtOAc (20 ml) y las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se decantaron y se concentraron, produciendo un aceite de color pardo pálido. Éste se disolvió en hexano (aprox. 15 ml) y se cargó directamente en un cartucho de gel de sílice ISCO (330 g, equilibrado previamente con hexanos) y se eluyó a un gradiente de 100 ml/min de EtOAc del 0 al 70% en hexanos durante 45 min. El tiempo de elusión del producto fue de 17 a 20 min y se aisló (S)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-4-(trifluorometil)tiazol-2-amina (4,1 g, rendimiento del 75%) en forma de un aceite de color amarillo pálido que cristalizó después de un periodo de reposo. F_r 0,74 (4:1 de Hexano:EtOAc) CLEM: 2,03 min [M+1] 304,2 (gradiente de 2 min, MeOH/H₂O, TFA al 0,1%); HPLC: 3,98 min (gradiente de 4 min, MeOH/H₂O, PPA al 0,2%. Pureza 98%; RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) 8,69 ppm, 1H, d, J = 2,64 Hz; 8,22 ppm, 1H, s; 8,13 ppm, 1H, d, J = 8,36 Hz; 8,07 ppm, 1H, d a, J = 8,4 Hz; 7,93 ppm, 1H, dd, J = 2,2 y J = 8,36 Hz; 7,57 ppm, 1H, d a, J = 8,4 Hz.

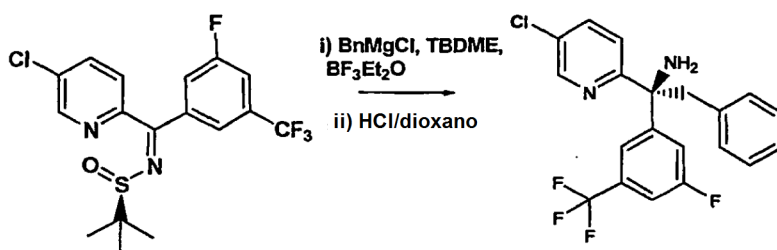
35

Procedimiento 4



5 A temperatura ambiente, un matraz de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con (5-cloropiridin-2-il)(6-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona (0,17 g, 0,60 mmol). Se añadió THF anhidro (10 ml) seguido de (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,072 g, 0,60 mmol) y $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (0,19 ml, 0,90 mol, 1,5 equivalentes) en una porción. La solución de color naranja pálido se calentó a 75 °C durante 14 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La solución se concentró a presión reducida a la mitad del volumen, la solución de color naranja resultante se cargó directamente sobre un gel de sílice ISCO (40 g, equilibrado previamente con hexanos) y se eluyó a un gradiente de 80 ml/min de EtOAc del 0 al 100% en hexanos durante 20 min. El tiempo de elusión del material de partida recuperado fue 10 min (recuperados 0,70 g, 41%) y el del producto fue 12,5 min. Se aisló (R)-N-((5-cloropiridin-2-il)(6-(trifluorometil)piridin-2-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (40 mg, rendimiento del 31% basado en material de partida recuperado) en forma de un aceite de color amarillo pálido. F_r 0,5 (Hexano:EtOAc 2:1) CLEM: 1,80 min [M+1] 390,1 (gradiente de 2 min, MeOH/H₂O, TFA al 0,1%); HPLC: 3,50 min (gradiente de 4 min, MeOH/H₂O, PPA al 0,2%); Pureza 83%; RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) (2 conjuntos de picos atribuidos a isomerismo E/Z) 8,62 ppm, d, J = 2,2 Hz; 8,46 ppm, ss a; 8,18, 1H, d, J = 8,0 Hz; 8,13 ppm, d, J = 8,0 Hz; 8,02 ppm, d, J = 8,0 Hz; 7,91 ppm, s a; 7,82 ppm, d, J = 8,0 Hz; 7,74 ppm, d, J = 8,0 Hz; 7,68 ppm, d, J = 8,0 Hz; 7,5 ppm, m a; 1,37, s; 1,28, s.

Procedimiento 5



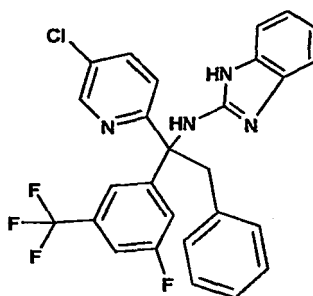
20 A una solución de (R)-N-((5-cloropiridin-2-il)(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,09 g, 2,68 mmol) en TBME anhidro (45 ml) a -78 °C en una atmósfera de argón se le añadió $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (0,57 ml, 5,38 mmol). Después de 5 min, se añadió gota a gota bencilmagnesio de Grignard (5,38 ml, 5,38 mmol, 1,0 M en éter) con agitación. Después de 40 min, el análisis CLEM indicó que la reacción se había completado y la solución fría se inactivó con NaCl saturado (aprox. 20 ml), se transfirió a un embudo de separación y la fase orgánica se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las porciones orgánicas combinadas se secaron, se decantaron y se concentraron y se purificaron por cromatografía ISCO sobre gel de sílice. Se usaron dos columnas de cartucho de 120 g, EtOAc al 0-60%/hexanos durante 20 min. Una traza de un diastereómero menor se eluyó en primer lugar, seguido del diastereómero principal, (R)-N-((S)-1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,97 g, rendimiento del 72%). F_r 0,4 (Hexano:EtOAc 2: 1) CLEM: 2,15 min [M+1] 499,1 (gradiente de 2 min, MeOH/H₂O, TFA al 0,1%); HPLC: 4,15 min (gradiente de 4 min, MeOH/H₂O, PPA al 0,2%); Pureza 99%; RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) 8,65 ppm, d, 1H, J = 2,6 Hz; 7,62 ppm, dd, 1H, J = 2,6 y J = 8,8 Hz; 7,36 ppm, 4H, m; 7,29 ppm, 1H, m; 7,24 ppm, 1H, m; 7,14 ppm, 2H, m; 6,99 ppm, 1H, d, J = 10,1 Hz; 6,81 ppm, 1H, d, J = 6,6 Hz; 4,09 ppm, 1H, d, J = 13,2 Hz; 3,69 ppm, 1H, d, J = 13,2 Hz; 1,18 ppm, 9H, s.

35 Se disolvió (R)-N-((S)-1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,765 g, 1,53 mmol) en MeOH anhidro (4 ml). A TA, se añadió HCl 4,0 M en dioxano (1,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se transfirió a un embudo de separación y se lavó con NaOH 1,0 M (aprox. 20 ml). La porción orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se decantó y se concentró, produciendo (S)-1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletanamina en forma de un aceite de color amarillo pálido, (0,745 g, rendimiento cuantitativo en bruto). CLEM: 1,51 min [M+1] 395,2 (gradiente de 2 min, MeOH/H₂O, TFA al 0,1%).

40 Se preparó (S)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-4-(trifluorometil)tiazol-2-amina a partir de (S)-1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletanamina como se ha descrito en el

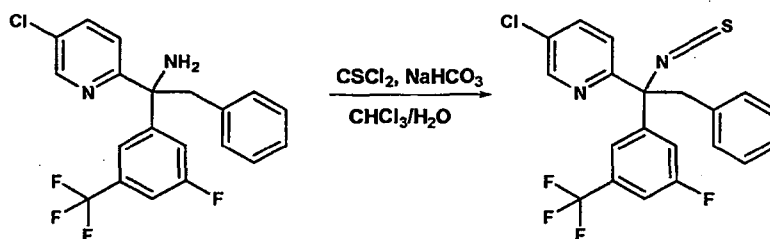
Procedimiento 2.

Ejemplo 3

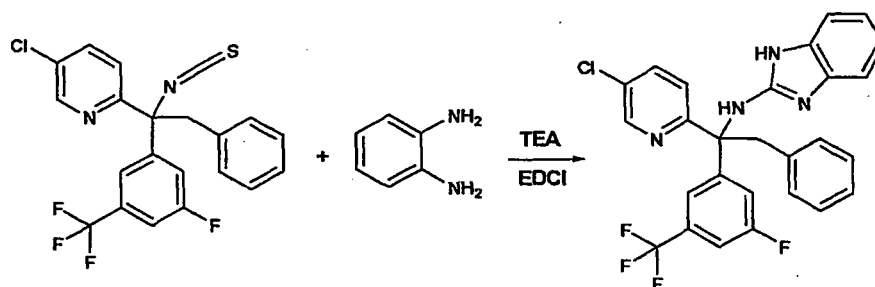


N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina

5 Procedimiento 6

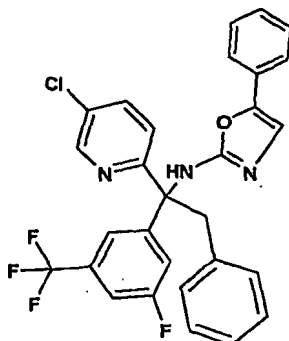


A 1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletanamina (0,132 g, 0,335 mmol) en cloroformo (1 ml) se le añadieron H₂O (1 ml) y NaHCO₃ (84 mg, 1,01 mmol). A esta mezcla en agitación vigorosa se le añadió gota a gota tiosfosgeno (38,3 µl, 0,502 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se diluyó con CHCl₃ y H₂O. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ISCO sobre gel de sílice (columna de 12 g) usando hexanos/EtOAc (0-30% durante 20 min) para dar 5-cloro-2-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-isotiocianato-2-feniletil)piridina en forma de un aceite de color amarillo (73 mg, rendimiento del 50%). CLEM: 4,3 min [M+1] 437,1 (gradiente de 4 min, MeOH/H₂O, TFA al 0,1%); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,72 (d, J = 13,69 Hz, 2 H), 4,07 (d, J = 13,45 Hz, 2 H), 6,89 (dd, J = 7,83, 1,47 Hz, 3 H), 7,16 - 7,22 (m, 5 H), 7,24 (d, J = 1,47 Hz, 1 H), 7,37 (dt, J = 4,22, 2,17 Hz, 2 H), 7,40 (t, J = 1,96 Hz, 1 H), 7,52 (s, 2 H), 7,66 (dd, J = 8,31, 2,45 Hz, 2 H), 8,65 (d, J = 1,96 Hz, 2 H).



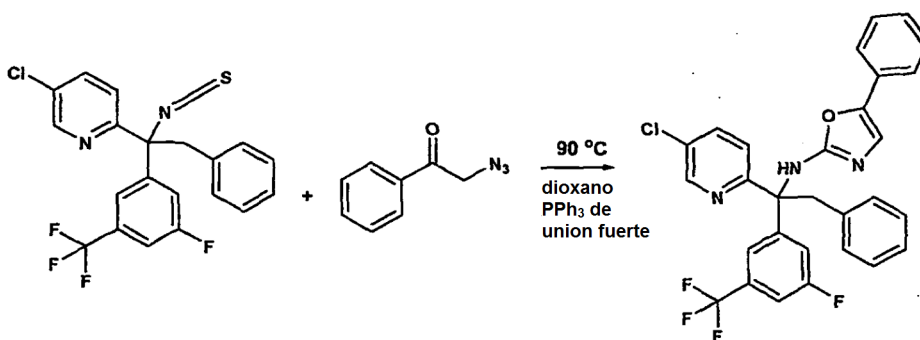
A 5-cloro-2-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-isotiocianato-2-feniletil)piridina (0,036 g, 0,083 mmol) en dicloroetano (1 ml), en un vial de doble cámara, se le añadió fenilenodiamina (12 mg, 0,108 mmol) y TEA (13 ml, 0,091 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas. Se añadió EDCI (24 mg, 0,124 mmol) y la reacción se continuó calentando a 80 °C durante una noche. La reacción se concentró y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía ISCO (columna de 12 g) usando hexanos/EtOAc (0-40% durante 25 min) para dar N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina en forma de un sólido de color blanco (20 mg, rendimiento del 47%). CLEM: 3,2 min [M+1] 511,22 (gradiente de 4 min, MeOH/H₂O, TFA al 0,1%); RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 4,01 - 4,10 (m, 1 H), 4,51 (d, J = 13,21 Hz, 1 H), 6,48 (d, J = 7,34 Hz, 2 H), 6,93 - 7,04 (m, 5 H), 7,22 (dd, J = 5,50, 3,06 Hz, 2 H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,51 - 7,58 (m, 1 H), 7,71 - 7,77 (m, 2 H), 7,82 (dd, J = 8,56, 2,45 Hz, 1 H), 8,41 (d, J = 2,45 Hz, 1 H).

Ejemplo 4



N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-5-feniloxazol-2-amina

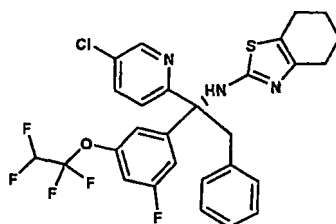
Procedimiento 7



5

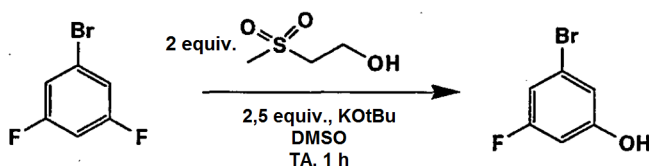
A 5-cloro-2-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-isotiocianato-2-feniletil)piridina (0,047 g, 0,108 mmol) en dioxano (3 ml) en un vial de doble cámara se le añadió 2-azido-1-feniletanona (21 mg, 0,129 mmol) y trifetilfosfina de unión fuerte (100 mg, 0,162 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante 1 hora. La reacción se concentró y la mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Phenominex C18, 21 x 100 mm, 5 μ) usando MeOH/H₂O (0,1% TFA) para dar N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-5-feniloxazol-2-amina en forma de un sólido de color amarillo (7 mg, rendimiento del 12%). CLEM: 4,1 min [M+1] 538,2 (gradiente de 4 min, MeOH/H₂O, TFA al 0,1%); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,97 - 4,02 (m, 1 H), 4,06 - 4,13 (m, 1 H), 6,52 (d, J = 7,58 Hz, 2 H), 7,09 (t, J = 7,46 Hz, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 7,17 (dd, J = 6,36, 1,71 Hz, 3 H), 7,23 (d, J = 8,56 Hz, 1 H), 7,30 - 7,40 (m, 5 H), 7,68 - 7,73 (m, 2 H), 8,50 (d, J = 2,20 Hz, 1 H).

15 Ejemplo 5



(R)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-amina

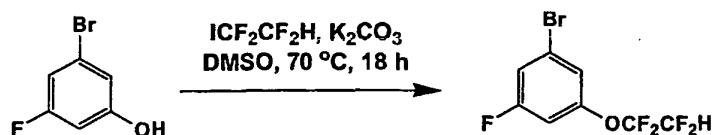
Procedimiento 8



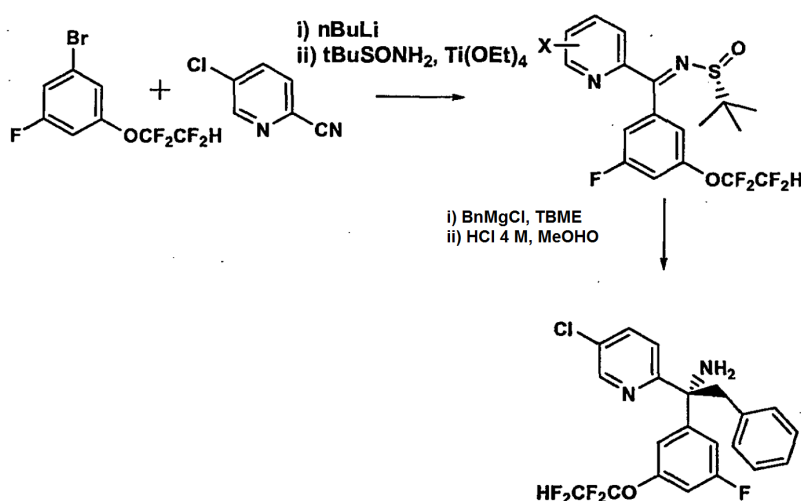
20

Una solución de 1-bromo-3,5-difluorobenceno (20,0 g, 104 mmol) se enfrió en un baño de agua y se le añadió

2-(metilsulfonyl)etanol (26,0 g, 207 mmol) en DMSO (100 ml). Se añadió en porciones KOtBu (29,0 g, 260 mmol) a esta mezcla de reacción. La mezcla de reacción se volvió oscura. Después de que la reacción se completara, el baño de agua se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El pH se ajustó a 1 usando HCl 1 N, y la reacción se extrajo con éter (3 x 200 ml). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con NaOH acuoso 1 N (2 x 200 ml). La fase de NaOH se acidificó a pH 1 y se extrajo con éter (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El volumen de disolvente filtrado NO se concentró a sequedad completa debido a la volatilidad del 3-bromo-5-fluorofenol y se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) 6,81 ppm, 1 H, dt, J = 8,35 Hz and 1,98 Hz; 6,78 ppm, 1 H, m; 6,50 ppm, 1 H, dt, J = 9,67 Hz y 2,20 Hz.

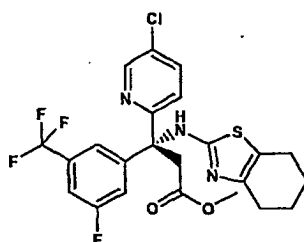


A una solución de 3-bromo-5-fluorofenol (104 mmol en bruto) y yodo-1,1,2,2-tetrafluoroetano (28,4 g, 125 mmol) en DMSO (80 ml) se le añadió K₂CO₃ (57,0 g, 420 mmol). La mezcla de reacción se cerró herméticamente en un matraz de fondo redondo a presión con paredes gruesas de vidrio y se calentó a 70 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con éter (3 x 200 ml). Las fases de éter combinadas se lavaron con NaOH 1 N (2 x 200 ml), agua (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en éter (150 ml) y se filtró a través de un lecho de alúmina básica activada. El filtrado se concentró para dar 1-bromo-3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzeno en forma de un aceite de color amarillo pálido (27,2 g, 88% en dos etapas) que se usó sin purificación adicional CLEM: 1,91 min, [M+1] Pico no ionizable (gradiente de 2 min, MeOH/H₂O, TFA al 0,1%); HPLC: 3,76 min (gradiente de 4 min, MeOH/H₂O, PPA al 0,2%) Pureza 100%; RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) 7,19 ppm, 2H, m; 6,92 ppm, 1H, d, J = 8,35 Hz; 5,88 ppm, 1H, tt; J = 52,95 Hz y J = 2,64 Hz.



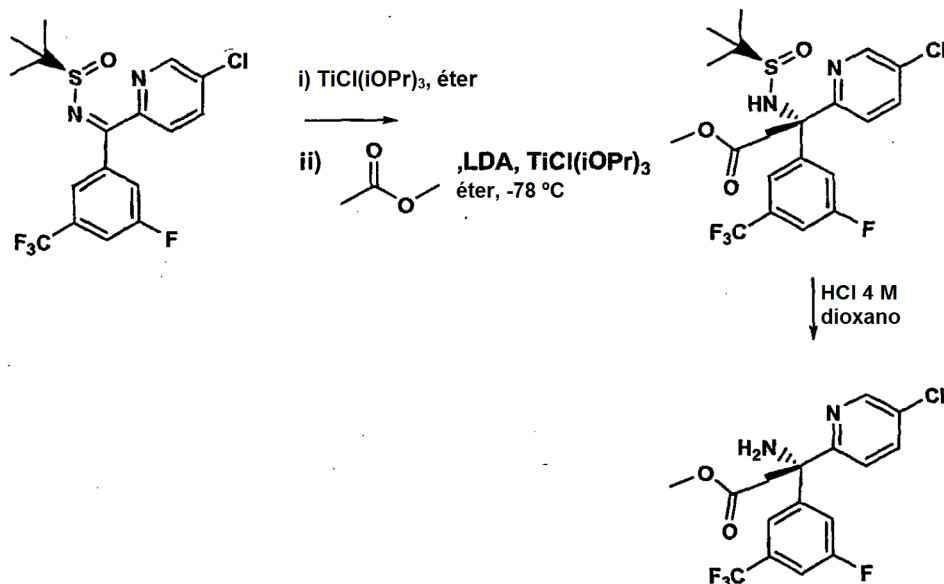
25 Siguiendo los procedimientos 3, 4 y 5, se preparó (R)-1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletanamina y se sometió a los procedimientos de reacción descritos en el Procedimiento 2 para obtener (R)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-amina con un exceso enantiomérico de >95:5. CLEM: 3,46 min, [M+1] 580,31 (gradiente de 4 min, MeOH/H₂O, TFA al 0,1%).

Ejemplo 6



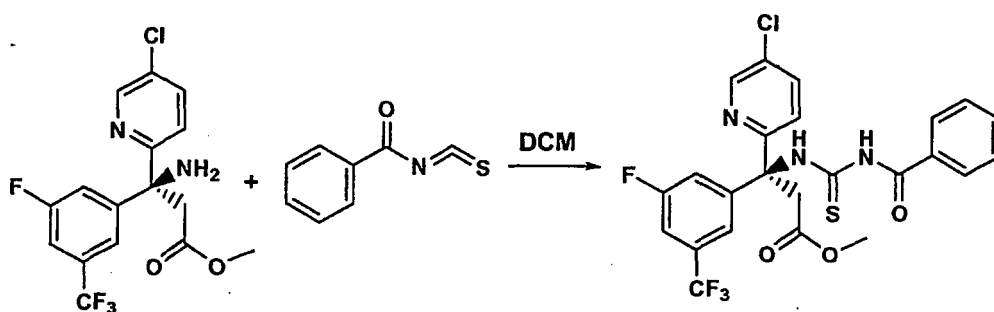
3-(5-cloropiridin-2-il)-3-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-ilamino)propanoato de (R)-metilo

Procedimiento 9

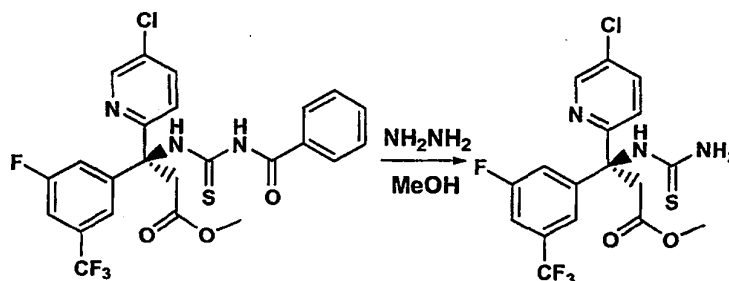


- 5 La síntesis de (R)-N-((5-cloropiridin-2-il)(6-(trifluorometil)piridin-2-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfmamida se describe en los Procedimientos 3 y 4. A $-78\text{ }^\circ\text{C}$ en una atmósfera de argón, se añadió LDA (3,97 ml, 7,94 mmol, solución 2,0 M en ciclohexano) a una solución de acetoacetato de metilo (0,587 g, 7,95 mmol) en éter anhidro (40 ml). Después de 30 min a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, se añadió $\text{TiCl}(\text{iOPr})_3$ (11,9 ml, 11,9 mmol, solución 1,0 M en hexanos) a la solución en agitación. En un matraz separado a temperatura ambiente, se disolvió
- 10 (R)-N-((5-cloropiridin-2-il)(6-(trifluorometil)piridin-2-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfnamida (1,61 g, 3,97 mmol) en éter anhidro (40 ml) y se añadió $\text{TiCl}(\text{OPr})_3$ (3,97 ml, 3,97 mmol, solución 1,0 M en hexanos). Después de 30 min, la solución pre-complejada se retiró mediante una jeringa y se añadió gota a gota al enolato a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ en una atmósfera de argón. La solución de color naranja pálido resultante se agitó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 h y después se inactivó mediante la adición de una solución 1,0 M de HCl (aprox. 50 ml). Cuando alcanzó temperatura ambiente, la solución se transfirió a un embudo de separación y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La porción orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se decantó, se concentró y se purificó por cromatografía ISCO sobre gel de sílice (columna de 120 g) usando hexanos/EtOAc (0-80% durante 25 min). El producto se aisló en forma de una espuma en bruto de color blanco, (1,47 g, rendimiento del 77%). El análisis RMN del producto mostró una proporción diastereomérica de 93:7 mediante integración. El 3-(5-cloropiridin-2-il)-3-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-((R)-2-metilpropan-2-ilsulfnamido)propanoato de (S)-metilo (1,25 g, 2,60 mmol) se disolvió en MeOH (5 ml) y se añadió gota a gota agua hasta que se observó turbidez. La solución de mantuvo a $4\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2,5 h y después la solución restante se retiró mediante una pipeta. El material cristalino se destiló azeotrópicamente con éter y se secó al vacío, produciendo el producto en forma de una espuma cristalina de color blanco, (1,04 g, rendimiento del 83%). F_r 0,3 (4:1 de Hexano:EtOAc) CLEM: 2,00 min [M+1] 481,1 (gradiente de 2 min, MeOH/H₂O, TFA al 0,1%); HPLC: 3,89 min (gradiente de 4 min, MeOH/H₂O, PPA al 0,2%); Pureza 99%; RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) 8,54 ppm, d, J = 2,2 Hz; 7,62 ppm, dd, J = 4,0 y J = 8,0 Hz; 7,40, 1H, s; 7,37 ppm, 1H, d, J = 12,0 Hz; 7,20 ppm, 2H, m; 3,98 ppm, 1H, d, J = 20 Hz; 3,73 ppm, 1H, d, J = 16,0 Hz; 3,60 ppm, 3H, s; 1,31 ppm, 9H, s.

