



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 744**

51 Int. Cl.:  
**C07D 213/40** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07712127 .5**

96 Fecha de presentación : **29.01.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2007726**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.12.2008**

54 Título: **Derivados de la benzamida y del heteroareno como inhibidores de la CETP.**

30 Prioridad: **07.02.2006 EP 06101372**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**26.05.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**26.05.2011**

73 Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**  
**Grenzacherstrasse 124**  
**4070 Basel, CH**

72 Inventor/es: **Faeh, Christoph;**  
**Kuehne, Holger;**  
**Luebbers, Thomas;**  
**Mattei, Patrizio;**  
**Maugeais, Cyrille y**  
**Pflieger, Philippe**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

**ES 2 359 744 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).

## DESCRIPCION

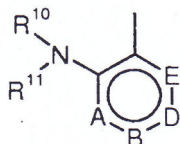
Derivados de la benzamida y del heteroareno como inhibidores de la CETP

- 5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de benzamida y de heteroareno, a procesos para su preparación, a su empleo como producto farmacéutico y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

Más particularmente, la presente invención proporciona, en un primer aspecto, un compuesto de fórmula I



- 10 en donde
- R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo o halógeno;
- R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógenoalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, heterociclilo arilo sin sustituir o arilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y halógeno alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -O<sup>6</sup>, en donde R<sup>6</sup> es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógenoalquilo de 1 a 6 átomos de carbono o fenilo, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, en donde R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> independientemente entre sí, son hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o fenilo, ó -C(O)-O<sup>9</sup>, en donde R<sup>9</sup> es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- 15 R<sup>3</sup> es heteroarilo sin sustituir o heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono y halógeno-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;
- 20 R<sup>4</sup> es un grupo(a)



- 25 en donde
- A es CR<sup>17</sup> ó N, en donde R<sup>17</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono o alqueno de 2 a 6 átomos de carbono;
- 30 B es CR<sup>18</sup> ó N, en donde R<sup>18</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono o alqueno de 2 a 6 átomos de carbono;
- D es CR<sup>19</sup> ó N, en donde R<sup>19</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono o fenilo;
- E es CR<sup>20</sup> ó N, en donde R<sup>20</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alqueno de 2 a 6 átomos de carbono;
- 35 R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, COR en donde R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; S(O)<sub>2</sub>- alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o fenilo; o juntos son alqueno de 1 a 6 átomos de carbono; o cuando A es CR<sup>17</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>17</sup> juntos, son -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ó -N=CH-; y
- 40 n es 1, 2 ó 3;

y todas las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 45 Ejemplos de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono incluyen radicales de hidrocarburos alifáticos saturados monovalentes de cadena ramificada o lineal, de uno a seis átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc.- butilo, los pentilos isómeros y los hexilos isómeros.

Ejemplos de halógeno incluyen, el flúor, el cloro, el bromo y el yodo.

- 50 Ejemplos de haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono incluyen grupos alquilo como se han definido más arriba, en

donde por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo, alquilo está reemplazado por un átomo de halógeno, por ejemplo, flúor o cloro, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometil-etilo, pentafluoroetilo y clorodifluorometilo.

- 5 Ejemplos de cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono incluyen grupos carbocíclicos saturados que contienen de 3 a 8 átomos de carbono, como por ejemplo el ciclopropilo, el ciclobutilo, el ciclopentilo, el ciclohexilo, el cicloheptilo y el ciclooctilo.

- 10 Ejemplos de alqueno, solo o en combinación, incluyen radicales de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, comprendiendo una unión olefínica y hasta 6, por ejemplo hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo e isobutenilo.

Ejemplos de arilo incluyen el fenilo y el naftilo.

- 15 Los grupos heterocíclicos pueden ser saturados o insaturados y pueden contener uno o más átomos heterocíclicos adicionales, por ejemplo, el nitrógeno, el oxígeno o el azufre.  
El fenilo y el heteroarilo pueden anularse con un grupo saturado o insaturado para formar un grupo bicíclico.