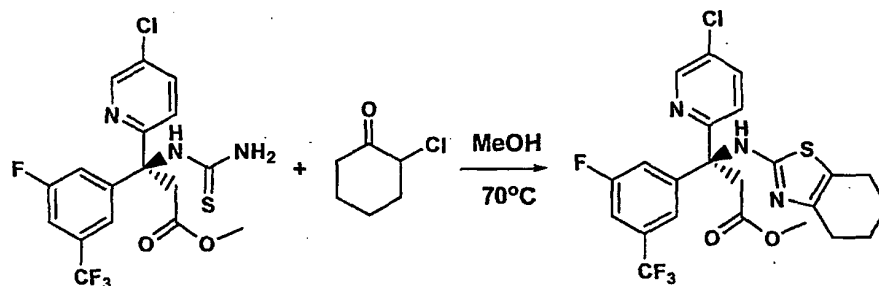
- Se disolvió 3-(5-cloropiridin-2-il)-3-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-((R)-2-metilpropan-2-ilsulfnamido)propanoato de (S)-metilo (0,075 g, 0,16 mmol) en MeOH (2 ml). A TA, se añadió HCl 4,0 M en dioxano (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se transfirió a un embudo de separación y se lavó con NaOH 1,0 M (aprox. 20 ml). La porción orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se decantó y se concentró, produciendo un aceite incoloro, (0,062 g, rendimiento cuantitativo en bruto). CLEM: 1,37 min [M+1] 377,1 (gradiente de 2 min, MeOH/H₂O, TFA al 0,1%).



5 Siguiendo el Procedimiento 2, se preparó 3-(3-benzoiltiureido)-3-(5-cloropiridin-2-il)-3-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)propanoato de (S)-metilo intermedio. CLEM: 2,06 min [M+1] 540,2 (gradiente de 2 min, MeOH/H₂O, TFA al 0,1%); HPLC: 4,04 min (gradiente de 4 min, MeOH/H₂O, PPA al 0,2%); Pureza 100%; RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) 12,96 ppm, 1 H, s; 8,93 ppm, 1 H, s; 8,65 ppm, 1 H, d, J = 2,20 Hz; 7,90 ppm, 2 H, d, J = 7,47 Hz; 7,62 ppm, 2 H, m; 7,50 ppm, 2 H, t, J = 7,69 Hz; 7,43 ppm, 1 H, s; 7,25 ppm, 1 H, m; 7,19 ppm, 1 H, d, J = 7,91 Hz; 7,09 ppm, 1 H, d, J = 8,35 Hz; 4,90 ppm, 1 H, d, J = 15,38 Hz; 3,76 ppm, 1 H, d, J = 15,82 Hz; 3,51 ppm, 3 H, s.

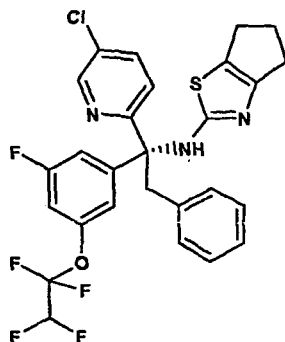


10 Se disolvió 3-(3-benzoiltiureido)-3-(5-cloropiridin-2-il)-3-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)propanoato de (S)-metilo (0,20 g, 0,37 mmol) en MeOH (5 ml) y se trató con hidrazina (0,20 ml, 6,4 mmol) a temperatura ambiente durante 14 h. El producto se purificó mediante una columna de HPLC YMC ODS S5 28 x 100 mm de Ballistic, gradiente de MeOH al 20-100% (90% en agua, TFA al 0,1%) durante 10 min con un caudal de 40 ml/min y detección UV a 220 nm. Se eluyó 3-(5-cloropiridin-2-il)-3-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-tiureidopropanoato de (S)-metilo a un tiempo de retención de 7,69 min y se aisló en forma de un sólido de color blanco (100 mg, rendimiento del 62%) CLEM: 1,48 min [M+1] 436,3 (gradiente de 2 min, MeOH/H₂O, TFA al 0,1%); HPLC: 2,92 min (gradiente de 4 min, MeOH/H₂O, PPA al 0,2%); Pureza 85%; RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) 9,12 ppm, 1 H, s; 8,38 ppm, 1 H, d, J = 2,20 Hz; 7,58 ppm, 1 H, dd, J = 8,57, 2,42 Hz; 7,30 ppm, 2 H, s; 7,14 ppm, 3 H, d, J = 8,79 Hz; 7,07 ppm, 1 H, d, J = 8,79 Hz; 6,37 ppm, 2 H, s; 3,32 ppm, 2 H, m.



20 Una solución de 3-(5-cloropiridin-2-il)-3-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-tiureidopropanoato de (S)-metilo (100 mg, 0,23 mmol) y 2-cloro ciclohexanona (36 mg, 0,28 mmol) en MeOH (5,0 ml) se calentó a 70 °C durante 18 h. La mezcla de reacción concentrada se purificó por cromatografía ISCO sobre gel de sílice (columna de 12 g) usando hexanos/EtOAc (0-30% durante 15 min). Se aisló 3-(5-cloropiridin-2-il)-3-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-ilamino)propanoato de (S)-metilo en forma de un aceite transparente, (13 mg, rendimiento del 11%). CLEM: 1,70 min [M+1] 514,3 (gradiente de 2 min, MeOH/H₂O, TFA al 0,1%); HPLC: 3,65 min (gradiente de 4 min, MeOH/H₂O, PPA al 0,2%); Pureza 96%; RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) 8,43 ppm, 1 H, d, J = 2,20 Hz; 7,55 ppm, 1 H, dd, J = 8,57, 2,42 Hz; 7,49 ppm, 1 H, s; 7,29 ppm, 2 H, m; 7,14 ppm, 1 H, d, J = 7,91 Hz; 3,98 ppm, 1 H, d, J = 15,82 Hz; 3,70 ppm, 1 H, d, J = 15,82 Hz; 3,60 ppm, 1 H, s; 3,47 ppm, 3 H, s; 2,40 ppm, 4 H, m; 1,68 ppm, 4 H, m.

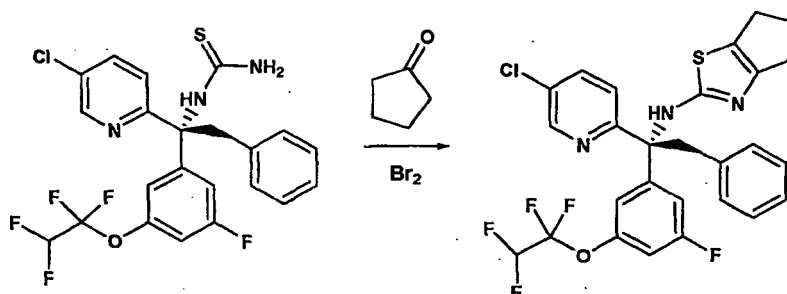
Ejemplo 7



(R)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-2-amina

5 Procedimiento 10

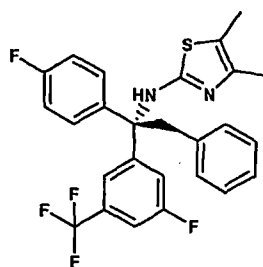
Se preparó (R)-1-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)tiourea como se ha descrito para el Procedimiento 8.



10 A una solución de ciclopentanona (68 mg, 0,8 mmol) en EtOH (1 ml) se le añadió Br₂ (15 mg, 0,09 mmol) a t.a., se cerró herméticamente y se agitó durante 5 min. La solución de color amarillo se volvió incolora y transparente. Se añadió (R)-1-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)tiourea (20 mg, 0,04 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se calentó a 75 °C durante 16 h, después se calentó a 160 °C en el microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep., la fracción deseada se condensó al vacío para dar

15 (R)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-2-amina (6 mg, rendimiento del 27%). CLEM: 3,67 min [M+1] 566,40 (gradiente de 4 min, MeOH/H₂O, TFA al 0,1%); RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,32 - 2,42 (m, 2 H), 2,55 - 2,66 (m, 2 H), 2,69 - 2,80 (m, 2 H), 3,88 (d, J = 13,14 Hz, 1 H), 4,28 (d, J = 13,39 Hz, 1 H), 6,27 (t, J = 50,0 Hz, 1 H), 6,61 (d, J = 6,82 Hz, 2 H), 6,97 - 7,09 (m, 4 H), 7,24 (s, 1 H) 7,34 (ddd, J = 9,98, 2,02, 1,89 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,79 (dd, J = 8,59, 2,53 Hz, 1 H), 8,38 (d, J = 2,02 Hz, 1 H).

20 Ejemplo 8

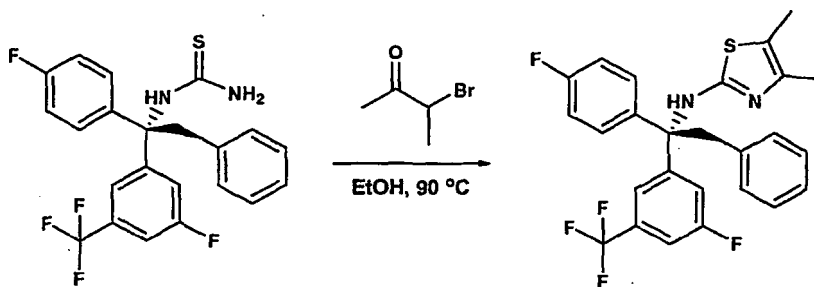


(S)-N-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-4,5-dimetiltiazol-2-amina

Procedimiento 11

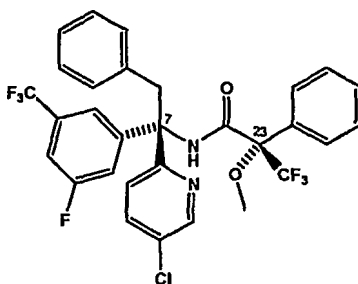
25 Se obtuvo (S)-1-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)tiourea como se ha descrito en los Procedimientos 3 y 4. Después, se convirtió (S)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletanamina en

(S)-1-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)tiourea como se ha descrito en el Procedimiento 2.



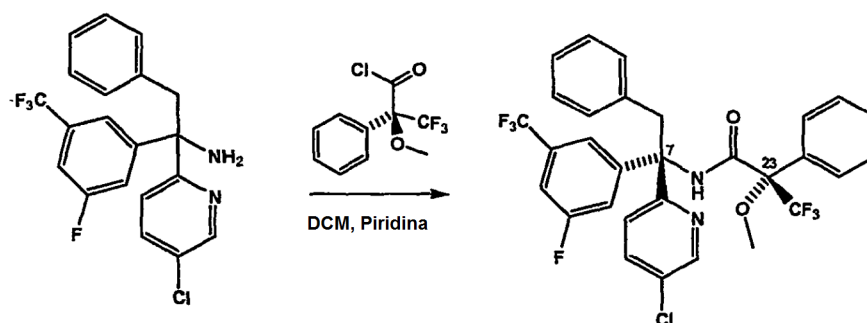
5 La tiourea (28 mg, 0,064 mmol) en etanol (0,3 ml), en un vial de doble cámara, se le añadió 3-bromobutan-2-ona (28 mg, 0,18 mmol). El vial se calentó en un agitador a 90 °C durante 1 hora. La reacción se concentró y la mezcla en bruto se purificó por HPLC prep. para dar la (S)-N-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-4,5-dimetiltiazol-2-amina en forma de un sólido de color blanco (31 mg, rendimiento del 99%). CLEM: 3,63 min [M+1] 498,34 (gradiente de 4 min, MeOH/H₂O, TFA al 0,1%); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,06 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 3,62 - 3,73 (m, 1 H), 3,74 - 3,85 (m, 1 H), 6,57 (d, J = 7,58 Hz, 2 H), 7,06 - 7,16 (m, 4 H), 7,17 - 7,23 (m, 2 H), 7,24 - 7,31 (m, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,59, 5,05 Hz, 2 H) 11,25(s, 1H).

10 Ejemplo 9



(S)-N-((S)-1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanamida

15 Procedimiento 12



20 A 1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletanamina racémica (obtenida como se ha descrito en el Ejemplo 1, Procedimiento 1) (55 mg, 0,14 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió piridina (56 µl, 55 mmol) y cloruro de (R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoilo (52 µl, 0,22 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h y la mezcla de reacción se filtró a través de una elución sobre lecho de sílice con DCM. Se cristalizó (S) N-((S)-1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanamida en éter heptano.

Estructura	T	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	V(Å ³)	Z'	Vm	sg	dcalc	pf (°C)	R	Renan
738730N-1	25	8,9252(5)	14,5130(7)	21,853(1)				2830,7(3)	1	708	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	1,434	160-68	0,060	0,067

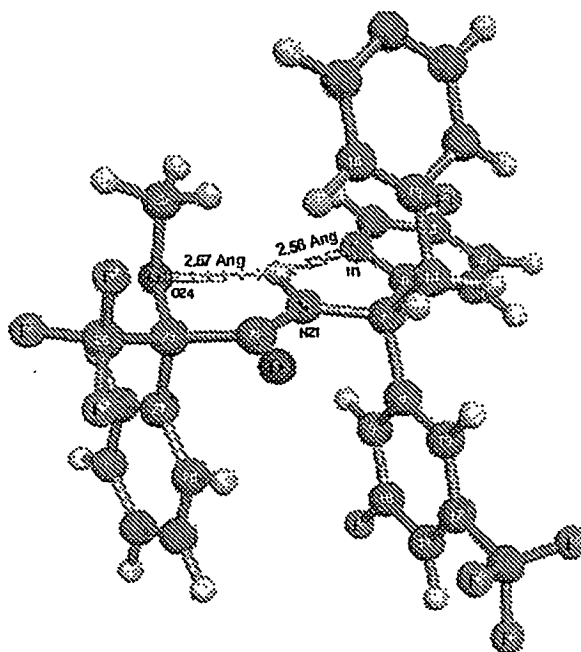
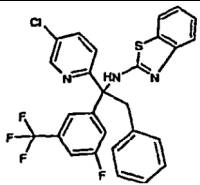
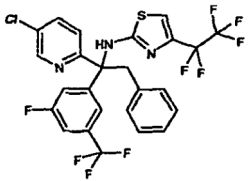
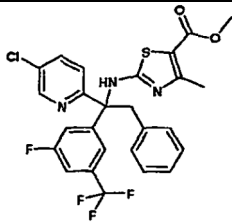
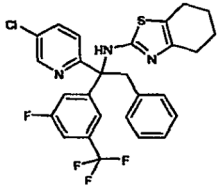
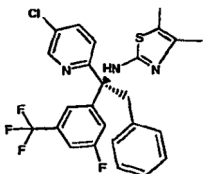
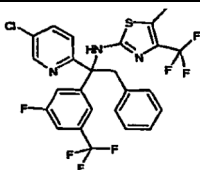
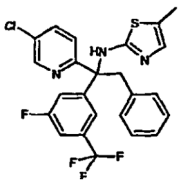


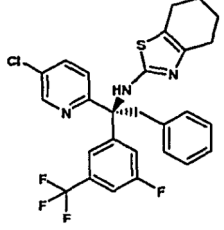
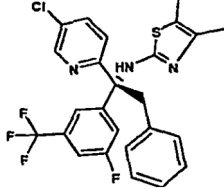
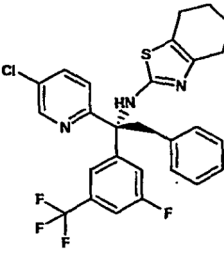
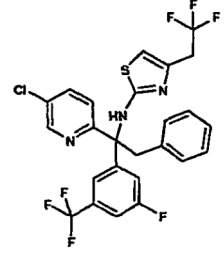
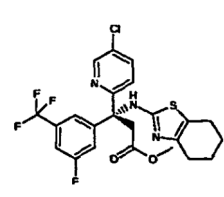
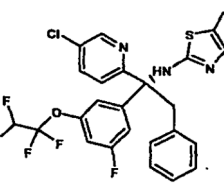
TABLA 1

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención en min/Masa Molecular	Preparado de la manera que describe en:
10		N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(tri fluorometil)fenil)-2-f eniletil)-4-feniltiazol-2-amina	4,39 , CL 554,17 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2
11		N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(tri fluorometil)fenil)-2-f eniletil)-4-etiltiazol-2 -amina	3,52 , CL 506,21 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2
12		N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(tri fluorometil)fenil)-2-p beniletil)-4,5-dimetilt iazol-2-amina	3,35 , CL 506,21 [M+R] ⁺	Procedimientos 1 y 2
13		4-terc-butil-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)thiazol-2- amina	3,91 , CL 534,23 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2

(Continuación)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención en min/Masa Molecular	Preparado de la manera que describe en:
14		N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)benzo[d] tiazol-2-amina	4,35 , CL 528,31 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2
15		N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(tri fluorometil)fenil)-2-f eniletil)-4-(perfluoro etil)tiazol-2-amina	4,41 , CL 596,21 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2
16		metil 2-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(tri fluorometil)phenil)-2 -feniletilamino)-4-m etiltiazol-5-carboxila to	4,29 , CL 550,22 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2
17		N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-4,5, 6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-amina	3,55 , CL 532,23 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2
18		(S)-N-(1-(5-cloropiri dm-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-4,5-dim etiltiazol-2-amina	3,35 , CL 506,21 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5 y 2
19		N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(tri fluorometil)fenil)-2-f eniletil)-5-metil-4-(tri fluorometil) tiazol-2-amina	4,42 , CL 560,21 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2
20		N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(tri fluorometil)fenil)-2-f eniletil)-5-metiltiazol -2-amina	3,37 , CL 492,23 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2

(Continuación)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención en min/Masa Molecular	Preparado de la manera que describe en:
21		(S)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-amina	3,56 , CL 532,25 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5 y 2
22		(R)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-4,5-dimetiltiazol-2-amina	3,35 , CL 506,21 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5 y 2
23		(R)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-amina	3,52 , CL 532,24 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5 y 2
24		N-(1-(5-cloropyridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-2-amina	4,24 , CL 560,21 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2
25		(R)-metil 3-(5-cloropiridin-2-il)-3-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-3-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-ilamino)propanoato	3,66 , CL 514,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 9 y 2
26		(R)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4,5-dimetiltiazol-2-amina	3,35 , CL 554,28 [M+H] ⁺	Procedimientos 8 y 2

(Continuación)

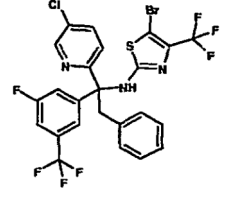
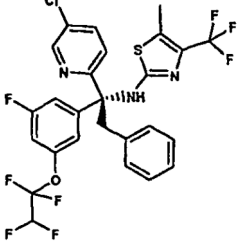
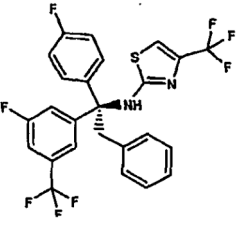
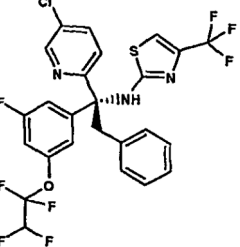
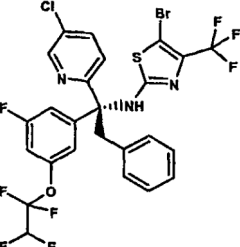
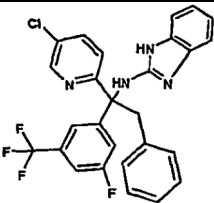
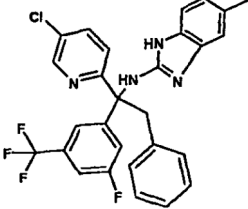
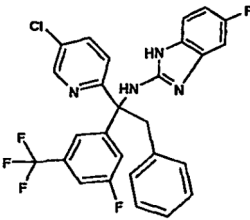
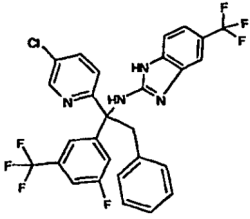
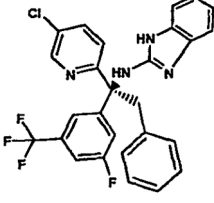
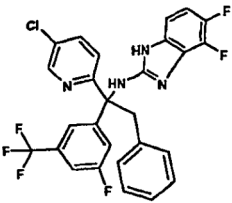
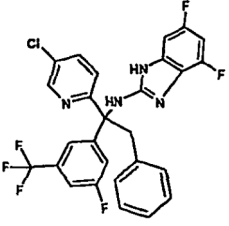
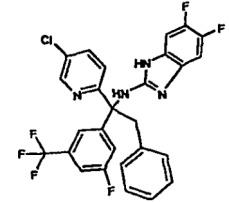
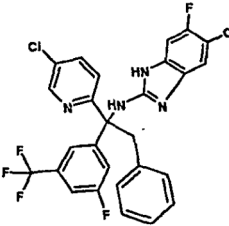
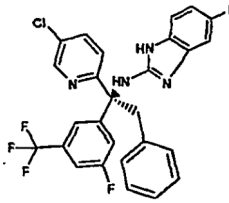
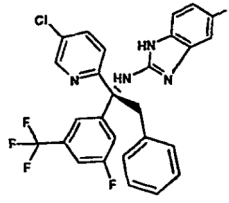
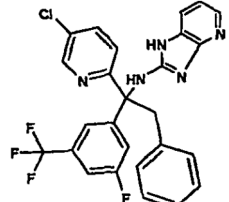
Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención en min/Masa Molecular	Preparado de la manera que describe en:
27		5-bromo-N-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-4-(trifluorometil) tiazol-2-amina	4,52 , CL 624,34 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2
28		(R)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-5-metil-4-(trifluorometil) tiazol-2-amina	4,35 , CL 607,94 [M+H] ⁺	Procedimientos 8 y 2
29		(R)-N-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-4-(trifluorometil) tiazol-2-amina	4,36 , CL 528,95 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5 y 2
30		(R)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-(trifluorometil) tiazol-2-amina	4,26 , CL 593,92 [M+H] ⁺	Procedimientos 8 y 2
31		(R)-5-bromo-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-(trifluorometil) tiazol-2-amina	4,34 , CL 672,14 [M+H] ⁺	Procedimientos 8 y 2

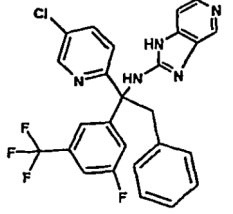
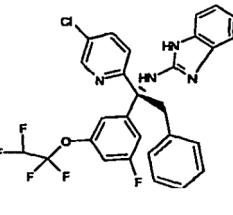
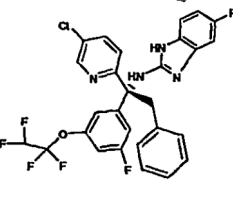
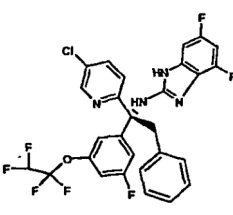
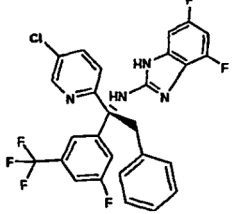
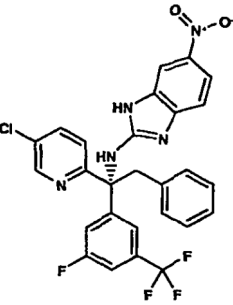
TABLA 2

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención en min/Masa Molecular	Preparado de la manera que de describe en:
32		N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2- feniletil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina	3,22 , CL 511,22 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 6
33		N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2- feniletil)-5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-amina	5,35 , CL 525,30 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 6
34		N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2- feniletil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-amina	3,27 , CL 529,28 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 6
35		N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2- feniletil)-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina	3,52 , CL 579,30 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 6
36		(S)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2- feniletil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina	3,22 , CL 511,22 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5 y 6
37		N-(1-(5-cloropiridin-2 il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2- feniletil)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-amina	3,56 , CL 547,28 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 6

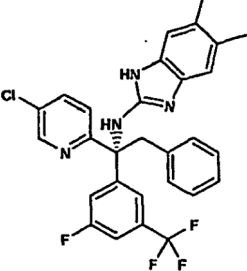
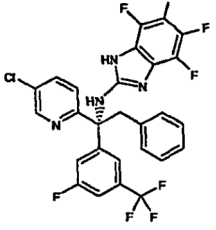
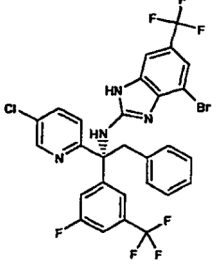
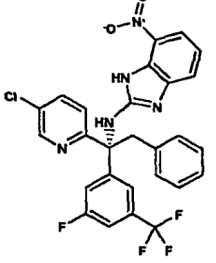
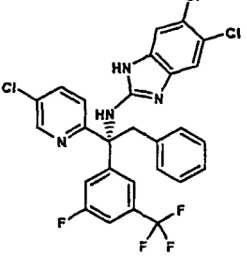
(Continuación)

N° de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención en min/Masa Molecular	Preparado de la manera que describe en:
38		N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-amina	3,59 , CL 547,27 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 6
39		N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-amina	3,43 , CL 547,21 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 6
40		5-cloro-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-amina	3,59 , CL 563,19 [m+H] ⁺	Procedimientos 1 y 6
41		(S)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-amina	3,25 , CL 529,23 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5 y 6
42		(R)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-amina	3,28 , CL 529,22 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5 y 6
43		N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina	3,34 , CL 512,29 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 6

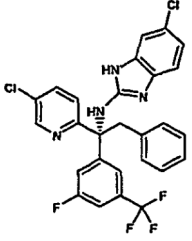
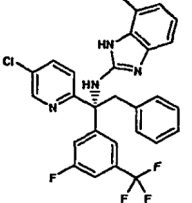
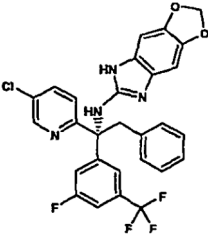
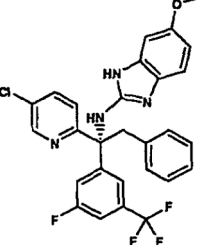
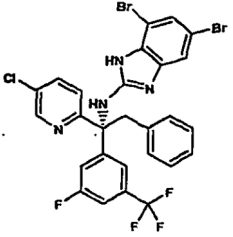
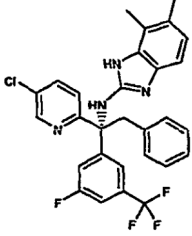
(Continuación)

N° de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención en min/Masa Molecular	Preparado de la manera que de describe en:
44		N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2- feniletil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-amina	3,35 , CL 512,25 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 6
45		(R)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2- feniletil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina	3,29 , CL 559,29 [M+H] ⁺	Procedimientos 8 y 6
46		(R)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2- feniletil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-amina	3,30 , CL 577,29 [M+H] ⁺	Procedimientos 8 y 6
47		(R)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2- feniletil)-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-amina	3,44 , CL 595,35 [M+H] ⁺	Procedimientos 8 y 6
48		(R)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2- feniletil)-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-amina	3,59 , CL 547,27 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5 y 6
49		(R)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2- feniletil)-6-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-amina	3,70 , CL 556,15 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5 y 6

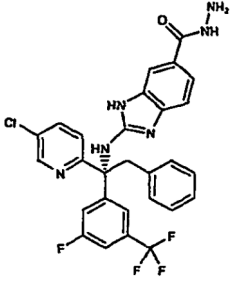
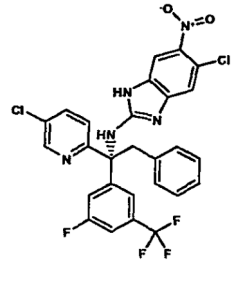
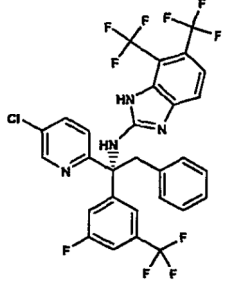
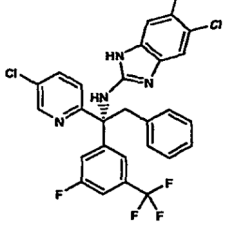
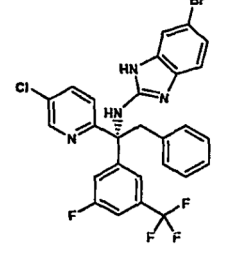
(Continuación)

N° de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención en min/Masa Molecular	Preparado de la manera que describe en:
50		(R)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-amina	3,53 , CL No obs. [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5 y 6
51		(R)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-4,5,6,7-tetrafluoro-1H-benzodimidazol-2-amina	4,52 , CL No obs. [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5 y 6
52		(R)-4-bromo-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-6-(trifluorometil)-1H-benzodimidazol-2-amina	4,35 , CL 659,06 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5 y 6
53		(R)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-7-nitro-1H-benzodimidazol-2-amina	3,89 , CL 556,14 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5 y 6
54		(R)-5,6-dicloro-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-1H-benzodimidazol-2-amina	3,76 , CL 579,09 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5 y 6

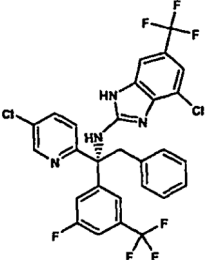
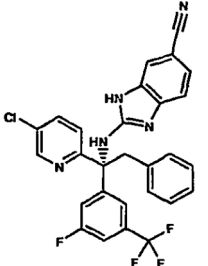
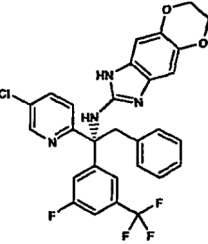
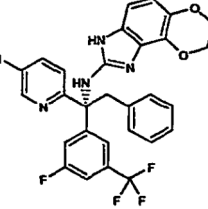
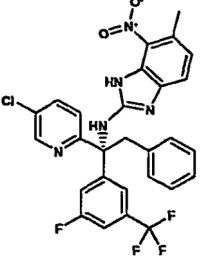
(Continuación)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención en min/Masa Molecular	Preparado de la manera que describe en:
55		(R)-6-cloro-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina	3,43 , CL 545,14 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5 y 6
56		(R)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-amina	3,36 , CL 525,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5 y 6
57		(R)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-amina	3,27 , CL 555,15 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5 y 6
58		(R)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-amina	3,30 , CL 541,16 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5 y 6
59		(R)-5,7-dibromo-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina	4,15 , CL 669,01 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5 y 6
60		(R)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletilyl)-6,7-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-amina	3,46 , CL 539,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5 y 6

(Continuación)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención en min/Masa Molecular	Preparado de la manera que describe en:
61		(R)-2-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletilamino)-3H-benzo[d]imidazol-5-carbohidrazida	3,46 , CL 569,17 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5 y 6
62		(R)-5-cloro-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-6-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-amina	4,16 , CL 590,13 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5 y 6
63		(R)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-6,7-bis(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina	4,53 , CL 647,19 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5 y 6
64		(R)-5-cloro-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-6-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-amina	3,54 , CL 559,13 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5 y 6
65		(R)-6-bromo-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina	3,47 , CL 591,09 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5 y 6

(Continuación)

N° de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención en min/Masa Molecular	Preparado de la manera que describe en:
66		(R)-4-cloro-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina	4,32 , CL 613,12 [M+H] ⁺ .	Procedimientos 3, 4, 5 y 6
67		(R)-2-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletilamino)-3H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo	3,47 , CL 536,16 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5 y 6
68			3,29 , CL 569,15 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5 y 6
69			3,30 , CL 569,17 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5 y 6
70		(R)-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-6-metil-7-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-amina	3,80 , CL 570,17 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5 y 6

(Continuación)

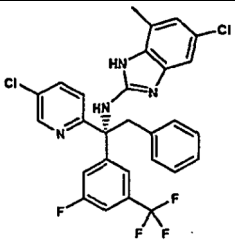
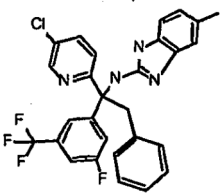
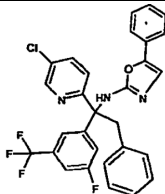
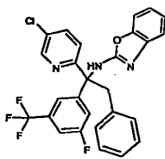
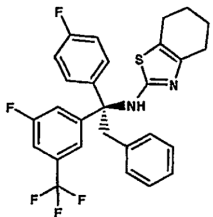
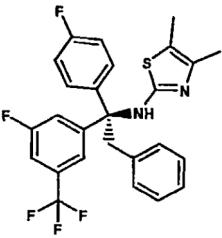
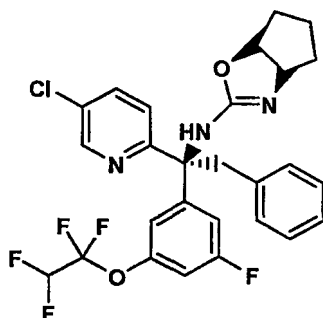
Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención en min/Masa Molecular	Preparado de la manera que de describe en:
71		(R)-5-cloro-N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil) fenil)-2-feniletil)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-amina	3,56 , CL 559,14 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5 y 6
72		(R)-2-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil) fenil)-2-feniletilamino)-3H-benzo[d]imidazol-5-metil	5,35, CL 525,30 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5 y 6

TABLA 3

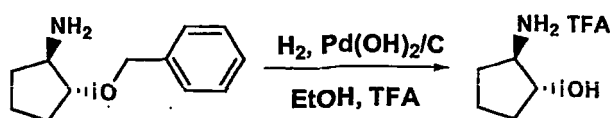
Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención min/Masa Molecular	Preparada de la misma manera que se describe en:
73		N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil) fenil)-2-feniletil)-5-feniloxazol-2-amina	4,32, CL 538,22 [M+H] ⁺	Procedimiento 7
74		N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil) fenil)-2-feniletil)benzo[d]oxazol-2-amina	4,38, CL 512,27 [M+H] ⁺	Procedimiento 7
75		(R)-N-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil) fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]tiazol-2-amina	3,74, CL 515,05 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 2
76		(R)-N-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil) fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-4,5-dimetiltiazol-2-amina	3,62, CL 489,04 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 2

Ejemplo 77



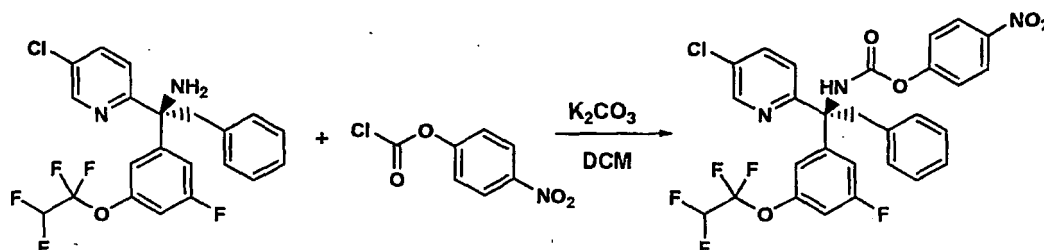
(3aS,6aS)-N((S)-1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4,5,6,6a-tetrahidro-3aH ciclopenta[d] oxazol-2-amina

5 Procedimiento 13



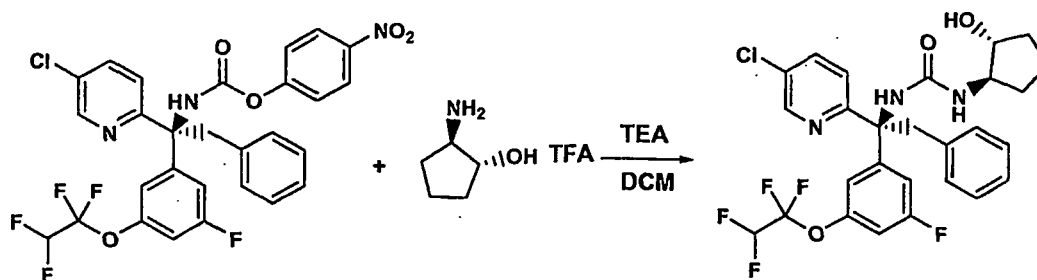
A una solución de (1R,2R)-2-(benciloxi)ciclopentanamina (3,5 g, 18,3 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadió TFA (1,6 ml, 21,5 mmol), ahuecado mediante la adición de Pd(OH)₂/C (20% en peso, 627 mg). La mezcla de reacción se desgasificó y se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de H₂ durante 3 días, después el sólido se retiró por filtración y el residuo se aclaró con EtOH. El filtrado se concentró para producir sal TFA de (1R,2R)-2-aminociclopentanol en forma de un aceite de color amarillo. (4,3 g, 100%). RMN: 400 MHz ¹H (DMSO-D₆) 7,96 ppm, 2H, m; 3,95 ppm, 1H, m; 3,17 ppm, 1H, m; 2,02 ppm, 1H, m; 1,87 ppm, 1H, m; 1,66 ppm, 2H, m; 1,48 ppm, 2H, m; 1,07 ppm, 1H, m.

Procedimiento 14



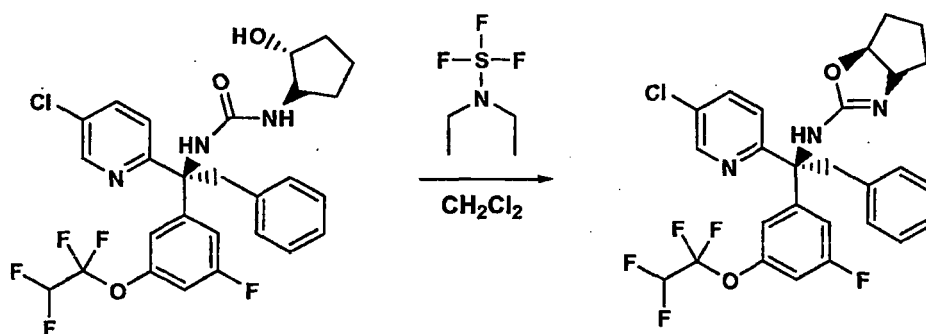
A una solución de (S)-1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletanamina (200 mg, 0,45 mmol) en DCM (2 ml) se añadió carbonocloridato de 4-nitrofenilo (226,9 mg, 1,13 mmol) seguido de la adición de K₂CO₃ (620,6 mg, 4,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se filtró a través de un lecho pequeño de sílice. El filtrado se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado (8 x 15 ml) hasta que la capa acuosa solo mostró un color amarillo claro. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil-carbamato de (S)-4-nitrofenilo en forma de un aceite de color amarillo (273 mg, al 100% en bruto). Este aceite de color amarillo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. TR de CLEM = 2,213 min [M+H]⁺ 607,94 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90%/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1%; 5 ml/min, supervisado a 220 nm)

Procedimiento 15



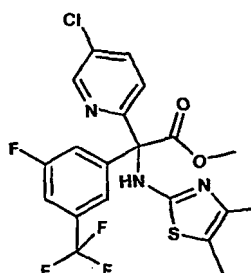
5 A la sal TFA de 1-((S)-1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)carbamato de (S)-4-nitrofenilo en bruto (162 mg, 0,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, se concentró y se purificó por cromatografía ISCO (columna de 12 g) usando hexanos/EtOAc (0-60%) durante 30 min para dar 1-((S)-1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-((1R,2R)-2-hidroxíciclopentil)urea en forma de un sólido de color amarillo pálido (110 mg, rendimiento del 73%). TR de CLEM = 3,90 min [M+H]⁺ 570,24 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm eluyendo con MeOH al 10-90%/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%; 4 ml/min, supervisando a 220 nm). RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) 8,24 ppm, 1 H, d, J = 2,27 Hz; 7,64 ppm, 1 H, dd, J = 8,59, 2,27 Hz; 7,20 ppm, 1H, m; 7,12 ppm, 6 H, m; 6,87 ppm, 1 H, d, J = 8,59 Hz; 6,62 ppm, 2 H, d, J = 7,07 Hz; 5,87 ppm, 1 H, tt, J = 53,02, 2,56 Hz; 4,91 ppm, 1 H, d, J = 4,04 Hz; 4,40 ppm, 1 H, d, J = 12,88 Hz; 3,97 ppm, 1 H, c, J = 6,57 Hz; 3,66 ppm, 1 H, m; 3,55 ppm, 1 H, d, J = 12,63 Hz; 1,99 ppm, 1 H, m; 1,66 ppm, 3 H, m; 1,30 ppm, 2 H, m.

15 Procedimiento 16



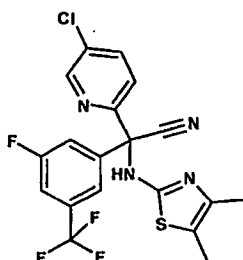
20 A una solución de 1-((S)-1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-((1S,2R)-2-hidroxíciclopentil)urea (9 mg, 0,016 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se le añadió DAST (3 mg, 0,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de HPLC preparativa Shimadzu-Phenomenex Luna 5 μ , 21,2 x 100 mm, eluyendo con CH₃CN al 10-90% (90% en H₂O, TFA al 0,1%), gradiente durante 15 min con caudal de 20 ml/min y detección UV a 220 nm, para dar (3aS, 6aS, -N-((S)-1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-ciclopenta[d]oxazol-2-amina en forma de un sólido de color blanco (8 mg, 91%). TR de CLEM = 3,27 min [M+H]⁺ 551,94 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm eluyendo con MeOH al 10-90%/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%; 4 ml/min, supervisando a 220 nm) RMN: 500 MHz ¹H (CDCl₃) 10,57 ppm, 1H, m; 8,54 ppm, 1H, m.; 7,67 ppm, 1H, m; 7,16 ppm, 5H, m; 7,05 ppm, 1H, m; 6,94 ppm, 1H, m; 6,67 ppm, 2H, m; 5,95 ppm, 1H, t; 5,19 ppm, 1H, t; 4,54 ppm, 1H, t; 3,87 ppm, 2H, m; 2,12 ppm, 1H, m; 1,91 ppm, 1H, m; 1,83 ppm, 1H, m; 1,68 ppm, 2H, m; 1,50 ppm, 1H, m.

Ejemplo 78



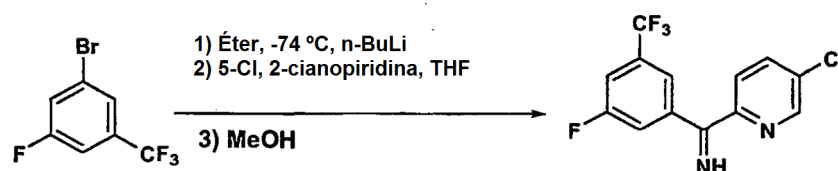
2-(5-Cloropiridin-2-il)-2-(4,5-dimetiltiazol-2-ilamino)-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)acetato de metilo

Ejemplo 79



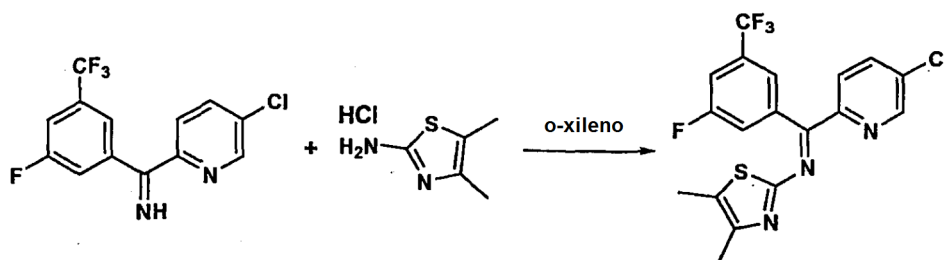
2-(5-cloropiridin-2-il)-2-(4,5-dimetiltiazol-2-ilamino)-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)acetonitrilo

5 Procedimiento 17



A -74 °C, a una solución de 1-bromo-3-fluoro-5-(trifluorometil)benceno (11 g, 45,2 mmol) en éter (200 ml) se le añadió gota a gota n-BuLi (20 ml, 2,5 M en hexano, 49,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -74 °C durante 2 h. Una solución de 5-C₁₋₂-cianopiridina (6,23 g, 45,2 mmol) en THF (100 ml) se le añadió a la mezcla de reacción mediante una canalización. La solución de reacción de color pardo amarillo se volvió oscura. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de MeOH seco a -70 °C y después se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a un pequeño volumen, se filtró y el sólido se separó y se enjuagó con éter. Los filtrados combinados se concentraron para producir (5-cloro-piridin-2-il)(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)metanimina en forma de un aceite de color negro. TR de CLEM = 3,913 min [M+H] 303,95 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90%/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%; 4 ml/min, supervisando a 220 nm)

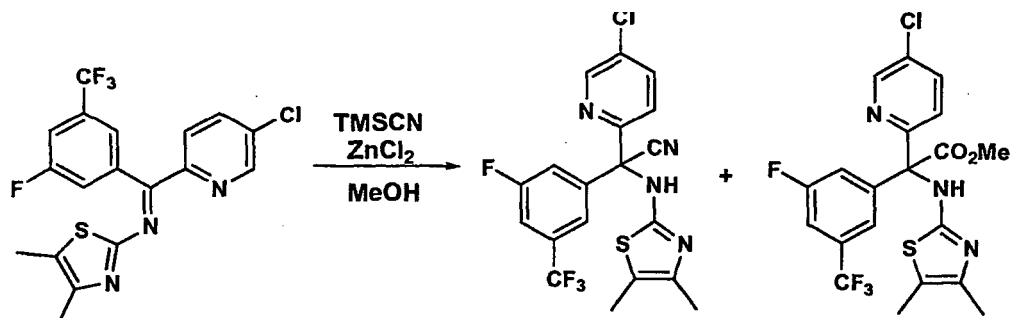
Procedimiento 18



Una solución de (5-cloropiridin-2-il)(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)metanimina (1,7 g, 5,6 mmol) y sal HCl de 4,5-dimetiltiazol-2-amina (900 mg, 5 mmol) en o-xileno (10 ml) se calentó a 150 °C durante 18 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ISCO (columna de 80 g) usando hexanos/EtOAc (0-40%) durante 25 min para dar (E)-N-((5-cloropiridin-2-il)(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)metileno)-4,5-dimetiltiazol-2-amina en forma de un sólido de color beige (910 mg, rendimiento del 44%). TR de CLEM = 4,00 min [M+H] 413,87 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm eluyendo con MeOH al 10-90%/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%; 4 ml/min, supervisando a 220 nm).

25

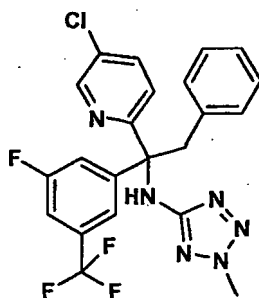
Procedimiento 19



A 0 °C, a una solución de N-((5-cloropiridin-2-il)(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)metileno)-4,5- dimetilthiazol-2-amina (848 mg, 2,05 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió ZnCl₂ (214 mg, 1,43 mmol), seguido de la adición de TMSCN (830 µl, 6,19 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se calentó a 65 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se diluyó mediante la adición de DCM. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró. Una porción del residuo se purificó por cromatografía ISCO (columna de 12 g) usando hexanos/EtOAc (0-300%) durante 22 min. Se eluyó 2-(5-cloropiridin-2-il)-2-(4,5-dimetiltiazol-2-ilamino)-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)acetato de metilo a un tiempo de retención de 7-8 min. TR de CLEM = 3,25 min [M+H] 473,84 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90%/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%; 4 ml/min, supervisando a 220 nm). RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) 7,74 ppm, 1 H, s; 7,67 ppm, 1 H, dd, J = 8,5 7, 2,42 Hz; 7,56 ppm, 1 H, m; 7,30 ppm, 2 H, m; 3,76 ppm, 3 H, m; 2,09 ppm, 6 H, m.

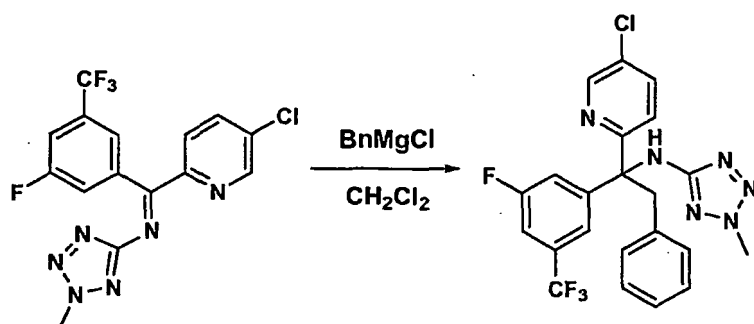
Las fracciones que se eluyeron a un tiempo de retención de 9-10 min se concentraron y el residuo se determinó que era una mezcla de 2-(5-cloropiridin-2-il)-2-(4,5-dimetiltiazol-2-ilamino)-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)acetato de metilo e impureza. La purificación adicional se completó mediante una columna de HPLC preparativa Shimadzu-Phenomenex Luna 5µ, 21,2 x 100 mm, eluyendo con MeOH al 40-100% (90% en H₂O, TFA al 0,1%) gradiente durante 10 min con caudal 20 ml/min y detección UV a 220 nm. Se eluyó 2-(5-cloropiridin-2-il)-2-(4,5-dimetiltiazol-2-ilamino)-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)acetato de metilo a un tiempo de retención de 11,276 min. TR de CLEM = 3,69 min [M+H] 440,89 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90%/H₂O durante 4 minutos que contenía TFA al 0,1%; 4 ml/min, supervisando a 220 nm). RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) 8,61 ppm, 1 H, d, J = 2,64 Hz; 7,80 ppm, 1 H, s; 7,74 ppm, 1 H, dd, J = 8,3 5, 2,20 Hz; 7,56 ppm, 1 H, d, J = 8,79 Hz; 7,34 ppm, 1 H, d, J = 7,91 Hz; 7,27 ppm, 1 H, m; 2,15 ppm, 3 H, s; 2,08 ppm, 3 H, s.