- 20 Ejemplos de un grupo heterocíclico no saturado incluyen un grupo heteroarilo como el piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, furanilo, pirazolilo, indolilo, benzo [b] tiofenilo, 4, 5, 6, 7-tetrahidrobenzo [b] tiofenilo, benzofuranilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazolilo, por ejemplo aminopiridinilo, aminopiridazinilo, amino-pirimidinilo, aminotiofenilo, aminopirazolilo, aminotiazolilo, aminoisotiazolilo, amino-isoxazolilo, por ejemplo 2-aminopiridin-3-ilo, 3-aminopiridin-2-ilo, 4-aminopiridin-3-ilo, 3-amino-piridin-4-ilo, 3-aminopiridazin-2-ilo, 4-aminopiridazin-3-ilo, 5-aminopiridazin-4-ilo, 3-aminopiridazin-4-ilo, 4-aminopirimidin-5-ilo, 5-aminopirimidin-4-ilo, 5-aminotiazol-4-ilo, 5-aminoisotiazol-4-ilo y 3-aminoisoxazol-4-ilo, 2-aminotiofen-3-il, 3-amino-  
25 tiofen-2-ilo, 3-aminotiofen-4-ilo, 5-aminopirazol-4-ilo, y pueden estar sin substituir o substituidos con uno o tres substituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo, halógenoalquilo, cicloalquilo los cuales pueden de nuevo estar sin substituir o substituidos con uno o más de los substituyentes más arriba mencionados.

- 30 El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de las tres bases libres o ácidos libres, los cuales no son biológicamente o de otra forma indeseables. Las sales están formadas con ácidos inorgánicos como por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico y similares, de preferencia el ácido clorhídrico, y ácidos orgánicos como por ejemplo el ácido metansulfónico, el ácido etansulfónico, el ácido p-toluensulfónico, y similares. Además,  
35 estas sales pueden prepararse por adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no están limitadas a, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no están limitadas a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas substituidas que incluyen aminas substituidas que se encuentran en la naturaleza, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, como por ejemplo, resinas de  
40 isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, resinas de polimina y similares. El compuesto de fórmula I puede también estar presente en forma de iones anfóteros. Sales farmacéuticamente aceptables particularmente preferidas de compuestos de fórmula I, son las sales de hidroclouro.

- 45 Los compuestos de fórmula I pueden también estar solvatados, por ejemplo hidratados. La solvatación puede efectuarse en el curso del proceso de manufactura o puede tener lugar por ejemplo como una consecuencia de las propiedades higroscópicas de un compuesto inicialmente anhidro de fórmula I (hidratación). El término sales farmacéuticamente aceptables incluye también los solvatos fisiológicamente aceptables.

- 50 Los "isómeros" son compuestos que tienen idéntica fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o la secuencia de los enlaces de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio, son llamados "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereoisómeros", y estereoisómeros son imágenes especulares que no pueden superponerse, se denominan "enantiómeros" o algunas veces isómeros ópticos. Un átomo de  
55 carbono unido a cuatro substituyentes no idénticos se denomina un "centro quiral".

En una versión, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I, en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno.

- 60 En una versión, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I en donde R<sup>2</sup> es arilo sin substituir o arilo substituido con uno o más substituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -O<sup>o</sup>, en donde R<sup>o</sup> es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o fenilo. En otra versión, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I en donde R<sup>2</sup> es arilo substituido con uno o dos substituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y halógeno alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Todavía en otra versión, la presente invención  
65 proporciona compuestos de fórmula I en donde R<sup>2</sup> es fenilo substituido con uno o dos substituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y halógeno alquilo de 1-6 átomos de carbono, en donde el

substituyente está en la posición 3 ó 4 ó los sustituyentes están en la posición 3 y 4.

En una versión de la presente invención proporciona compuestos de fórmula I en donde R<sup>3</sup> es heteroarilo seleccionado entre piridinilo, tiazolilo, tiofenilo, indolilo, benzo [b] tiofenilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofenilo, benzofuranilo y 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazolilo, el cual heteroarilo está sin substituir o substituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono y halógeno cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono.