Ejemplo 80



N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina

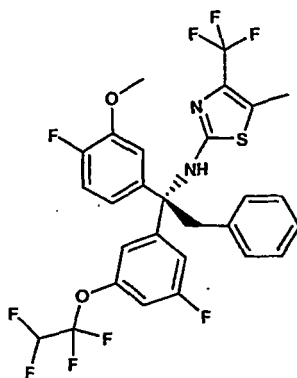
Procedimiento 20



Se preparó N-((5-cloropiridin-2-il)(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)metileno)-1-metil-1H-tetrazol-5-amina por un procedimiento como el que se ha descrito en el Procedimiento 18 con un rendimiento del 23%. TR de CLEM = 3,65 min [M+H] 384,89 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90%/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%; 4 ml/min, supervisando a 220 nm).

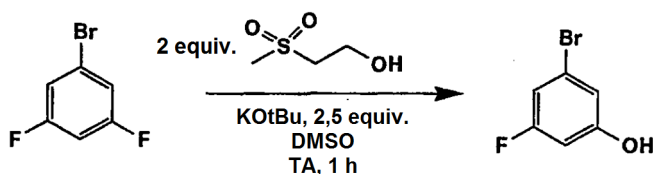
- 5 A -78 °C a una solución de N-((5-cloropiridin-2-il)(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)metileno)-1-metil-1H-tetrazol-5-amina (135 mg, 0,35 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se le añadió gota a gota BnMgCl (0,4 ml, 1 M en éter, 0,4 mol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 5 min, después se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente. Después de 30 min, la mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl saturado y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ISCO (columna de 12 g) usando hexanos/EtOAc (0-20%) durante 16 min para dar N-(1-(5-cloropiridin-2-il)-1-(3-
10 -fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-1-metil-1H-tetrazol-5-amina en forma de un sólido de color amarillo (26 mg, rendimiento del 16%). TR de CLEM = 4,05 min [M+H] 477,26 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90%/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%; 4 ml/min, supervisando a 220 nm). RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) 8,34 ppm, 1 H, d, J = 2,02 Hz; 7,63 ppm, 2 H, m; 7,39 ppm, 1 H, d, J = 9,85 Hz; 7,25 ppm, 1 H, d, J = 3,79 Hz; 7,21 ppm, 1 H, d, J = 8,08 Hz; 7,11 ppm, 2 H, m; 7,02 ppm, 2 H, t, J = 7,33 Hz; 6,42 ppm, 2 H, d, J = 7,07 Hz; 4,40 ppm, 1 H, d, J = 13,14 Hz; 4,09 ppm, 3 H, s; 3,68 ppm, 1 H, d, J = 13,14 Hz.

Ejemplo 81

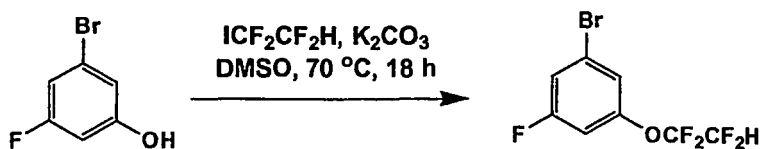


- 20 (S)-N-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-2-feniletil)-5-metil-4-(trifluorometil)tiazol-2-amina

Procedimiento 21

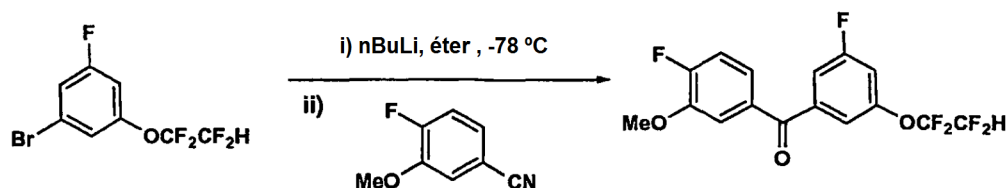


- 25 Una solución de 1-bromo-3,5-difluorobenceno (20,0 g, 104 mmol) se enfrió en un baño de agua y se añadió 2-(metilsulfonyl)etanol (26,0 g, 207 mmol) en DMSO (100 ml). Se añadió en porciones 2-metilpropan-2-olato potásico (29,0 g, 260 mmol) a esta mezcla de reacción. La mezcla de reacción se volvió oscura. Después de que la reacción se completara, el baño de agua se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El pH se ajustó a 1 usando HCl 1 N, y la mezcla de reacción se extrajo con éter (3 x 200 ml). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con NaOH acuoso 1 N (2 x 200 ml). La fase de NaOH se separó, se acidificó a pH 1 y se extrajo con éter (3 x
30 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El volumen de disolvente filtrado se concentró, pero NO a sequedad completa, debido a la volatilidad del 3-bromo-5-fluorofenol y se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) 6,81 ppm, 1 H, dt, J = 8,35 Hz y 1,98 Hz; 6,78 ppm, 1 H, m; 6,50 ppm, 1 H, dt, J = 9,67 Hz y 2,20 Hz.



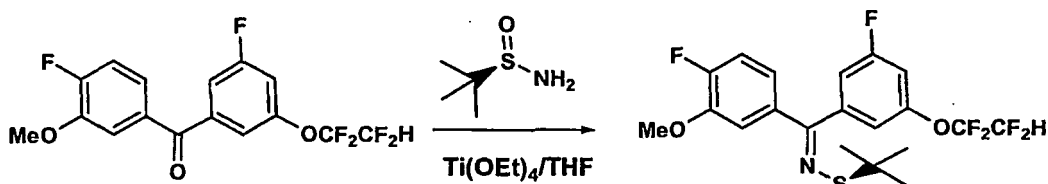
5 A una solución de 3-bromo-5-fluorofenol (104 mmol, en bruto) y yodo-1,1,2,2-tetrafluoroetano (28,4 g, 125 mmol) en DMSO (80 ml) se le añadió K_2CO_3 (57,0 g, 420 mmol). La mezcla de reacción se cerró herméticamente en un matraz de fondo redondo a presión con paredes de vidrio gruesas y se calentó a 70 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con éter (3 x 200 ml). Las fases de éter combinadas se lavaron con NaOH 1 N (2 x 200 ml), agua (2 x 200 ml) y NaCl saturado (200 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en éter (150 ml) y se filtró a través de un lecho de alúmina básica activada. El filtrado se concentró para dar 1-bromo-3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benceno en forma de un aceite de color amarillo pálido (27,2 g, 88% en dos etapas) que se usó sin purificación adicional. CLEM: TR = 1,91 min, [M+H] Pico no ionizable (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90%/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1%; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) 7,19 ppm, 2H, m; 6,92 ppm, 1H, d, J = 8,35 Hz; 5,88 ppm, 1H, tt; J = 52,95 Hz y 2,64 Hz.

Procedimiento 22



15 A una solución de 1-bromo-3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benceno (15 g, 51,7 mmol) en Et₂O (100 ml) se le añadió n-BuLi (20,7 ml, 2,5 M, 51,7 mmol) a -75 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta -60 °C, seguido de la adición de 4-fluoro-3-metoxi-benzonitrilo (7,5 g, 46,6 mmol) en una mezcla de THF y Et₂O (6 ml / 6 ml). La reacción se interrumpió inmediatamente mediante la adición de H₂O. La porción acuosa se extrajo con Et₂O. La porción orgánica separada se lavó con HCl 1 N, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ISCO, usando hexanos/EtOAc (0-10%) para proporcionar (4-fluoro-3-metoxifenil)(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi) fenil)metanona en forma de un polvo de color blanco (13 g, 71%). CLEM: TR = 4,101 min, [M+H] 345,1 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90%/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%; 4 ml/min, supervisando a 220 nm)

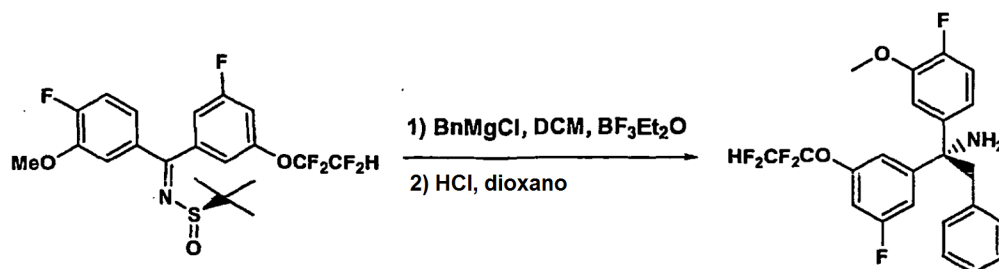
Procedimiento 23



25 H O

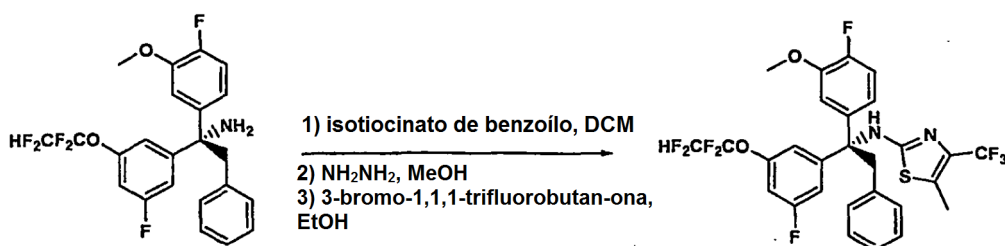
30 A una solución de (4-fluoro-3-metoxifenil)(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)metanona (16 g, 43 mmol) en THF (70 ml) se le añadió Ti(OEt)₄ (15 g, 65,9 mmol), seguido de la adición de (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida (5,86 g, 48,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de NaCl saturado. La mezcla resultante se filtró y el disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ISCO, usando hexanos/EtOAc (10-50%) para proporcionar (R)-N-((4-fluoro-3-metoxifenil)(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfonamida en forma de un aceite (15 g, 75%). CLEM: TR = 4,01 min, [M+H] 468,1 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90%/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%; 4 ml/min, supervisando a 220 nm).

Procedimiento 24



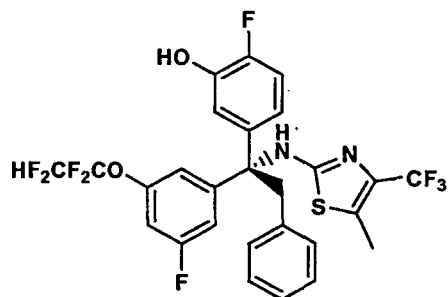
5 A una solución de (R)-N-((4-fluoro-3-metoxifenil)(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (4,4 g, 9,42 mmol) en CH₂Cl₂ (190 ml, 0,05 M) a -71 °C se le añadió BF₃-Et₂O (2,37 ml, 18,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y se añadió BnMgCl (25 ml, 1 N en Et₂O, 26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -75 °C durante 5 min más, y se inactivó mediante la adición de NH₄Cl saturado. La porción orgánica se separó, se lavó con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ISCO, usando hexanos/EtOAc (0-80%) para dar (R)-N-((S)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfunamida en forma de una mezcla de dos diastereómeros. Después, la mezcla (proporción 1 a 4) se separó con una columna quiral AD, usando IPA al 20%/hep/0,15 DEA como fase móvil para proporcionar (R)-N-((S)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfunamida (0,79 g, rendimiento del 15%). CLEM: TR = 2,09 min, [M+H] 560,2 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90%/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1%; 5 ml/min, supervisando a 220 nm).

20 A una solución de (R)-N-((S)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,1 g, 2 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió HCl 4 N (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida. Al residuo se le añadió NaHCO₃ saturado, y la porción acuosa se extrajo con éter. La porción orgánica separada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ISCO (columna de 40 g) usando hexanos/EtOAc (0-60%) durante 18 min para dar (S)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletanamina en forma de un aceite incoloro (540 mg, rendimiento del 59%). CLEM: RT = 1,74 min, [M+H]⁺ = 439,3 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90%/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1%; 5 ml/min, supervisando a 220 nm).



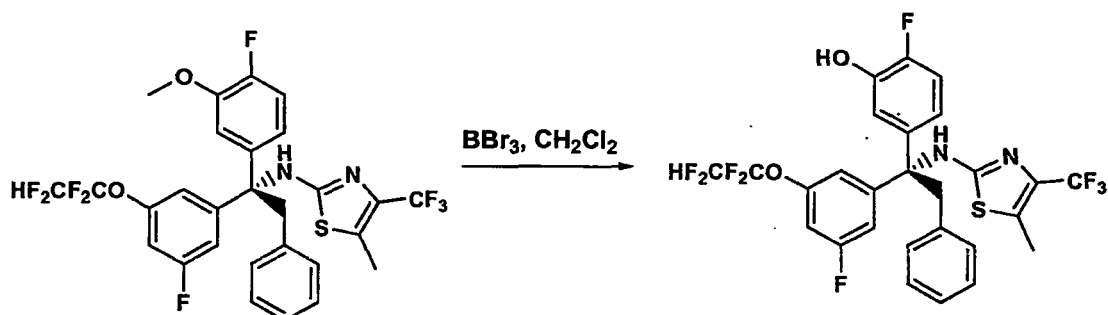
30 (S)-N-((S)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-5-metil-4-(trifluorometil)tiazol-2-amina. CLEM: TR = 4,352 min [M+H] 621,1 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90%/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%; 4 ml/min, supervisando a 220 nm) RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) 7,09 ppm, 6 H, m; 6,91 ppm, 3H, m; 6,65 ppm, 2 H, m; 6,42 ppm, 1 H, s; 5,88 ppm, 1 H, m; 3,75 ppm, 3 H, s; 3,71 ppm, 2 H, d, 7=5,81 Hz; 2,29 ppm, 3 H, m.

Ejemplo 82



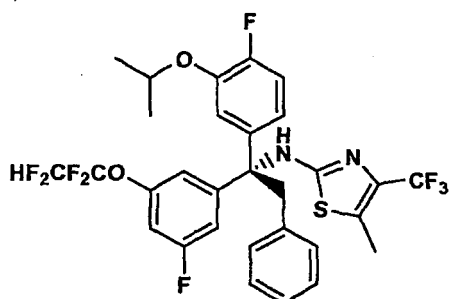
(S)-2-fluoro-5-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-1-(5-metil-4-(trifluorometil)tiazol-2-ilamino)-2-feniletil)fenol

5 Procedimiento 25



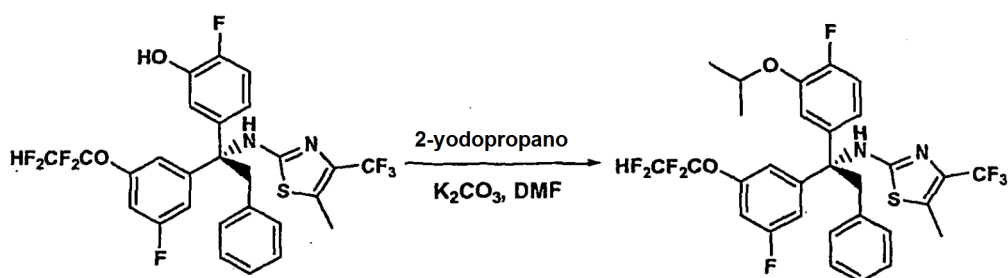
A una solución de (S)-N-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-2-feniletil)-5-metil-4-(trifluorometil)tiazol-2-amina (28,5 mg, 0,046 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) a -76°C se le añadió BBr_3 (460 μl , 1 M en DCM, 0,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -76°C durante 2 h y se inactivó mediante la adición de MeOH. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante una columna de HPLC preparativa Phenomenex Luna AXIA S5 30 x 100 mm Ballistic, MeOH al 50-100% (90% en agua, TFA al 0,1%) gradiente durante 10 min con caudal 40 ml/min y detección UV a 220 nm. Se eluyó (S)-2-fluoro-5-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-1-(5-metil-4-(trifluorometil)tiazol-2-ilamino)-2-feniletil)fenol a un tiempo de retención de 11,09 min y se aisló en forma de una goma incolora (20 mg, rendimiento del 72%). CLEM: TR = 4,12 min [M+H]⁺ 607,2 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90%/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%; 4 ml/min, supervisando a 220 nm). RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) 7,14 ppm, 3 H, m; 6,95 ppm, 6 H, m; 6,65 ppm, 2 H, m; 6,07 ppm, 1 H, s; 5,88 ppm, 1 H, m; 3,69 ppm, 2 H, d, 7=1,26 Hz; 3,49 ppm, 1 H, s; 2,29 ppm, 3 H, c, 7=2,19 Hz.

Ejemplo 83



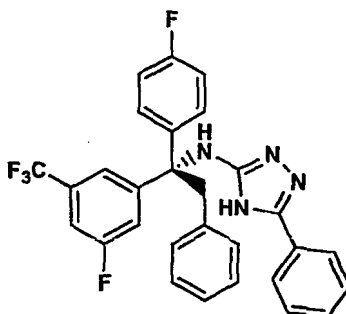
20 ((S)-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-2-feniletil)-5-metil-4-(trifluorometil)tiazol-2-amina

Procedimiento 26



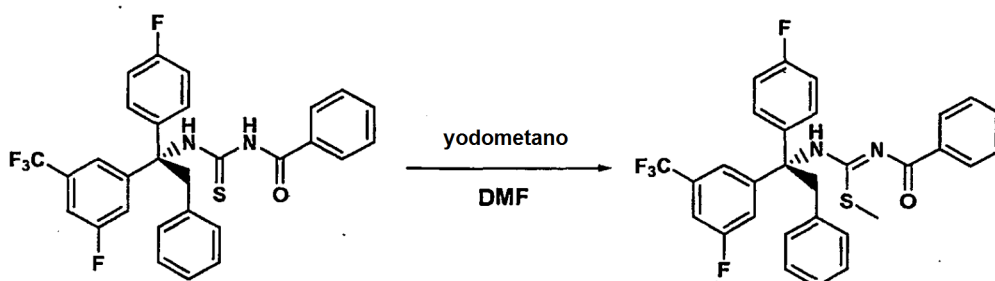
5 A una solución de (S)-2-fluoro-5-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(5-metil-4-(trifluorometil)tiazol-2-ilamino)-2-feniletil)fenol (16 mg, 0,026 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadió K_2CO_3 (8 mg, 0,058 mmol), seguido de la adición de 2-yodopropano (5 mg, 0,03 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se purificó mediante una columna de HPLC preparativa Phenomenex AXIA Luna S5 30 x 75 mm Ballistic, ACN al 50-100% (90% en agua, TFA al 0,1%) gradiente durante 10 min con un caudal 40 ml/min y detección UV a 220 nm. Se eluyó (S)-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-5-metil-4-(trifluorometil)tiazol-2-amina a un tiempo de retención de 10,99 min (13 mg, rendimiento del 77%). CLEM: TR = 4,38 min [M+H] 649,2 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90%/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%; 4 ml/min, supervisando a 220 nm). RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) 7,18 ppm, 1 H, m; 7,11 ppm, 3 H, m; 6,97 ppm, 5 H, m; 6,59 ppm, 2 H, d, J = 7,07 Hz; 5,86 ppm, 1 H, m; 4,46 ppm, 1 H, m; 3,71 ppm, 2 H, s; 2,29 ppm, 3 H, m; 1,24 ppm, 6 H, dd, J = 8,84, 6,06 Hz.

15 Ejemplo 84



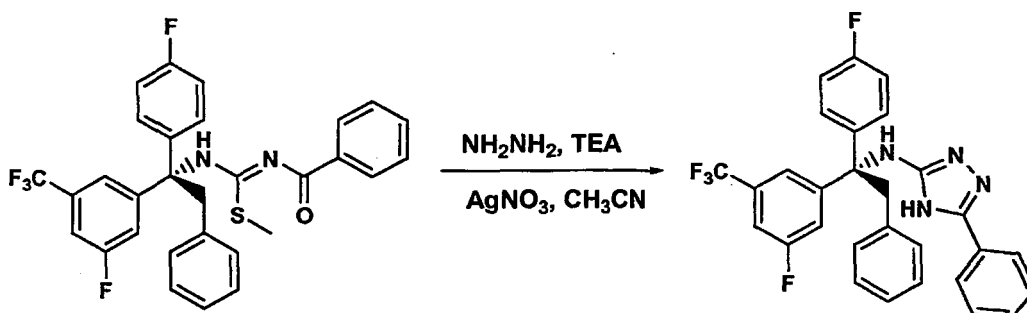
(S)-N-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-amina

Procedimiento 27



20 A una solución de (S)-N-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)carbamotioil) benzamida (70 mg, 0,13 mmol), preparada por un procedimiento que se describe en los Procedimientos 22, 23, 24 y 9, en DMF (0,5 ml), se le añadió yodometano (10 μ l, 0,15 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, seguido de la adición de H₂O. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La porción orgánica separada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar N'-benzoil-N-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)carbamimidatoato de (S,Z)-metilo en forma de un sólido de color blanco (58 mg, rendimiento del 81%). CLEM: TR = 4,49 min [M+H] 554,92 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90%/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%; 4 ml/min, supervisando a 220 nm).

Procedimiento 28



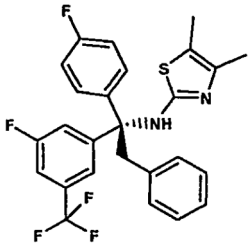
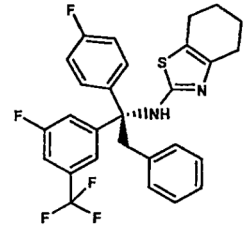
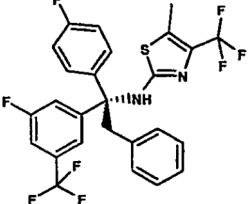
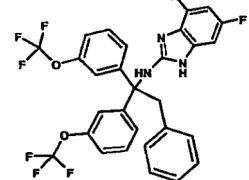
A una solución de N'-benzoyl-N-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)carbamimidotioato de (S,Z)-metilo (58 mg, 0,1 mmol) y TEA (28 μ l, 0,2 mmol) en CH₃CN (1 ml) se le añadió gota a gota una solución de AgNO₃ (26 mg, 0,15 mmol) en CH₃CN (1 ml), seguido de la adición de NH₂NH₂ (10 μ l, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ISCO (columna de 4 g) usando hexanos/EtOAc (0-30%) durante 10 min para dar (S)-N-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-amina en forma de un sólido de color blanco (36 mg, rendimiento del 69%). CLEM: TR = 4,25 min [M+H]⁺ 520,97 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90%/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1%; 4 ml/min, supervisando a 220 nm). RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) 7,77 ppm, 2 H, dd, J = 7,83, 1,52 Hz; 7,37 ppm, 4 H, m; 7,26 ppm, 4 H, m; 7,10 ppm, 3 H, m; 6,98 ppm, 2 H, m; 6,63 ppm, 2 H, d, J = 7,33 Hz; 3,97 ppm, 1 H, m; 3,85 ppm, 1 H, m.

TABLA 5

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención Min./ Masa Molecular	Preparado de la misma manera que se describe en:
85		N-(2-fenil-1,1-bis (3-(trifluorometoxi) fenil)etil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d] tiazol-2-amina	3,89, CL (1) 579,32 [M+H] ⁺	Procedimientos 22, 23, 24 y 9
86		4,5-dimetil-N-(2-fenil-1,1-bis (3-(trifluorometoxi) fenil) etil)tiazol-2-amina	3,77, CL (1) 553,30 [M+H] ⁺	Procedimientos 22, 23, 24, 9 y 11
87		5-metil-N-(2-fenil-1,1-bis (3-(trifluorometoxi) fenil)etil)- 4-(trifluorometil) tiazol-2-amina	4,50, CL (1) 607,27 [M+H] ⁺	Procedimientos 22, 23, 24, 9 y 11

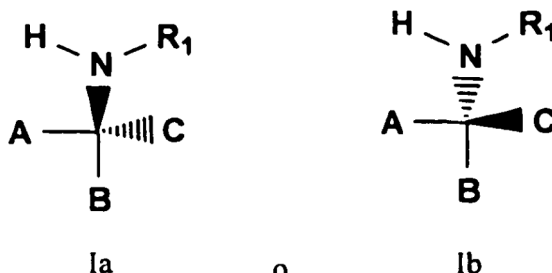
15

(Continuación)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de retención Min./ Masa Molecular	Preparado de la misma manera que se describe en:
88		(S)-N-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil) fenil)-1-(4-fluorofenil)-2- feniletil)-4,5-dimetiltiazol-2- amina	3,63 LC(1) 489,34 [M+H] ⁺	Procedimientos 22, 23, 24, 9 y 11
89		(S)-N-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil) fenil)-1-(4-fluorofenil)-2- feniletil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d] tiazol-2-amina	3,78 LC(1) 515,35 [M+H] ⁺	Procedimientos 22,23, 24, and 9
90		(S)-N-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil) fenil)-1-(4-fluorofenil)-2- feniletil)-5-metil- 4-(trifluorometil) tiazol-2-amina	4,51, CL (1) 542,96 [M+H] ⁺	Procedimientos 22, 23, 24, 9 and 11
91		4,6-difluoro-N-(2- fenil-1,1-bis (3-(trifluorometoxi) fenil) etil)-1H- benzo[d]imidazol-2- amina	3,85 LC(1) 594,31 [M+H] ⁺	Procedimiento 22, 23, 24 and 6

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula Ia o Ib



o estereoisómeros o profármacos seleccionados entre acetatos, pivalatos, metilcarbonatos o benzoatos del mismo o formas salinas farmacéuticamente aceptables del mismo, en las que:

A es:

(a) piridilo, que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C_1-C_6), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{20} , 3) $-OR_6$, 4) alquiltio (C_1-C_6), 5) ciano, 6) nitro, 7) $-NR_9R_{10}$, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{20} , 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{20} , 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{20} , 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{20} , 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{20} , 13) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{20} , 14) haloalquilo (C_1-C_6), 15) $-COR_6$ y 16) $=O$;

(b) fenilo, que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C_1-C_6), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{20} , 3) $-OR_6$, 4) alquiltio (C_1-C_6), 5) ciano, 6) nitro, 7) $-NR_9R_{10}$, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{20} , 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{20} , 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{20} , 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{20} , 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{20} , 13) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{20} , 14) haloalquilo (C_1-C_6) y 15) $-COR_6$;

B es fenilo, que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C_1-C_6), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{20} , 3) $-OR_6$, 4) alquiltio (C_1-C_6), 5) ciano, 6) nitro, 7) $-NR_9R_{10}$, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{20} , 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{20} , 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{20} , 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{20} , 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{20} , 13) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{20} y 14) haloalquilo (C_1-C_6);

C es alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{20} , o 2) un heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene nitrógeno, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{20} ;

R_1 es un heteroarilo de 5 a 14 miembros que contiene nitrógeno, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C_1-C_6), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{20} , 3) $-OR_6$, 4) alquiltio (C_1-C_6), 5) ciano, 6) nitro, 7) $-NR_9R_{10}$, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{20} , 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{20} , 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{20} , 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{20} , 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{20} , 13) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{20} , 14) haloalquilo (C_1-C_6), 15) $-COR_6$, 16) $=O$, 17) $-COOR_6$, 18) $-CONR_6R_6$ y 19) $-CONR_9NR_9R_{10}$;

R_6 , en cada aparición, es independientemente:

(a) alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) $-OH$, 3) alquilo (C_1-C_6), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{20} , 4) $-OR_{36}$, 5) alquiltio (C_1-C_6), 6) ciano, 7) nitro, 8) $-NR_9R_{10}$, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{20} , 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{20} , 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{20} 12) haloalquilo (C_1-C_6), 13) alqueno (C_2-C_6), 14) $-COOH$, 15) $-CONR_{36}R_{36}$, 16) $=O$, 17) alquino (C_2-C_6), 18) $-COR_{36}$, 19) $-S(O)_pR_{36}$,

20) -SO₂NHR₃₆, 21) -COOR₃₆ y 22) -NHC(CN)NHR₃₆;

(b) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) -COOH, 17) -CONR₃₆R₃₆, 18) =O, 19) alquinilo (C₂-C₆), 20) -COR₃₆, 21) -S(O)_pR₃₆, 22) -SO₂NHR₃₆, 23) -COOR₃₆ y 24) -NHC(CN)NHR₃₆;

(c) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alquenilo (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆ y 25) -NHC(CN)NHR₃₆;

(d) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alquenilo (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆ y 25) -NHC(CN)NHR₃₆;

(e) heterociclilo, distinto de heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₉R₁₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 14) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 15) haloalquilo (C₁-C₆), 16) alquenilo (C₂-C₆), 17) -COOH, 18) -CONR₃₆R₃₆, 19) =O, 20) alquinilo (C₂-C₆), 21) -COR₃₆, 22) -S(O)_pR₃₆, 23) -SO₂NHR₃₆, 24) -COOR₃₆ y 25) -NHC(CN)NHR₃₆; o

(f) hidrógeno;

R₉ y R₁₀ son independientemente: (a) hidrógeno; o (b) -[(C=O)O]_nalquilo(C₁-C₈), en la que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀;

R₂₀ es: (a) halo; (b) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₁; (c) -OR₂₆; (d) alquiltio (C₁-C₆); (e) ciano; (f) nitro; (g) -NR₂₉R₃₀; (h) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₁; (i) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₁; (j) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₁; (k) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₁; (l) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₁; (m) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₁; (n) haloalquilo (C₁-C₆); (o) alquenilo (C₂-C₆); (p) -alquinilo (C₂-C₆); (q) -COR₂₆; (r) -COOR₂₆; (s) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₁; (t) cicloalquilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₁; o (u) -CONR₂₆R₂₆,

R₂₁ es: (a) halo; (b) alquilo (C₁-C₆); (c) -OR₂₆; (d) alquiltio (C₁-C₆); (e) ciano; (f) nitro; (g) -NR₂₉R₃₀; (h) arilo; (i) arilalquilo; (j) heteroarilo; (k) heteroarilalquilo; (l) heterociclilo; (m) heterocicilalquilo; (n) haloalquilo (C₁-C₆); (o) -CONR₂₆R₂₆; (p) alquenilo (C₂-C₆); (q) alquinilo (C₂-C₆); (r) cicloalquilo; (s) cicloalquilalquilo; (t) -COR₂₆; o (u) -COOR₂₆;

R₂₆, en cada aparición, es independientemente:

(a) alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀, 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) -NR₂₉R₃₀, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀, 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀, 12) haloalquilo (C₁-C₆), 13) alquenilo (C₂-C₆), 14) -COOH, 15) -CONR₃₆R₃₆, 16) =O, 17) alquinilo (C₂-C₆), 18) -COR₃₆, 19) -S(O)_pR₃₆, 20) -SO₂NHR₃₆, 21) -COOR₃₆ y 22) -NHC(CN)NHR₃₆;

(b) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de

R_{40} , 4) $-OR_{36}$, 5) alquiltio (C_1-C_6), 6) ciano, 7) nitro, 8) $-NR_{29}R_{30}$, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{40} , 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{40} , 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{40} , 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{40} , 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{40} , 14) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{40} , 15) haloalquilo (C_1-C_6), 16) $-COOH$, 17) $-CONR_{36}R_{36}$, 18) $=O$, 19) alquinilo (C_2-C_6), 20) $-COR_{36}$, 21) $-S(O)_pR_{36}$, 22) $-SO_2NHR_{36}$, 23) $-COOR_{36}$ y 24) $-NHC(CN)NHR_{36}$;

(c) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) $-OH$, 3) alquilo (C_1-C_6), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{40} , 4) $-OR_{36}$, 5) alquiltio (C_1-C_6), 6) ciano, 7) nitro, 8) $-NR_{29}R_{30}$, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{40} , 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{40} , 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{40} , 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{40} , 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{40} , 14) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{40} , 15) haloalquilo (C_1-C_6), 16) alquenilo (C_2-C_6), 17) $-COOH$, 18) $-CONR_{36}R_{36}$, 19) $=O$, 20) alquinilo (C_2-C_6), 21) $-COR_{36}$, 22) $-S(O)_pR_{36}$, 23) $-SO_2NHR_{36}$, 24) $-COOR_{36}$ y 25) $-NHC(CN)NHR_{36}$;

(d) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) $-OH$, 3) alquilo (C_1-C_6), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{40} , 4) $-OR_{36}$, 5) alquiltio (C_1-C_6), 6) ciano, 7) nitro, 8) $-NR_{29}R_{30}$, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{40} , 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{40} , 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{40} , 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{40} , 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{40} , 14) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{40} , 15) haloalquilo (C_1-C_6), 16) alquenilo (C_2-C_6), 17) $-COOH$, 18) $-CONR_{36}R_{36}$, 19) $=O$, 20) alquinilo (C_2-C_6), 21) $-COR_{36}$, 22) $-S(O)_pR_{36}$, 23) $-SO_2NHR_{36}$, 24) $-COOR_{36}$ y 25) $-NHC(CN)NHR_{36}$;

(e) heterociclilo, distinto de heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) $-OH$, 3) alquilo (C_1-C_6), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{40} , 4) $-OR_{36}$, 5) alquiltio (C_1-C_6), 6) ciano, 7) nitro, 8) $-NR_{29}R_{30}$, 9) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{40} , 10) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{40} , 11) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{40} , 12) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{40} , 13) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{40} , 14) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{40} , 15) haloalquilo (C_1-C_6), 16) alquenilo (C_2-C_6), 17) $-COOH$, 18) $-CONR_{36}R_{36}$, 19) $=O$, 20) alquinilo (C_2-C_6), 21) $-COR_{36}$, 22) $-S(O)_pR_{36}$, 23) $-SO_2NHR_{36}$, 24) $-COOR_{36}$ y 25) $-NHC(CN)NHR_{36}$; o

(f) hidrógeno;

R_{29} y R_{30} son independientemente hidrógeno o $-[(C=O)O]_r$ alquilo, en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{40} ;

R_{36} , en cada aparición, es independientemente alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, distinto de heteroarilo, en el que el alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{40} ;

R_{40} es halo, $-OH$, alquilo, alquiloxi, alquiltio, ciano, nitro, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, haloalquilo, haloalquiloxi, alquenilo, arilalquiloxi, $=O$, alquinilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo;

r es de 0 a 2;

s es de 0 a 1; y

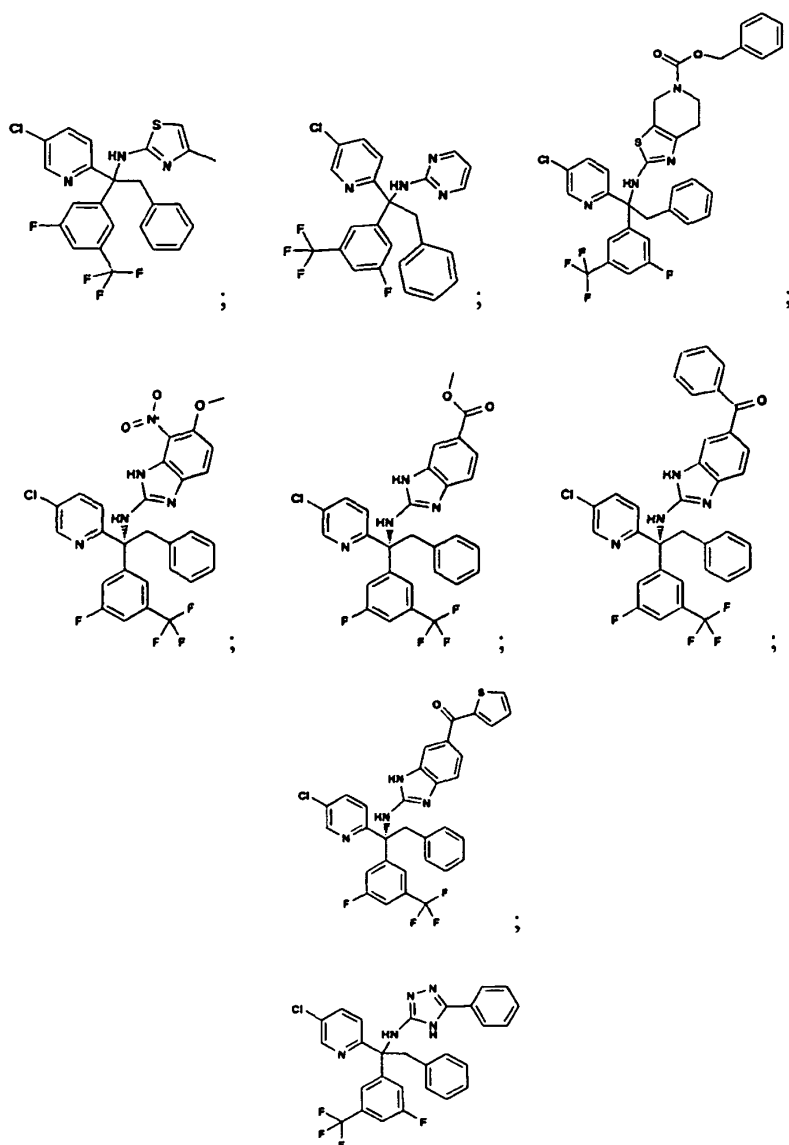
p es 1 ó 2;

en los que

el término "alquenilo" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono a carbono (tanto cis como trans);

el término "alquinilo" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono a carbono; y

el término "cicloalquilo" se refiere a grupos de anillo mono-, bi- o tri- homocíclicos de 3 a 15 átomos de carbono que están, respectivamente, totalmente saturados y parcialmente insaturados, en los que los anillos en los grupos cicloalquilo de múltiples anillos pueden estar condensados, puenteados y/o unidos a través de una o más uniones espiro; excluyendo los compuestos que tengan la siguiente fórmula:



2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que:

5 A es:

10 (a) piridilo, que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 8) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 9) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 10) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 11) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 12) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 13) haloalquilo (C₁-C₆) y 14) -COR₆;

15 (b) fenilo, que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) -NR₉R₁₀, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 13) heterocicilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 14) haloalquilo (C₁-C₆) y 15) -COR₆;

20 B es fenilo, que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) -NR₉R₁₀, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente

sustituido con uno o más de R₂₀, 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 13) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀ y 14) haloalquilo (C₁-C₆);

C es metilfenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀;

R₁ es un heteroarilo de 5 a 14 miembros que contiene nitrógeno, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo (C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 3) -OR₆, 4) alquiltio (C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) -NR₉R₁₀, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 13) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 14) haloalquilo (C₁-C₆), 15) -COR₆, 16) =O, 17) -COOR₆, 18) -CONR₆R₆ y 19) -CONR₉NR₉R₁₀; R₆, en cada caso, es independientemente:

(a) alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 9) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 10) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 11) haloalquilo (C₁-C₆), 12) alqueno (C₂-C₆), 13) -COOH, 14) alquinilo (C₂-C₆), 15) -COR₃₆ y 16) -COOR₃₆;

o
(b) hidrógeno;

R₉ y R₁₀ son independientemente: (a) hidrógeno; o (b) -[(C=O)O]_nalquilo (C₁-C₈), en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀;

R₂₀ es: (a) halo; (b) alquilo (C₁-C₆); (c) -OR₂₆; (d) alquiltio (C₁-C₆); (e) ciano; (f) nitro; (g) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₁; (h) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₁; (i) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₁; (j) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₁; (k) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₁; (l) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₁; (m) haloalquilo (C₁-C₆); (n) alqueno (C₂-C₆); (o) -alquinilo (C₂-C₆); (p) -COR₂₆; (q) -COOR₂₆; (r) cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₁; o (s) cicloalquilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₁;

R₂₁ es: (a) halo; (b) alquilo (C₁-C₆); (c) -OR₂₆; (d) alquiltio (C₁-C₆); (e) ciano; (f) nitro; (g) arilo; (h) arilalquilo; (i) heteroarilo; (j) heteroarilalquilo; (k) heterociclilo; (l) heterociclilalquilo; (m) haloalquilo (C₁-C₆); (n) alqueno (C₂-C₆); (o) alquinilo (C₂-C₆); (p) cicloalquilo; (q) cicloalquilalquilo; (r) -COR₂₆; o (s) -COOR₂₆;

R₂₆, en cada aparición, es independientemente:

(a) alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) -OH, 3) alquilo (C₁-C₆), 4) -OR₃₆, 5) alquiltio (C₁-C₆), 6) ciano, 7) nitro, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀, 9) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀, 10) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀, 11) haloalquilo (C₁-C₆), 12) alqueno (C₂-C₆), 13) -COOH, 14) alquinilo (C₂-C₆), 15) -COR₃₆, o 16) -COOR₃₆;

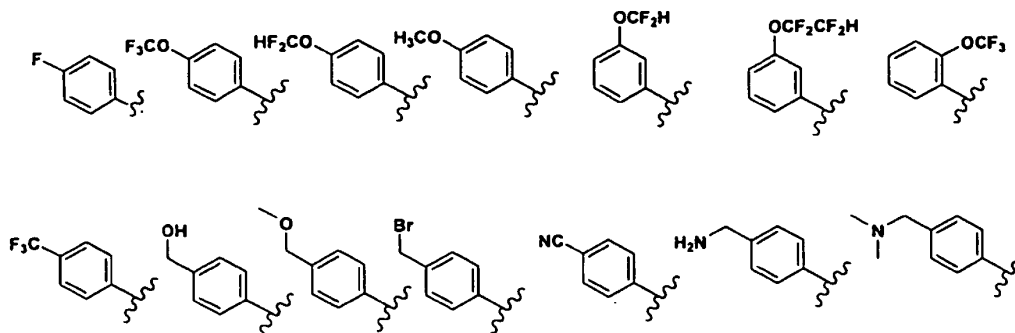
o
(b) hidrógeno;

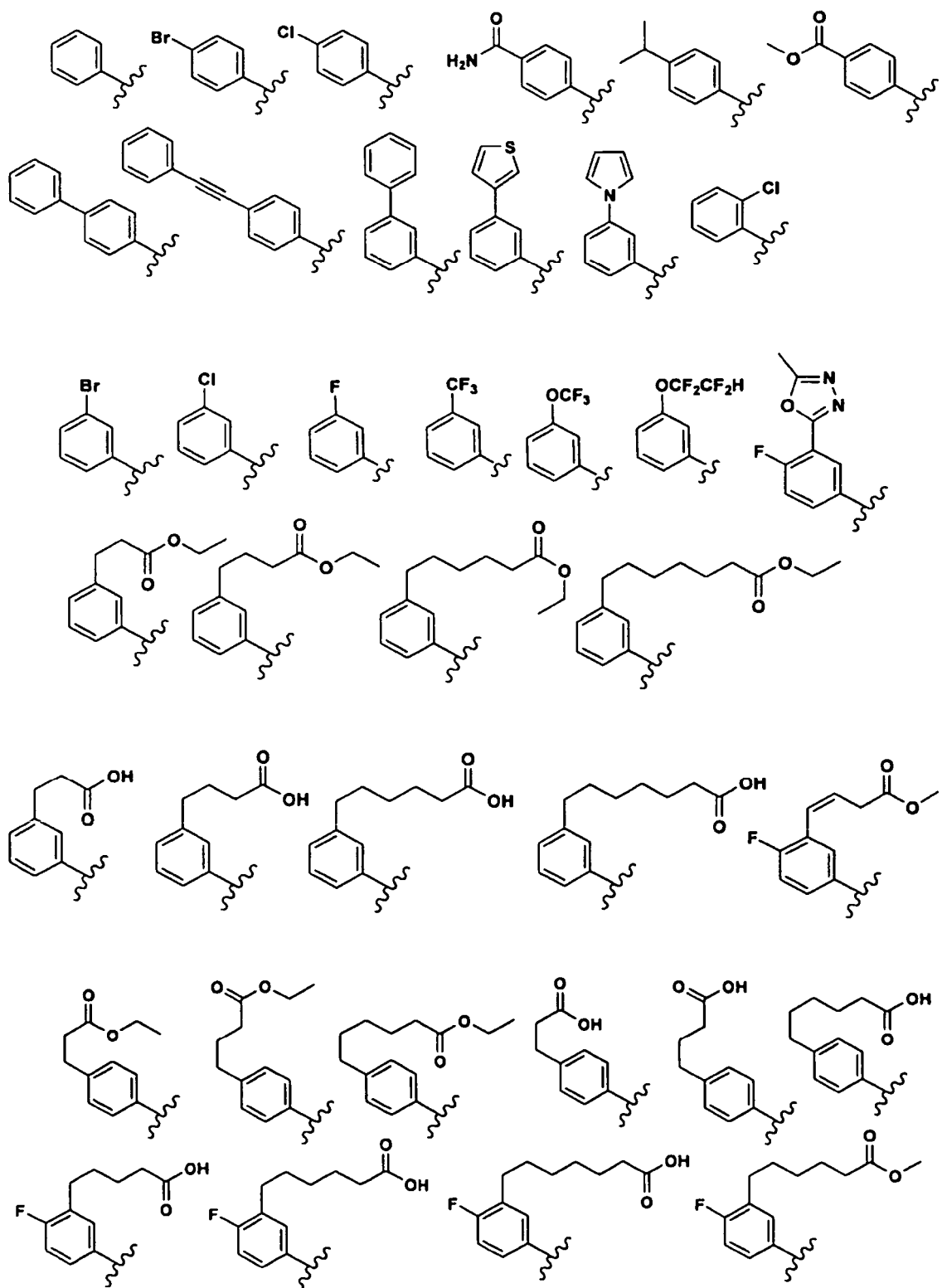
R₃₆, en cada aparición, es independientemente alquilo, arilo o heteroarilo, en el que el alquilo, arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₄₀; y

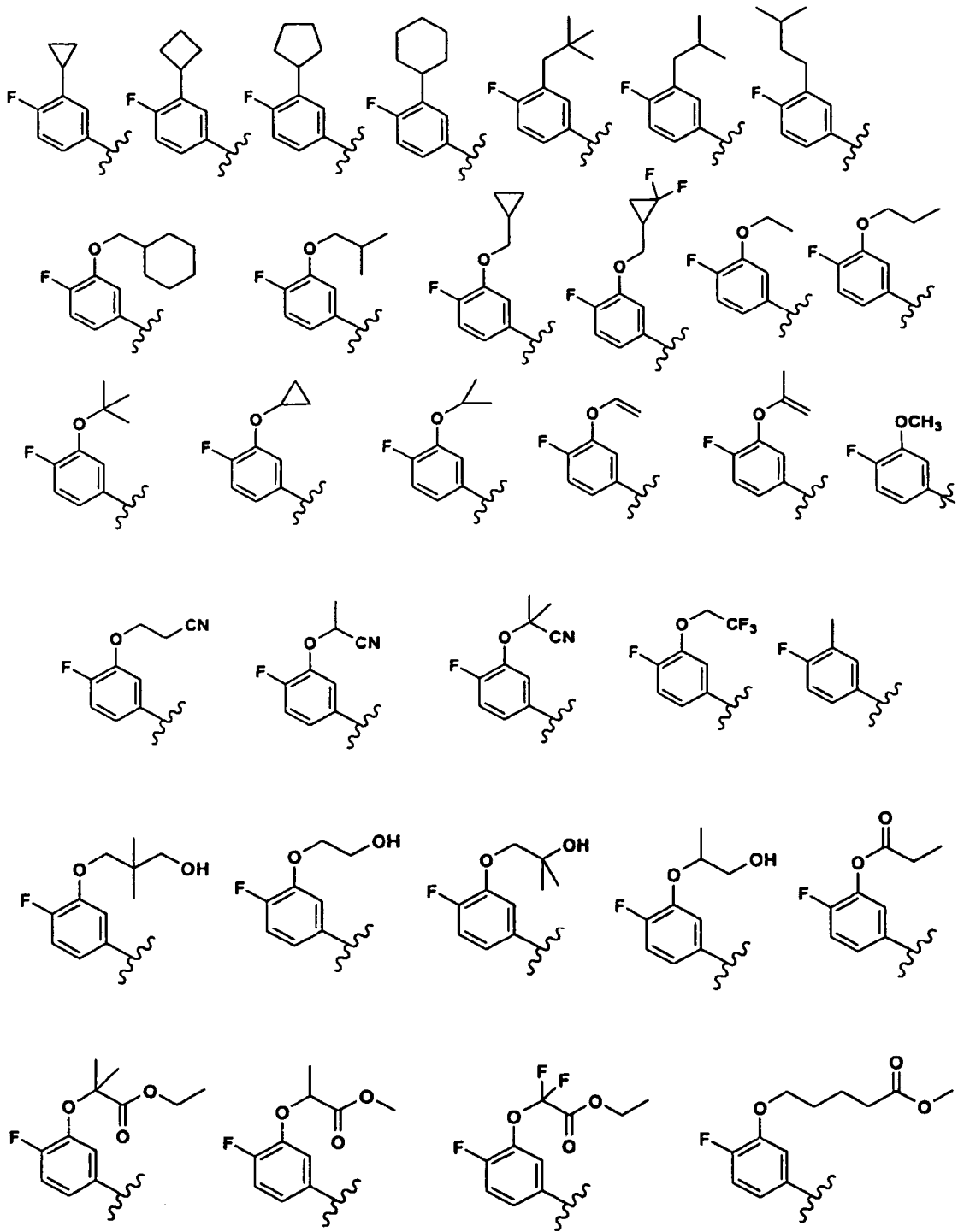
R₄₀ es halo, -OH, alquilo, alquiloxi, alquiltio, ciano, nitro, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, haloalquilo, haloalquiloxi, alqueno, arilalquiloxi, alquinilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo.