En una versión, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I en donde R<sup>4</sup> es un grupo (a) en donde A-B-D-E es -CR<sup>17</sup>-CR<sup>18</sup>-CR<sup>19</sup>-CR<sup>20</sup>-, en donde R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> y R<sup>20</sup> independientemente entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, y R<sup>19</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono o fenilo; y R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, COR en donde R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, S(O)<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o fenilo; o juntamente son alquileo de 1 a 6 átomos de carbono; ó R<sup>11</sup> y R<sup>17</sup> juntamente son -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o -N=CH-. En otra versión, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I en donde R<sup>4</sup> es un grupo (a) en donde -A-B-D-E- es -CR<sup>17</sup>-CR<sup>18</sup>-CR<sup>19</sup>-CR<sup>20</sup>- en donde R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> y R<sup>20</sup> independientemente entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, y R<sup>19</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, ó fenilo; R<sup>10</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, COR en donde R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, S(O)<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o fenilo; y R<sup>11</sup> y R<sup>17</sup> juntos son -CH=CH-, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ó -N=CH-. Todavía en otra versión la presente invención proporciona compuestos de fórmula I en donde R<sup>4</sup> es un grupo (a) en donde -A-B-D-E- es -CR<sup>17</sup>-CR<sup>18</sup>-CR<sup>19</sup>-CR<sup>20</sup>-, en donde R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup>, independientemente entre sí, son hidrógeno o halógeno; R<sup>10</sup> es hidrógeno; y R<sup>11</sup> y R<sup>17</sup> juntos son -CH=CH-, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ó -N=CH-.

En una versión, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde R<sup>4</sup> es un grupo (a), en donde por lo menos uno de A, B, D y E es N.

En una versión, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde R<sup>4</sup> es un grupo (a) en donde A es N, B es CR<sup>18</sup> ó N, en donde R<sup>18</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono; D es CR<sup>19</sup> ó N, en donde R<sup>19</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono ó fenilo; E es CR<sup>20</sup> ó N, en donde R<sup>20</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono; R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, COR en donde R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, S(O)<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o fenilo; o juntos, son alquileo de 1 a 6 átomos de carbono. En otra versión, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde R<sup>4</sup> es un grupo (a) en donde A es N, B es CR<sup>18</sup>, en donde R<sup>18</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono; D es CR<sup>19</sup>, en donde R<sup>19</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono ó fenilo; E es CR<sup>20</sup>, en donde R<sup>20</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono; R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, COR en donde R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, S(O)<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 al 6 átomos de carbono, o fenilo; o juntos son alquileo de 1 a 6 átomos de carbono. Todavía en otra versión, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde R<sup>4</sup> es un grupo (a) en donde A es N, B es CR<sup>18</sup>, en donde R<sup>18</sup> es hidrógeno; D es CR<sup>19</sup>, en donde R<sup>19</sup> es hidrógeno o halógeno; E es CR<sup>20</sup>, en donde R<sup>20</sup> es hidrógeno o halógeno; R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, COR en donde R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, S(O)<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono. o fenilo; ó juntos son alquileo de 1 a 6 átomos de carbono.

En una versión, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde R<sup>4</sup> es un grupo (a) en donde B es N, A es CR<sup>17</sup> ó N, en donde R<sup>17</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono; D es CR<sup>19</sup> ó N, en donde R<sup>19</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, o fenilo; E es CR<sup>20</sup> ó N, en donde R<sup>20</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono; R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, COR en donde R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, o fenilo; o juntos son alquileo de 1 a 6 átomos de carbono ó, cuando A es CR<sup>17</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>17</sup> juntos son -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ó -N=CH-. En otra versión de la presente invención ésta proporciona

un compuesto de fórmula I en donde  $R^4$  es un grupo(a) en donde B es N, A es  $CR^{17}$ , en donde  $R^{17}$  es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó alqueno de 2 a 6 átomos de carbono; D es  $CR^{19}$ , en donde  $R^{19}$  es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono ó fenilo; E es  $CR^{20}$ , en donde  $R^{20}$  es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó alqueno de 2 a 6 átomos de carbono;  $R^{10}$  y  $R^{11}$  son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, COR en donde R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,  $S(O)_2$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, ó fenilo; ó juntos son alqueno de 1 a 6 átomos de carbono, ó, cuando A es  $CR^{17}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{17}$  juntos son  $-CH=CH-$ ,  $-CH_2-CH_2-$  ó  $-N=CH-$ .  
 . Todavía en otra versión, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en donde  $R^4$  es un grupo (a) en donde B es N, A es  $CR^{17}$ , en donde  $R^{17}$  es hidrógeno; D es  $CR^{19}$ , en donde  $R^{19}$  es hidrógeno ó halógeno; E es  $CR^{20}$ , en donde  $R^{20}$  es hidrógeno ó halógeno;  $R^{10}$  y  $R^{11}$  son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo, de 1 a 6 átomos de carbono, COR en donde R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,  $S(O)_2$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, ó fenilo; ó juntos son alqueno de 1 a 6 átomos de carbono ó, cuando A es  $CR^{17}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{17}$  juntos son  $-CH=CH-$ ,  $-CH_2-CH_2-$  ó  $N=CH-$ .