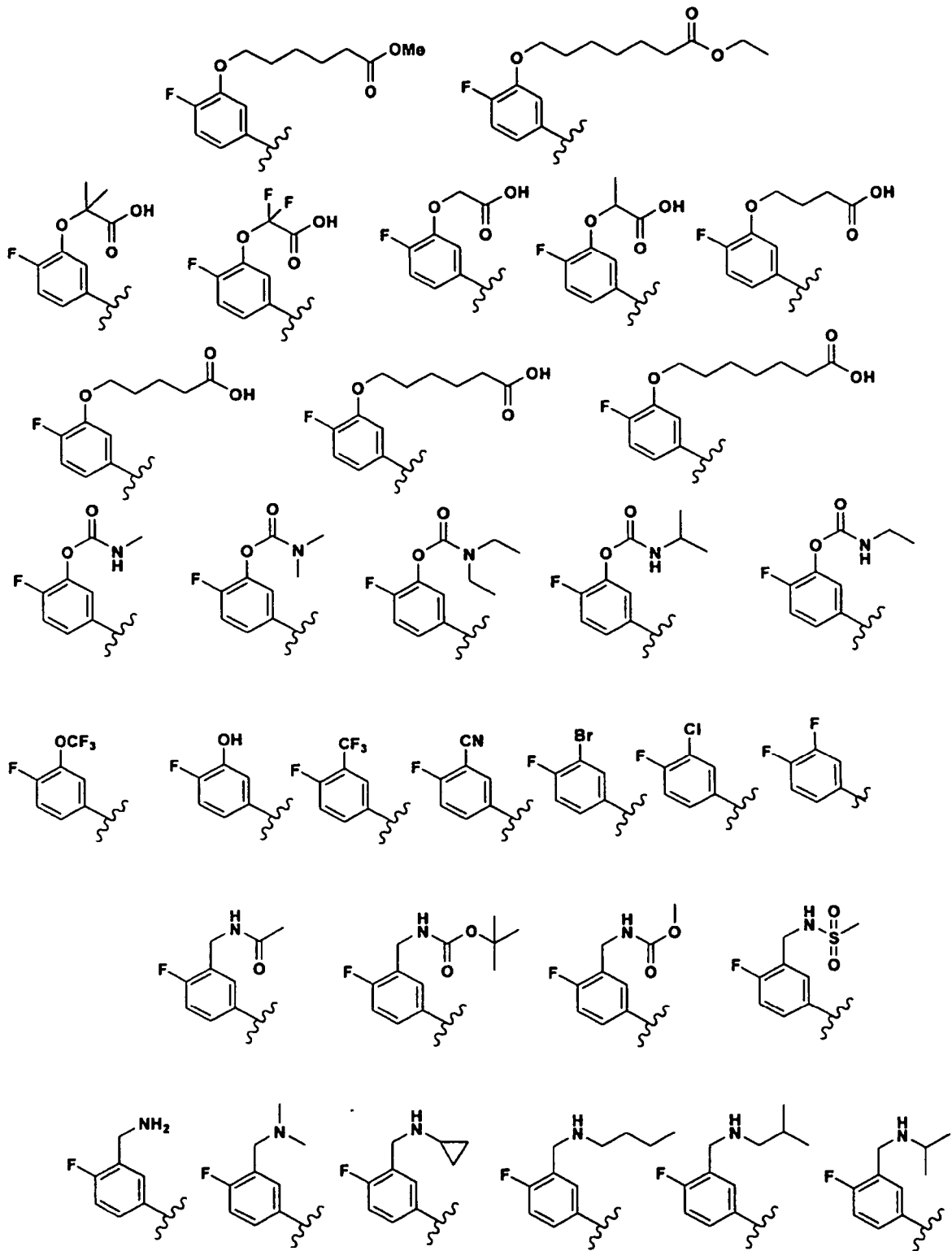
3. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que:

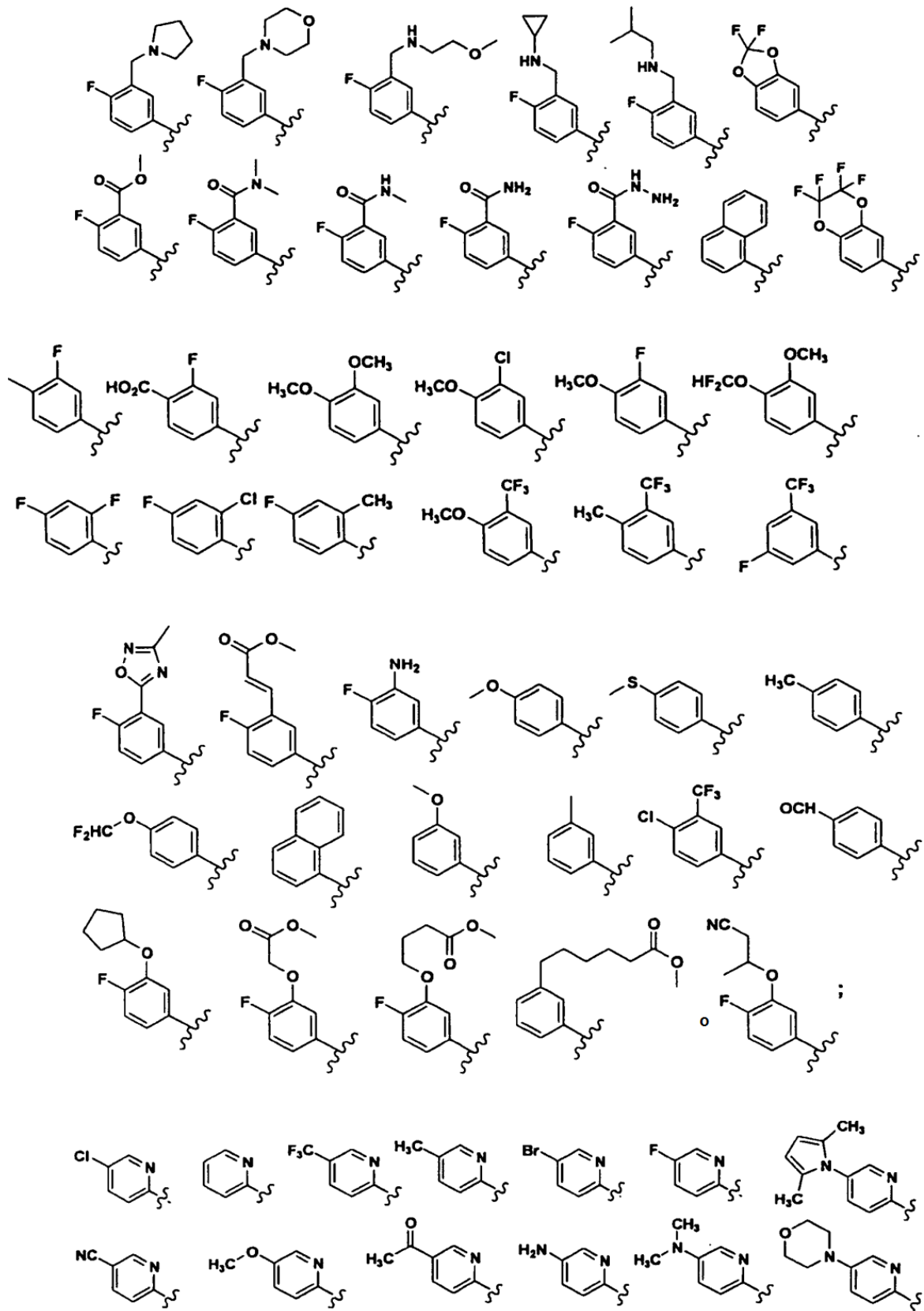
A es:

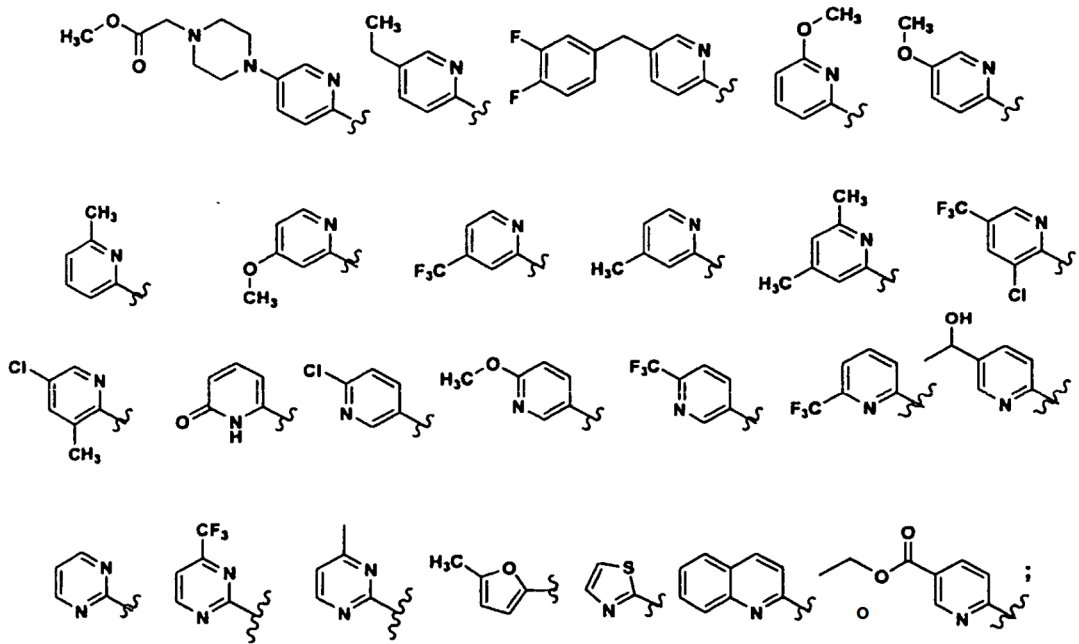




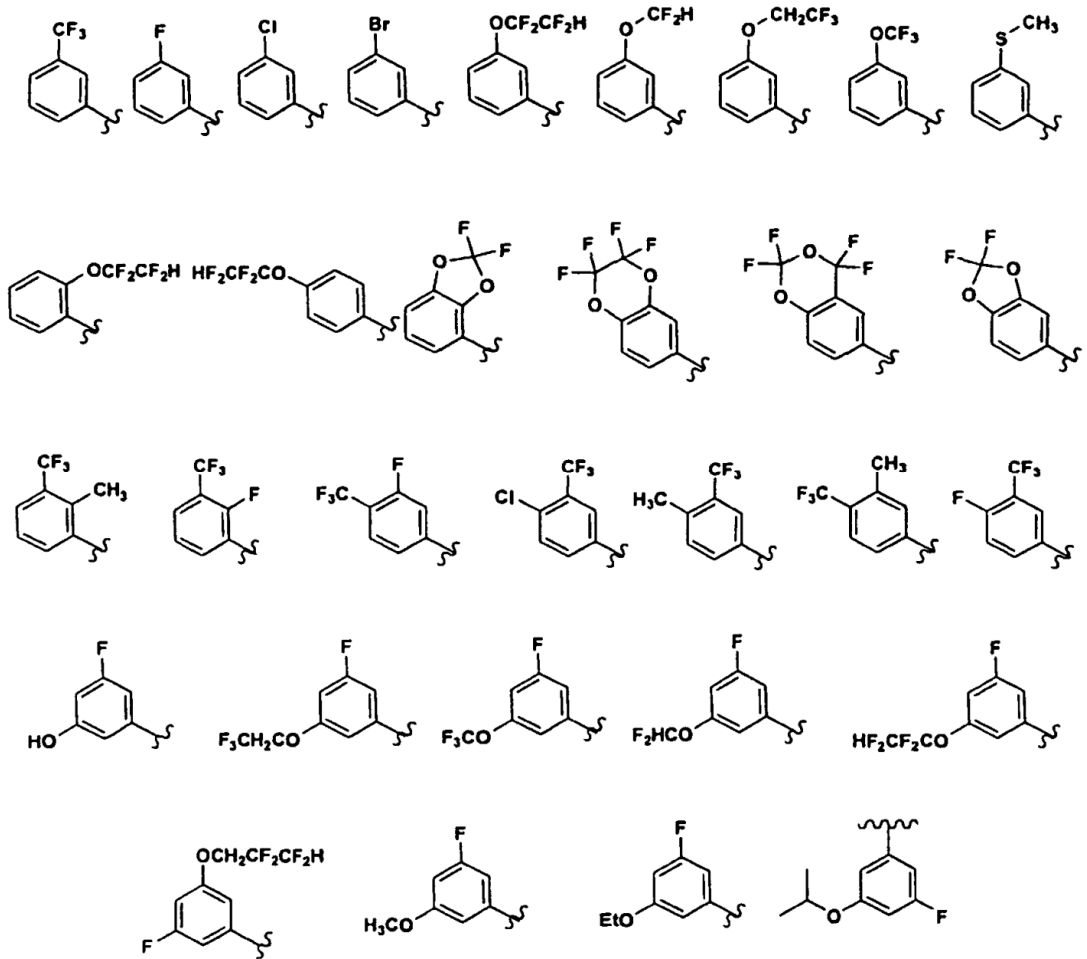


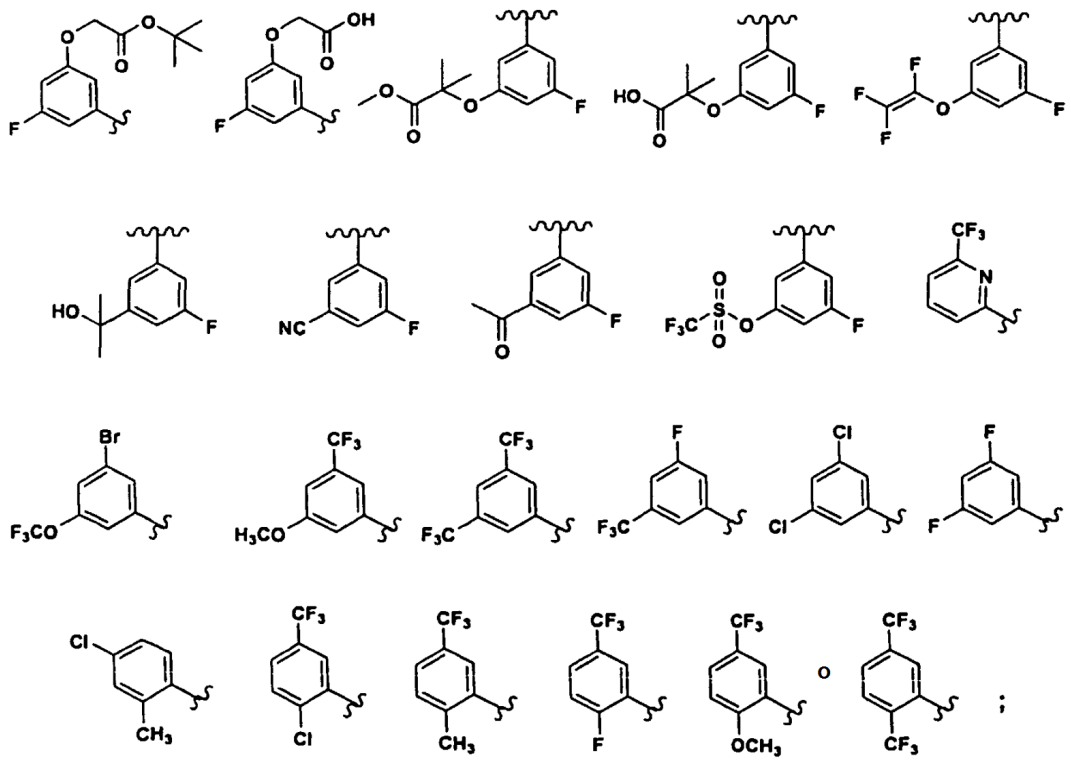




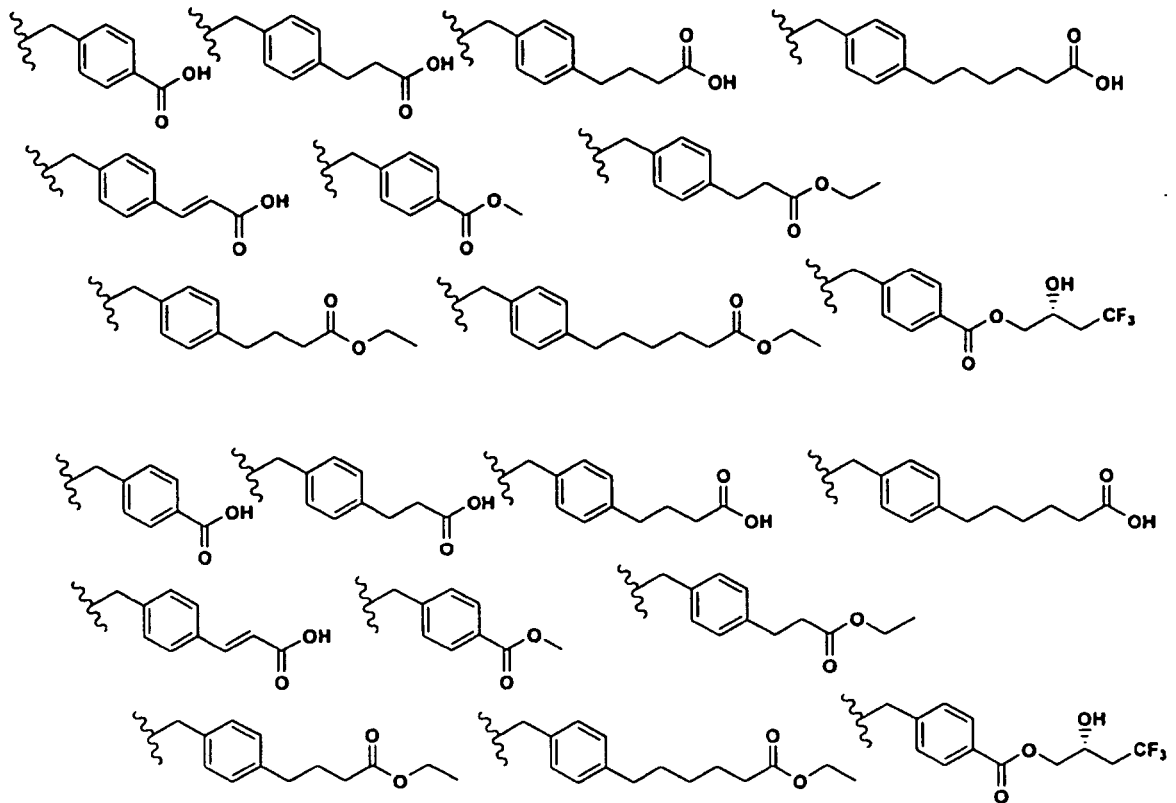


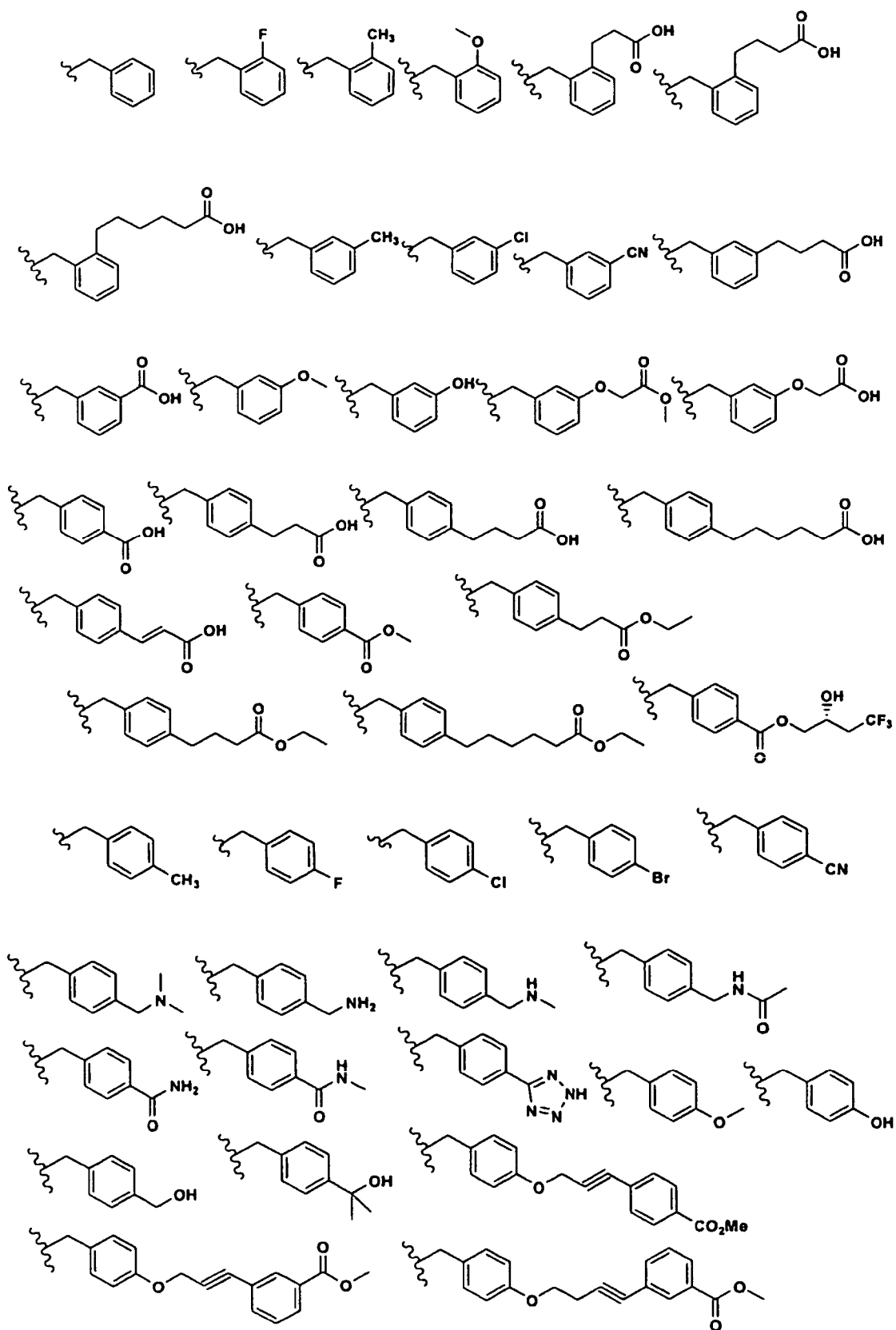
B es

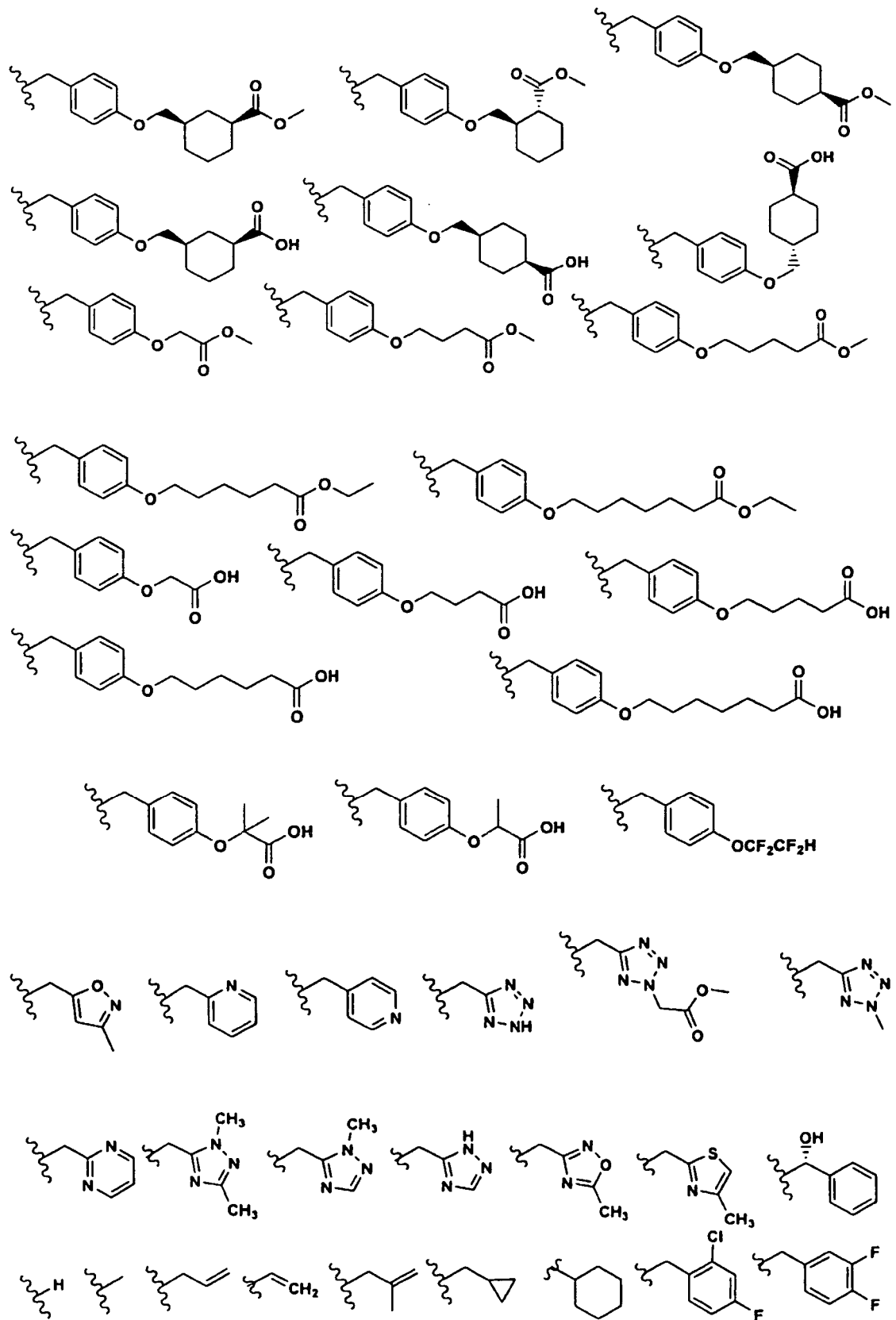


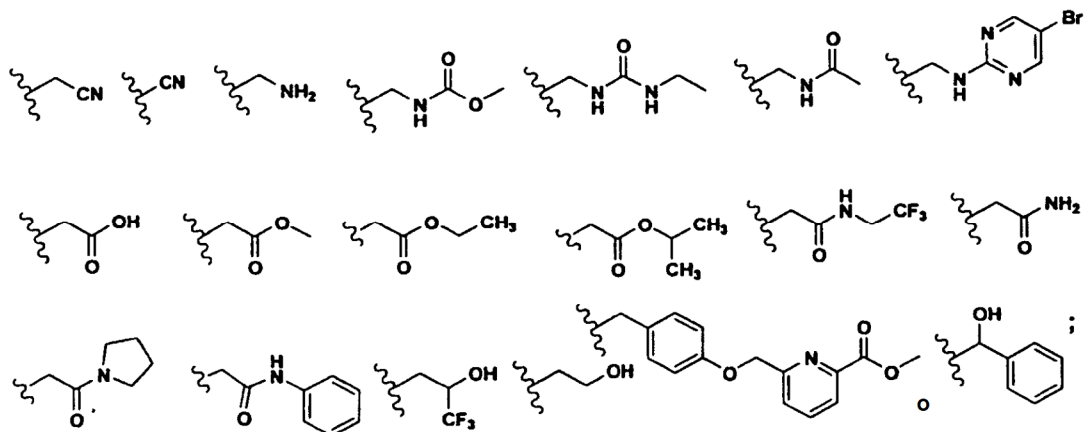


C es:

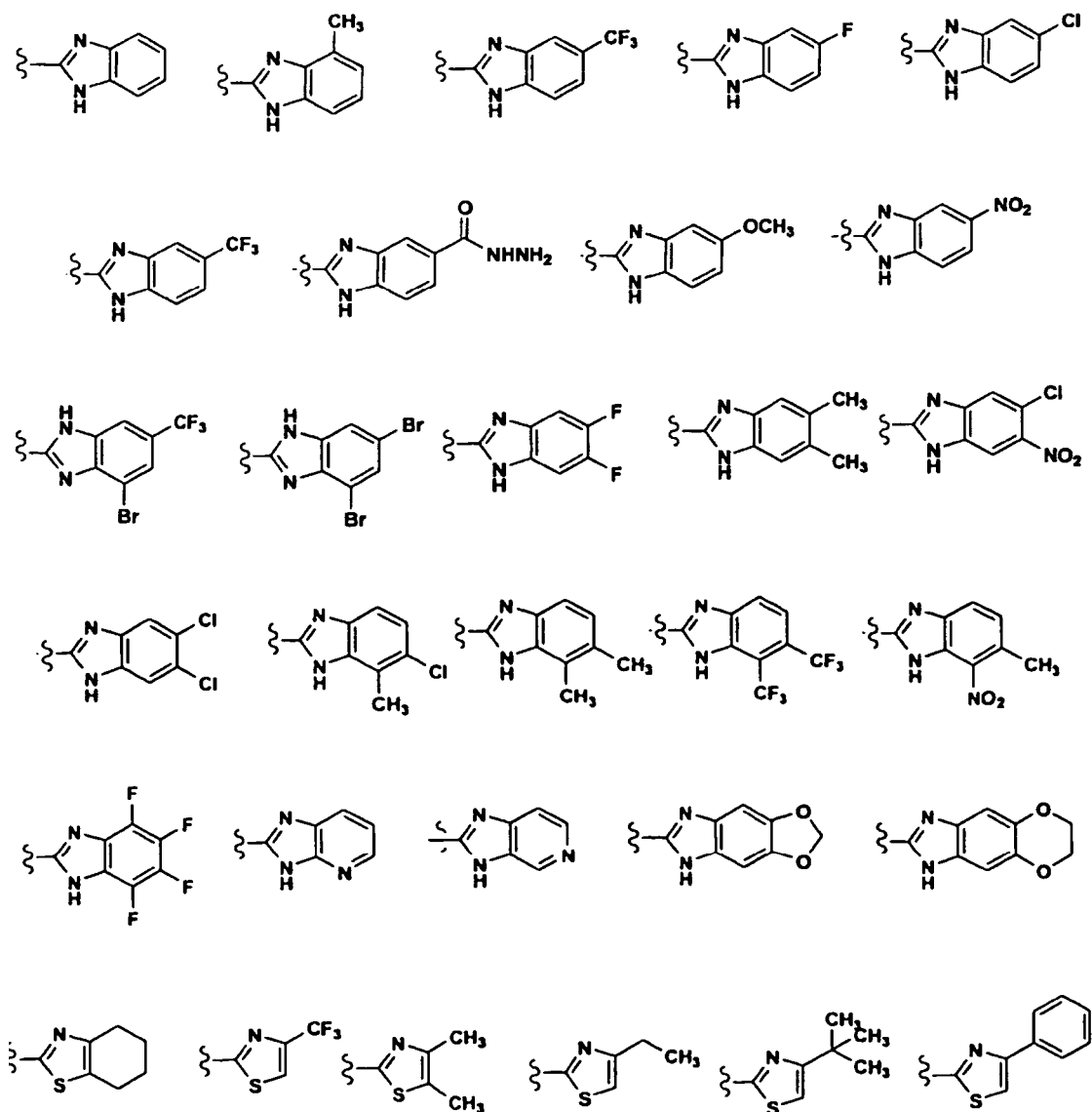


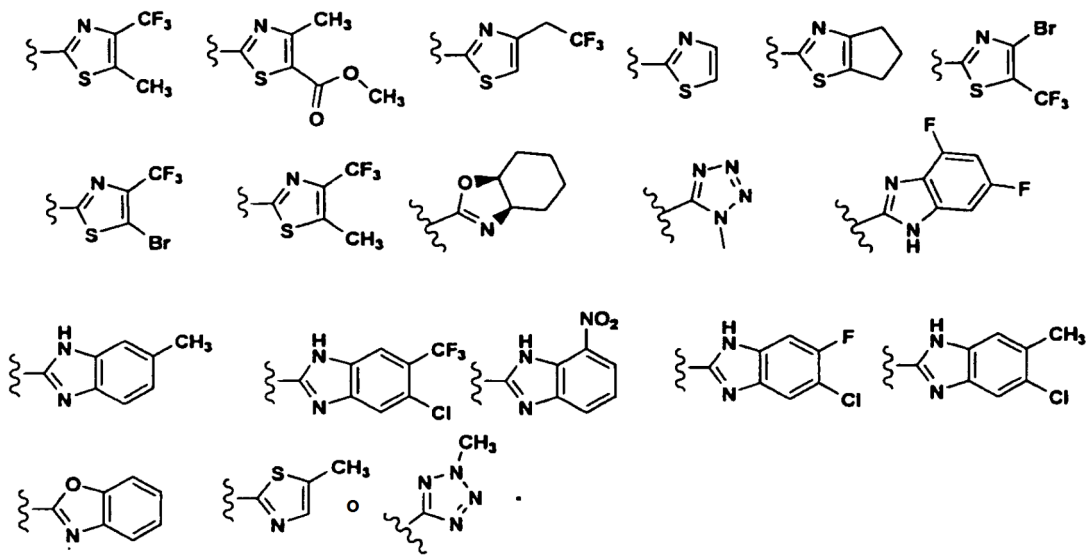






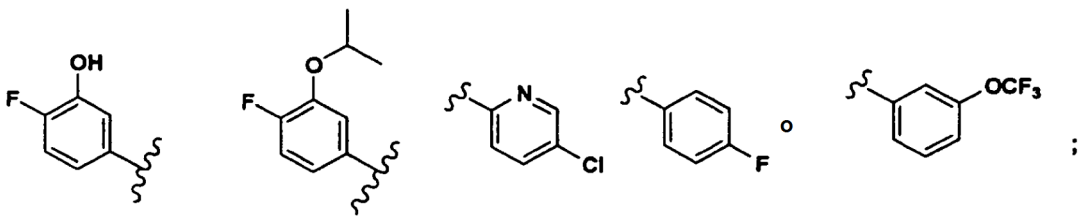
R₁ es:





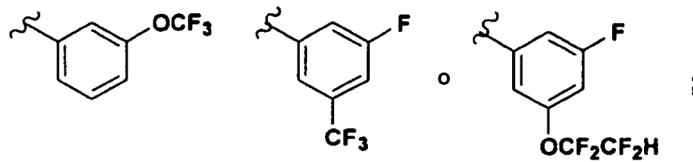
4. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que:

A es:

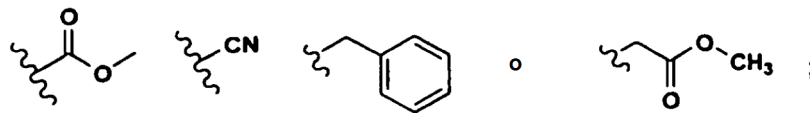


5

B es:

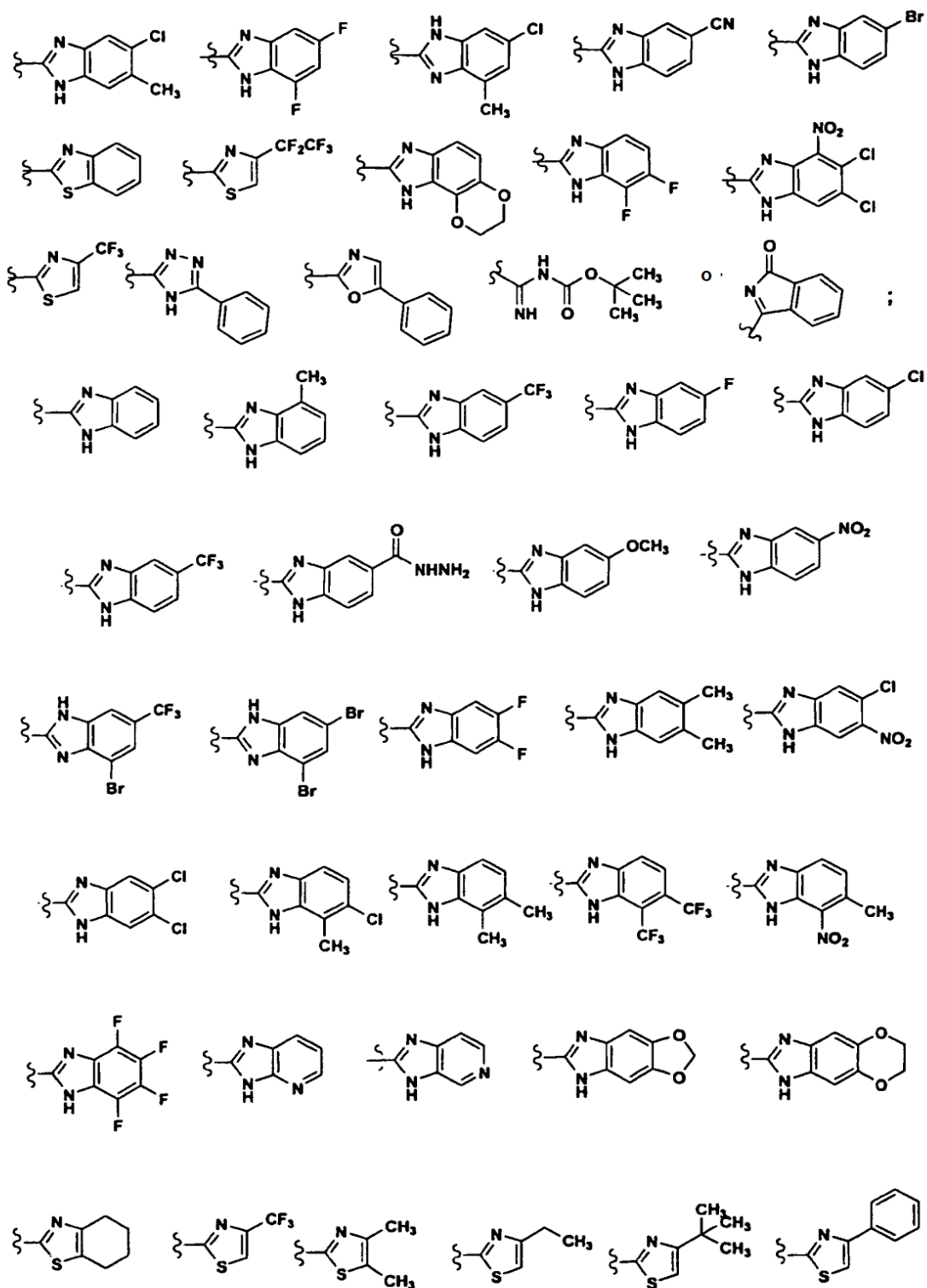


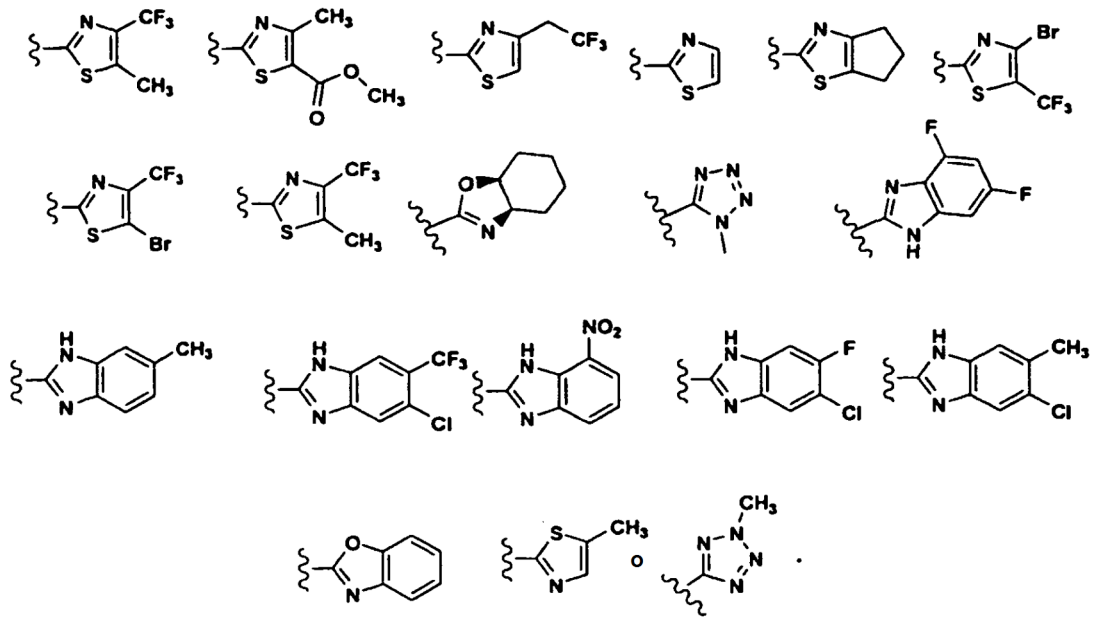
C es:



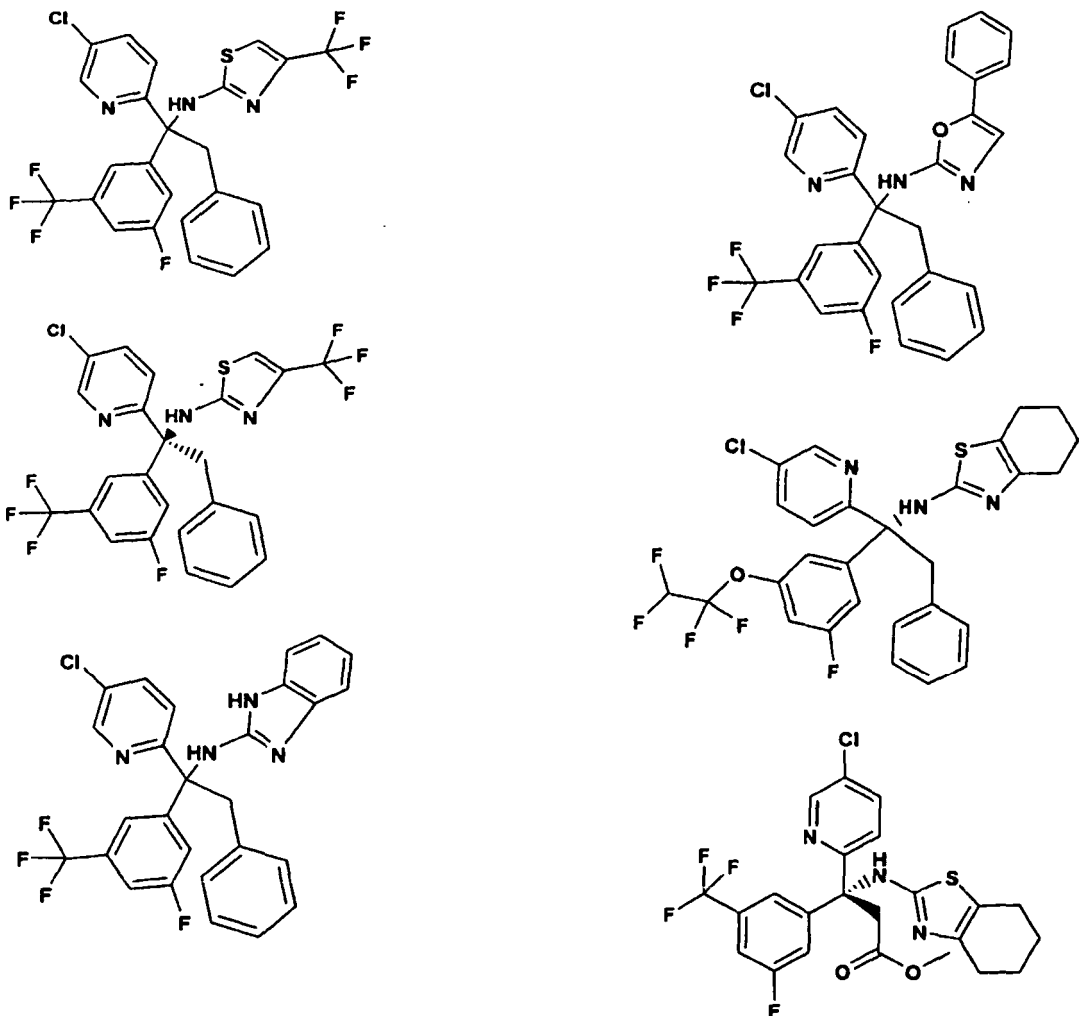
10

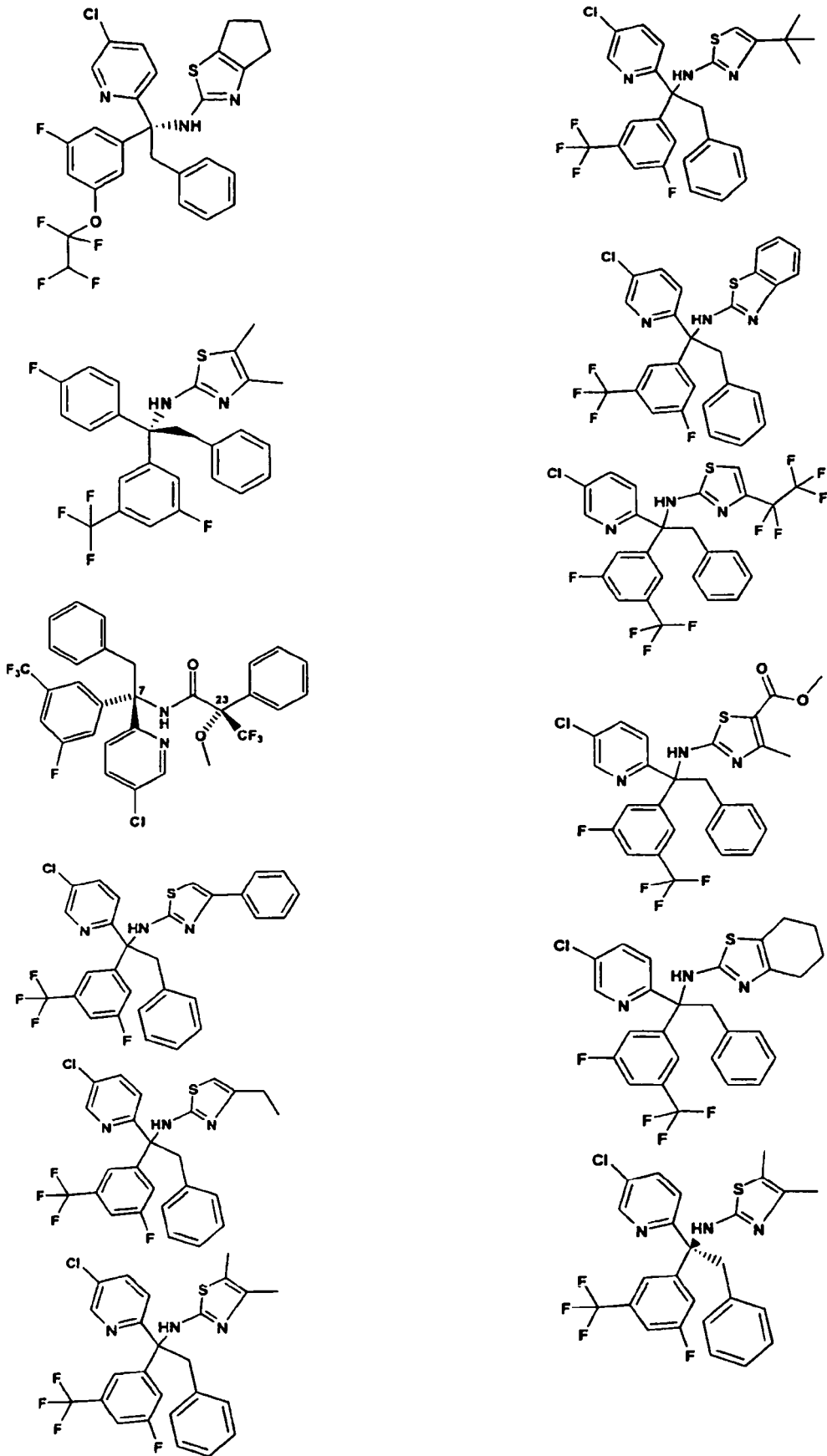
R₁ es:

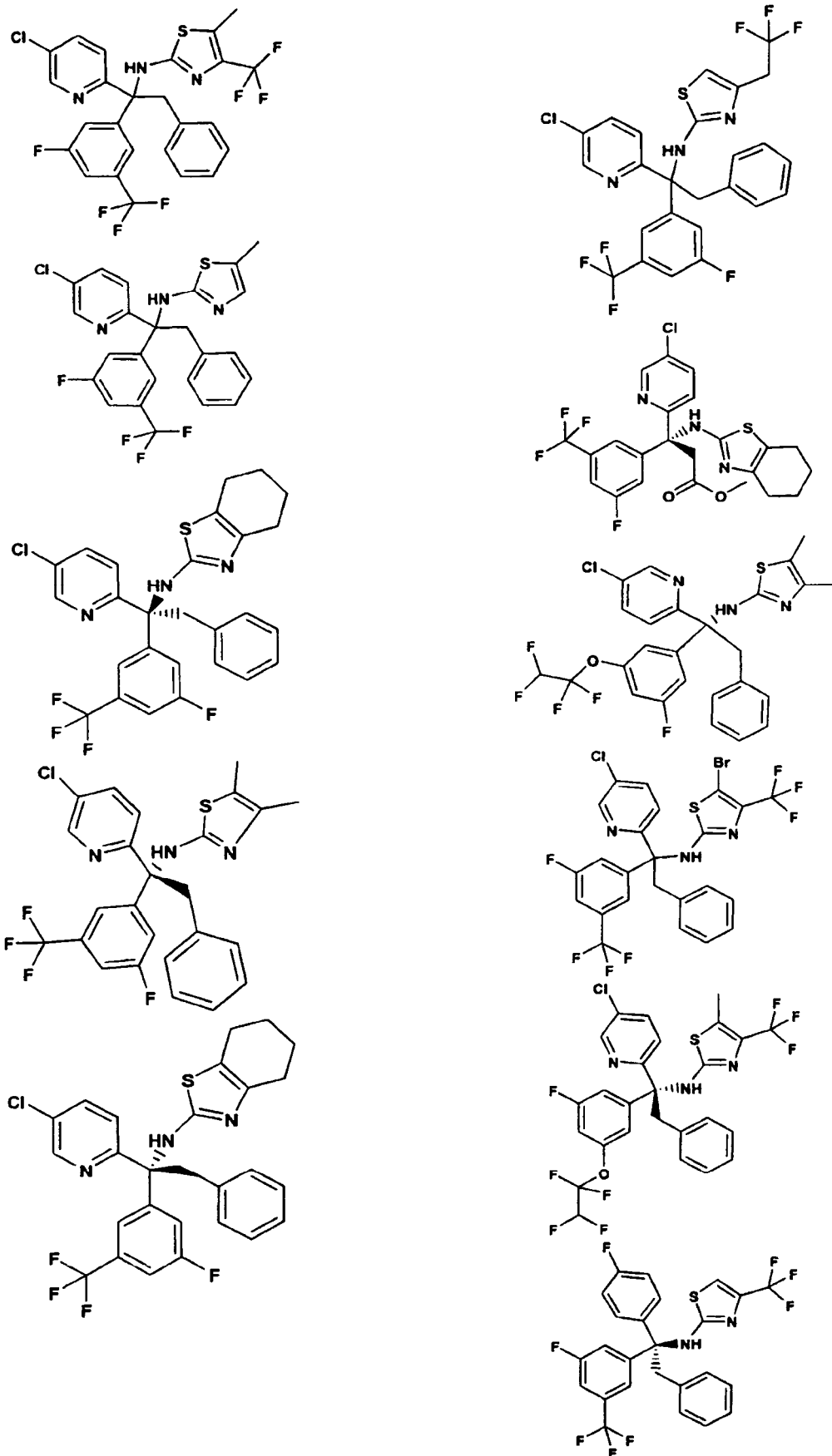


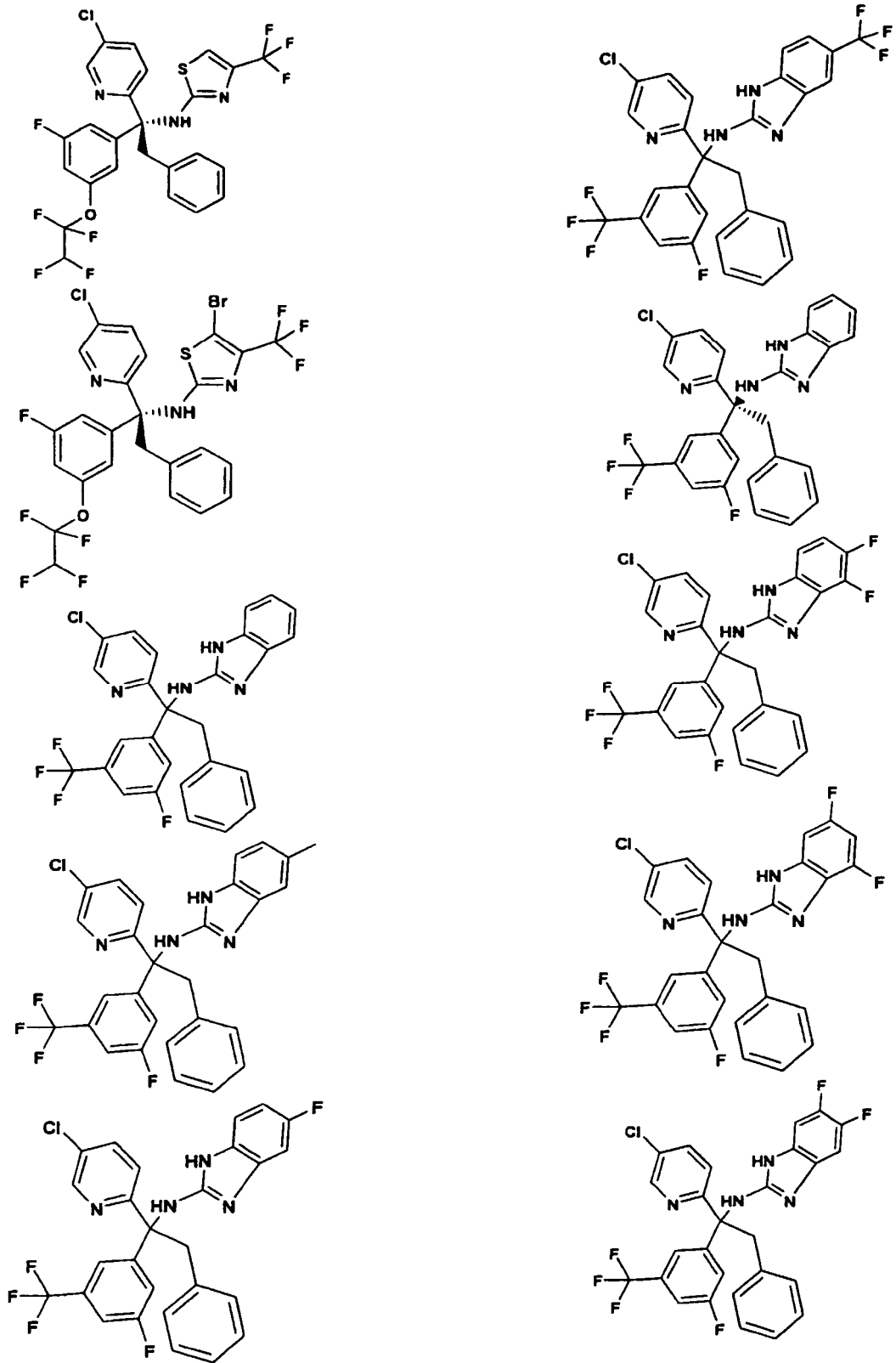


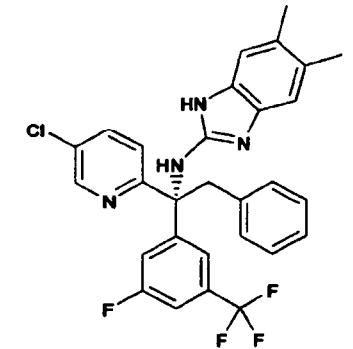
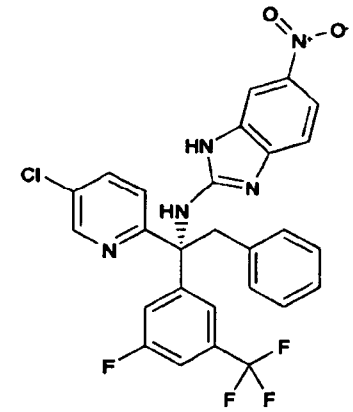
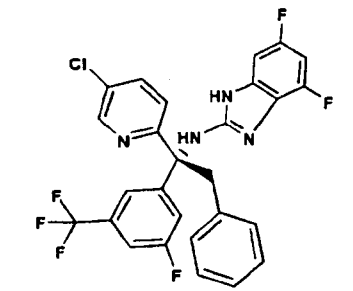
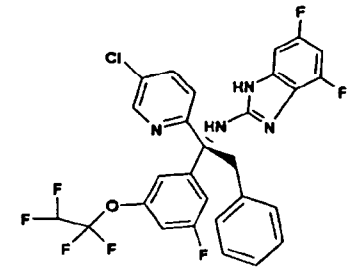
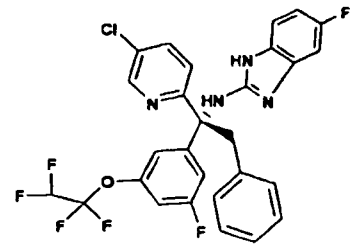
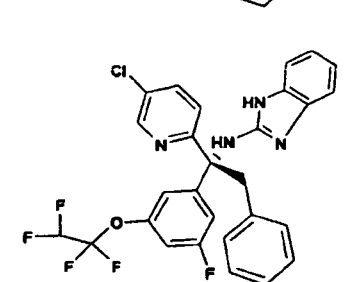
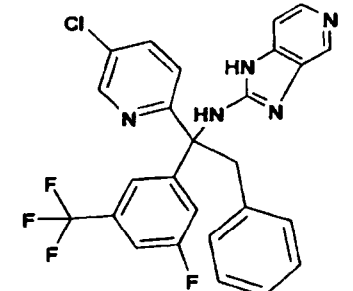
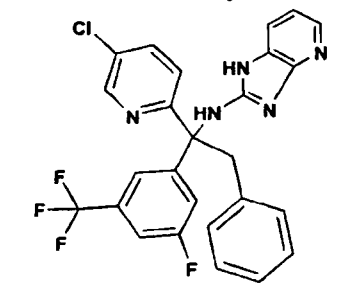
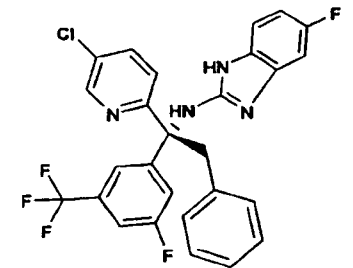
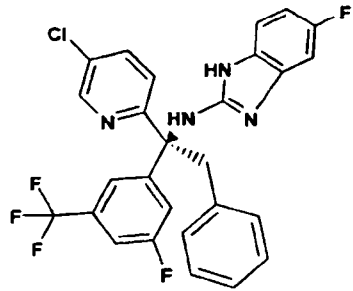
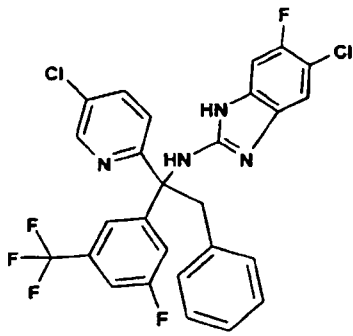
5. Un compuesto que tiene la fórmula:

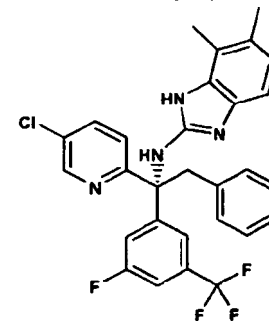
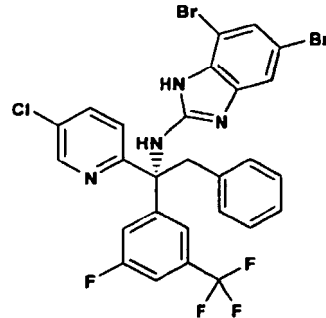
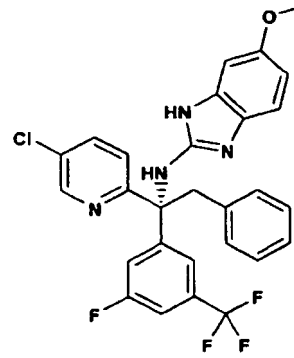
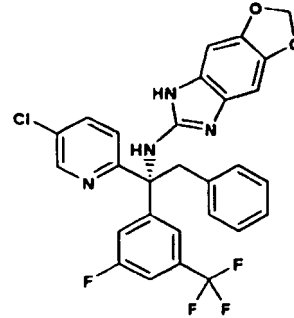
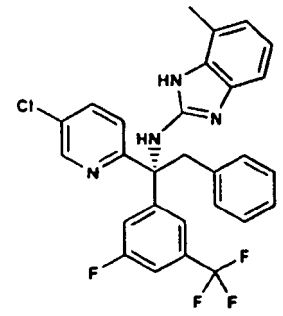
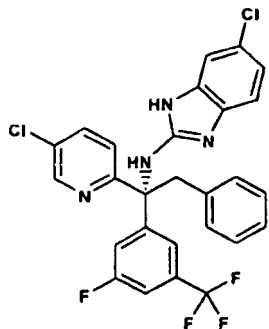
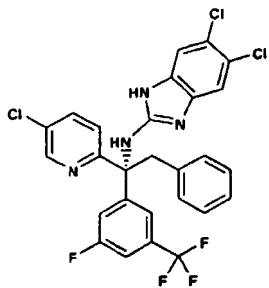
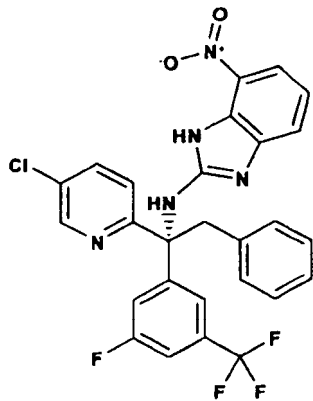
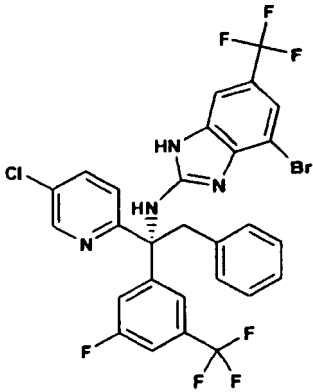
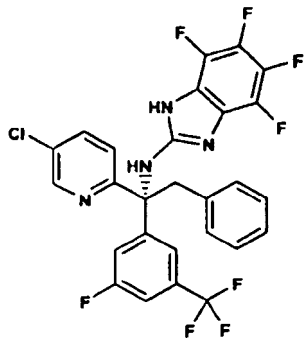


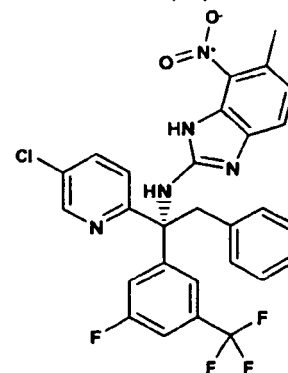
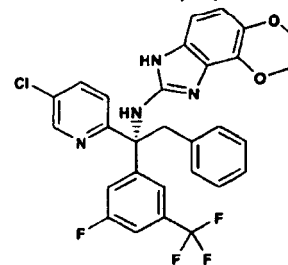
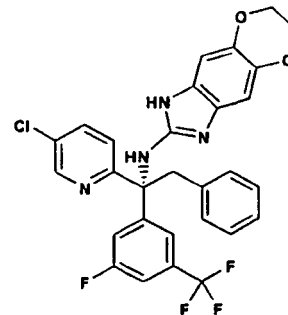
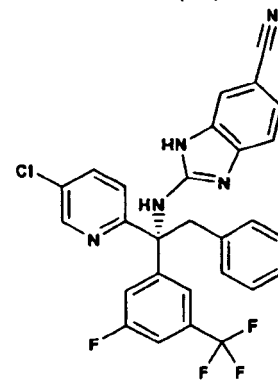
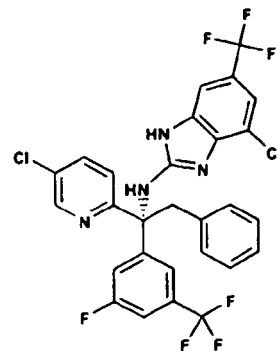
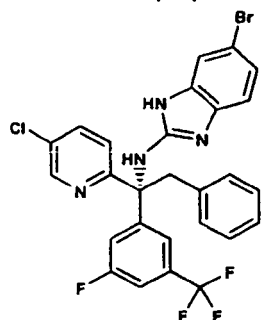
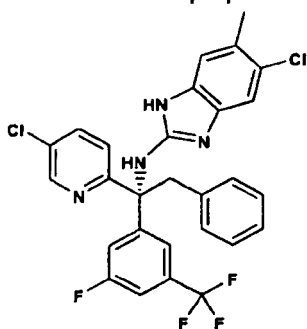
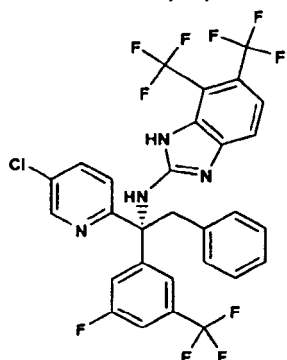
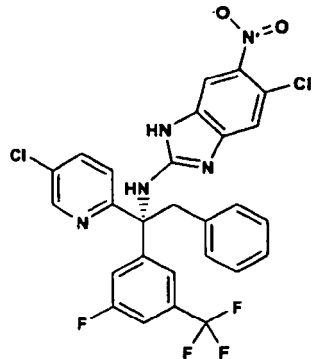
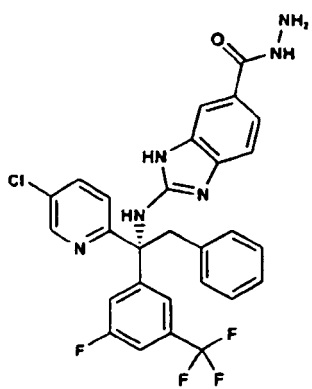


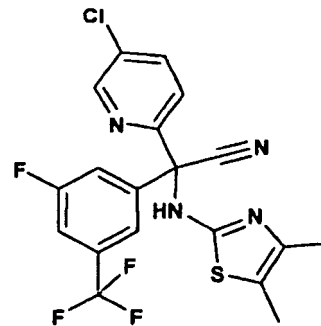
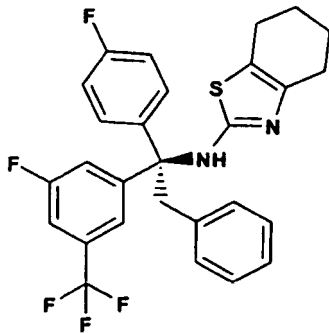
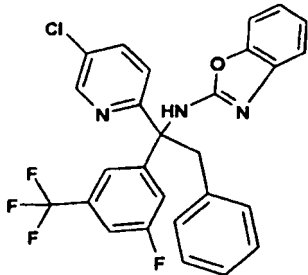
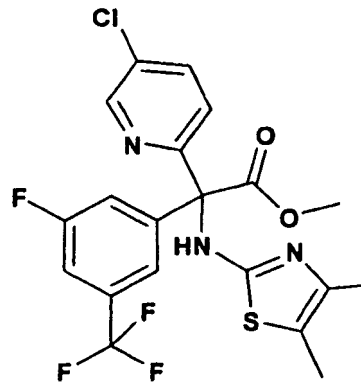
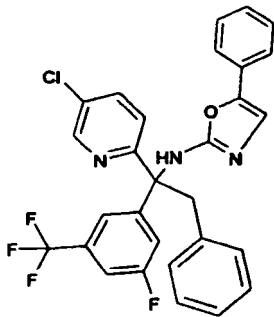
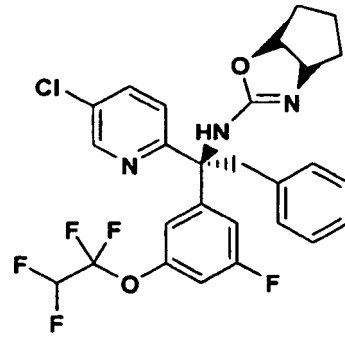
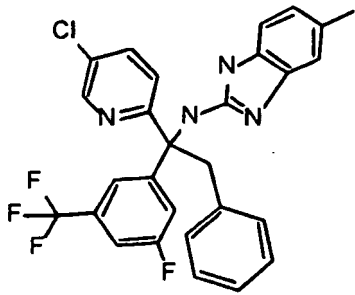
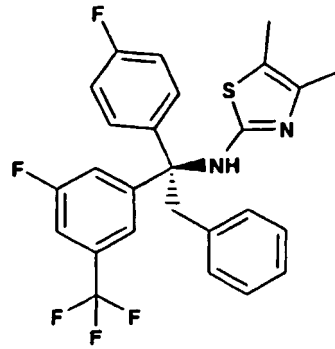
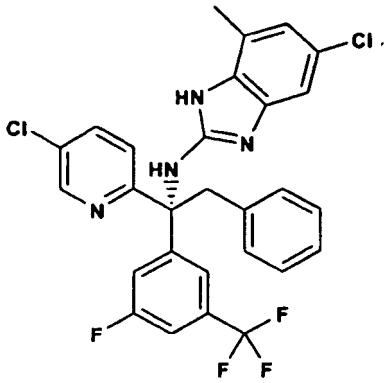


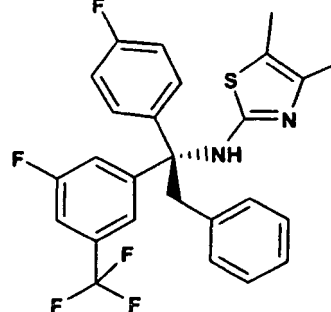
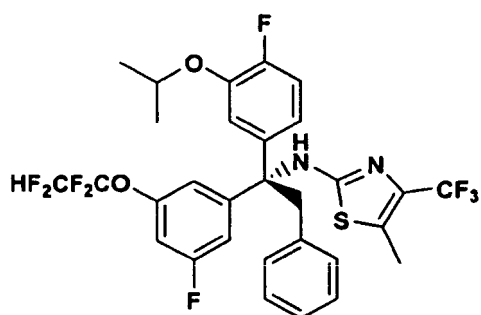
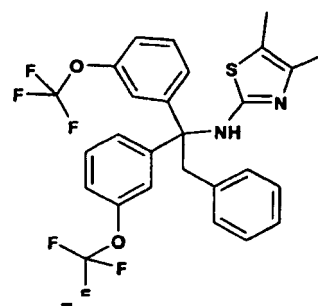
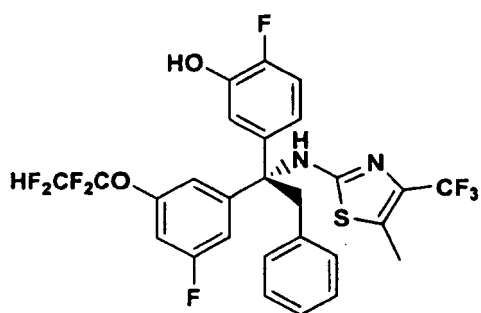
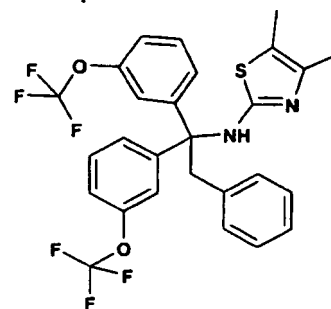
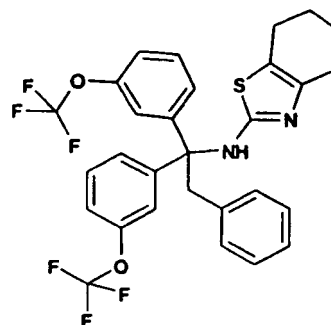
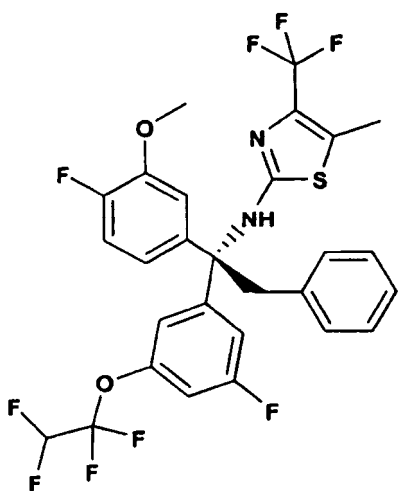
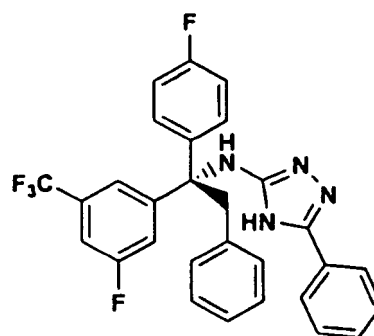
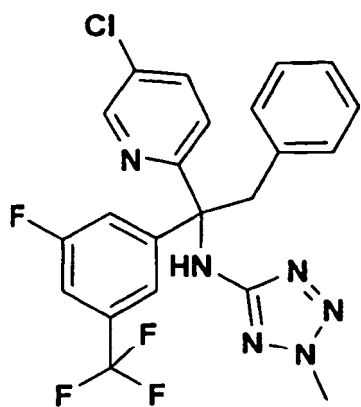


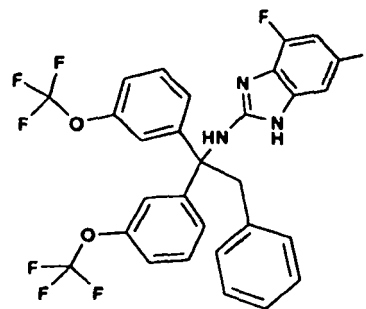
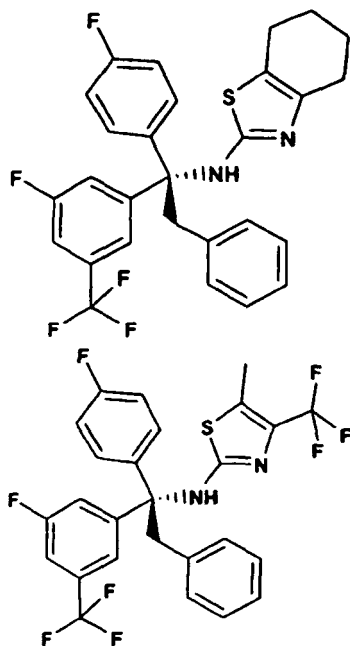












6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, que comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 8. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, que comprende además al menos un agente terapéutico adicional.
9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en un procedimiento para inhibir la proteína de transferencia de colesterol éster.
- 10 10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en un procedimiento para tratar, prevenir o ralentizar la progresión de la aterosclerosis, trombosis venosa, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastornos cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardiaca, ictus, infarto de miocardio, lesión de reperfusión, reestenosis angioplástica, hipertensión, complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia.
- 15 11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en un procedimiento para tratar, prevenir o ralentizar la progresión de una enfermedad que requiere terapia inhibidora de la proteína de transferencia de colesterol éster que comprende además el uso de al menos un agente terapéutico adicional.
12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en un procedimiento para inhibir la producción de lipoproteínas remanente.
- 20 13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso en un procedimiento para elevar el colesterol HDL en un mamífero.