En una versión, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I en donde n es 1,

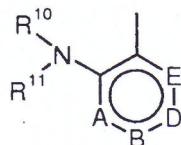
En una versión, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I en donde

$R^1$  es hidrógeno;

$R^2$  es arilo sin sustituir o arilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

$R^3$  es un heteroarilo sin sustituir o un heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

$R^4$  es un grupo (a)



en donde

A es  $CR^{17}$  ó N, en donde  $R^{17}$  es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó alqueno de 2 a 6 átomos de carbono;

B es  $CR^{18}$  ó N, en donde  $R^{18}$  es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó alqueno de 2 a 6 átomos de carbono;

D es  $CR^{19}$  ó N, en donde  $R^{19}$  es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, ó fenilo;

E es  $CR^{20}$  ó N, en donde  $R^{20}$  es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó alqueno de 2 a 6 átomos de carbono;

$R^{10}$  y  $R^{11}$  son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, COR en donde R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,  $S(O)_2$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, ó fenilo; ó juntos son alqueno de 1 a 6 átomos de carbono; ó, cuando A es  $CR^{17}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{17}$  juntos son  $-CH=CH-$ ,  $-CH_2-CH_2-$  ó  $-N=CH-$ ; y

n es 1, 2 ó 3;

y todas las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

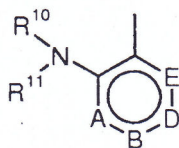
En una versión, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I en donde

$R^1$  es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo ó halógeno;

5  $R^2$  is hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, heterociclilo, arilo sin substituir o arilo substituido con uno o más substituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y halógeno- alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,  $-OR^5$ , en donde  $R^6$  is alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o fenilo,  $-NR^7R^8$ , en donde  $R^7$  y  $R^8$ , independientemente entre sí, son hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o fenilo, ó  $-C(O)-OR^9$ , en donde  $R^9$  es hidrógeno ó alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

10  $R^3$  es heteroarilo sin substituir o heteroarilo substituido con uno o más substituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde heteroarilo se selecciona entre piridinilo, tiazolilo, tiofenilo, indolilo, benzo[b]tiofenilo, 4, 5, 6, 7-tetrahidro-benzo[b]tiofenilo, benzofuranilo y 4, 5, 6, 7-tetrahidro-benzotiazolilo;

$R^4$  es un grupo(a)



15 en donde

A es  $CR^{17}$  ó N, en donde  $R^{17}$  es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono o alqueno de 2 a 6 átomos de carbono;

20 B es  $CR^{18}$  ó N, en donde  $R^{18}$  es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono o alqueno de 2 a 6 átomos de carbono;

25 D es  $CR^{19}$  ó N, en donde  $R^{19}$  es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono o fenilo;

E es  $CR^{20}$  ó N, en donde  $R^{20}$  es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono o alqueno de 2 a 6 átomos de carbono;

30  $R^{10}$  y  $R^{11}$  son independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, COR en donde R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,  $S(O)_2$ - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o fenilo; o juntos son alqueno de 1 a 6 átomos de carbono; o cuando A is  $CR^{17}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{17}$  juntos son  $-CH=CH-$ ,  $-CH_2-CH_2-$  ó  $-N=CH-$ ; y

35 n es 1, 2 ó 3;

y todas las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40 En una versión, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I en donde

$R^1$  es hidrógeno;

45  $R^2$  es arilo sin substituir ó arilo substituido con uno o más substituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y halógeno- alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

$R^3$  es heteroarilo sin substituir ó heteroarilo substituido con uno o más substituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y halógeno- alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde heteroarilo se selecciona entre piridinilo, tiazolilo, tiofenilo, indolilo, benzo[b]tiofenilo, 4, 5, 6, 7-tetrahidro-benzo[b]tiofenilo, benzofuranilo y 4, 5, 6, 7-tetrahidro-benzotiazolilo;

50  $R^4$  es un grupo (a) en donde  $-A-B-D-E-$  es  $-CR^{17}-CR^{18}-CR^{19}-CR^{20}-$  en donde  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  y  $R^{20}$ , independientemente entre sí, son hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, y  $R^{19}$  es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono ó alqueno de 2 a 6 átomos de carbono ó fenilo; y  $R^{10}$  y  $R^{11}$  son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, COR en donde R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,  $S(O)_2$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, ó fenilo; ó juntos son alqueno de 1 a 6 átomos de carbono; ó  $R^{11}$  y  $R^{17}$  juntos son  $-CH=CH-$ ,  $-CH_2-CH_2-$  ó  $-N=CH-$ ; y

n is 1, 2 ó 3;

y todas las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

En una versión, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I en donde

5 R<sup>1</sup> es hidrógeno;

R<sup>2</sup> es arilo sin substituir ó arilo substituido con uno o más substituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

10 R<sup>3</sup> es heteroarilo sin substituir ó heteroarilo substituido con uno o más substituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde heteroarilo se selecciona a partir de piridinilo, tiazolilo, tiofenilo, indolilo, benzo[b]tiofenilo, 4, 5, 6, 7 - tetrahidro-benzo[b]tiofenilo, benzofuranilo y 4, 5, 6, 7-tetrahidro-benzotiazolilo;

15 R<sup>4</sup> es un grupo (a) en donde A es N, B es CR<sup>18</sup> ó N, en donde R<sup>18</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono; D es CR<sup>19</sup> ó N, en donde R<sup>19</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono ó fenilo; E es CR<sup>20</sup> ó N, en donde R<sup>20</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono; R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, COR en donde R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, S(O)<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o fenilo; o juntos son alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y

25 n es 1, 2 ó 3;

y todas las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

30 En una versión, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I en donde

R<sup>1</sup> es hidrógeno;

35 R<sup>2</sup> es arilo sin substituir ó arilo substituido con uno o más substituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y halógeno- alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

40 R<sup>3</sup> es heteroarilo sin substituir ó heteroarilo substituido con uno o más substituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y halógeno- alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde el heteroarilo se selecciona entre piridinilo, tiazolilo, tiofenilo, indolilo, benzo[b]tiofenilo, 4, 5, 6, 7-tetrahidro-benzo[b]tiofenilo, benzofuranilo y 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazolilo;

45 R<sup>4</sup> es un grupo(a) en donde B es N, A es CR<sup>17</sup> ó N, en donde R<sup>17</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono; D es CR<sup>19</sup> ó N, en donde R<sup>19</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono ó fenilo; E es CR<sup>20</sup> ó N, en donde R<sup>20</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono; R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, COR en donde R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, S(O)<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, ó fenilo; ó juntos son alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o, cuando A es CR<sup>17</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>17</sup> juntos son -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ó -N=CH-; y

n es 1, 2 ó 3;

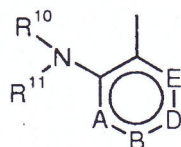
y todas las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

55 Adicionalmente a lo anterior, la presente invención proporciona también un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula I



en donde

- 5  $\text{R}^1$  es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo ó halógeno;  
 $\text{R}^2$  es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, heterociclilo, arilo sin sustituir ó arilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,  $-\text{OR}^6$ , en donde  $\text{R}^6$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono ó fenilo,  $-\text{NR}^7\text{R}^8$ , en donde  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$  independientemente entre sí son hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono ó fenilo, ó  $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^9$ , en donde  $\text{R}^9$  es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;  
10  $\text{R}^3$  es heteroarilo sin sustituir ó heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono y halógeno- cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;  
15  $\text{R}^4$  es un grupo (a)



en donde

- 20 A es  $\text{CR}^{17}$  ó N, en donde  $\text{R}^{17}$  es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó alqueno de 2 a 6 átomos de carbono;  
B es  $\text{CR}^{18}$  ó N, en donde  $\text{R}^{18}$  es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó alqueno de 2 a 6 átomos de carbono;  
25 D es  $\text{CR}^{19}$  ó N, en donde  $\text{R}^{19}$  es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono ó fenilo;  
E es  $\text{CR}^{20}$  ó N, en donde  $\text{R}^{20}$  es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó alqueno de 2 a 6 átomos de carbono;  
30  $\text{R}^{10}$  y  $\text{R}^{11}$  son independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, COR en donde R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,  $\text{S}(\text{O})_2$ - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, ó fenilo; ó juntos son alqueno de 1 a 6 átomos de carbono; o cuando A es  $\text{CR}^{17}$ ,  $\text{R}^{11}$  y  $\text{R}^{17}$  juntos son  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  ó  $-\text{N}=\text{CH}-$ ; y  
35 n es 1, 2 ó 3;  
y todas las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;  
40 el cual procedimiento comprende la reacción de un derivado ácido, un compuesto de fórmula II



- 45 en donde  $\text{R}^4$  tiene los significados anteriores y W es hidroxilo, OLi, ONa, OK ó halógeno, por ejemplo, Cl, con un derivado de amina secundaria, un compuesto de fórmula III





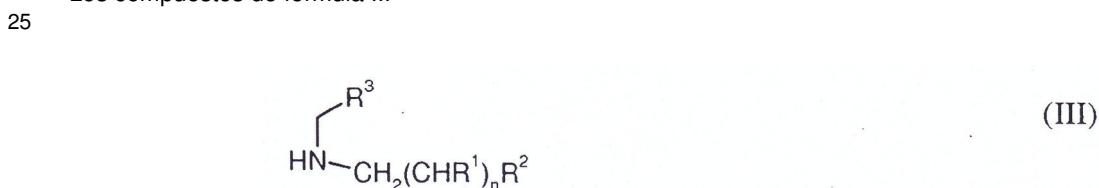
en donde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $n$  tienen los significados anteriores.

- 5 Si se emplean los ácidos carboxílicos ( $\text{W}=\text{OH}$ ) ó las sales de carboxilato ( $\text{W}=\text{OLi}$ ,  $\text{ONa}$ ,  $\text{OK}$ ) de fórmula II en este proceso, pueden aplicarse reactivos estándar de copulación de péptidos para activar el ácido antes de la reacción de copulación. Típicamente el derivado ácido II ( $\text{R}=\text{OH}$ ,  $\text{OLi}$ ,  $\text{ONa}$ ,  $\text{OK}$ ) se mezcla con un reactivo de copulación como por ejemplo el EDC ó EDC.HCl, DCC, HBTU ó TBTU en un disolvente inerte como por ejemplo la *N,N*-dimetilformamida, la dimetilacetamida (DMA) ó el diclorometano (DCM) juntamente con el derivado de la amina secundaria apropiada III. Opcionalmente puede añadirse una base (por ejemplo la *N,N*-diisopropiletil amina, la trietilamina, la *N*-metil morfolina) y/o el 1-hidroxibenzotriazol (HOBT). La mezcla de reacción se agita durante 1 a 24 horas a una temperatura desde aproximadamente  $-30$  °C hasta aproximadamente  $70$  °C (por ejemplo, temperatura ambiente).
- 10
- 15 Alternativamente pueden hacerse reaccionar cloruros de ácido ( $\text{W}=\text{Cl}$ ) con derivados de amina secundaria III para obtener compuestos de fórmula (I), empleando protocolos estándar.

Los derivados del ácido de fórmula II puede adquirirse comercialmente o pueden prepararse como se ha descrito en la sección de ejemplos.

- 20 Las aminas secundarias de fórmula general III pueden sintetizarse mediante métodos estándar. Pueden ser sintetizadas como se indica más adelante.

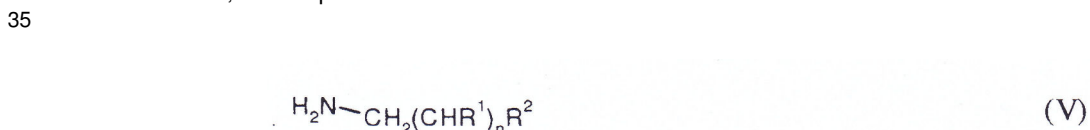
Los compuestos de fórmula III



- en donde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $n$  tienen los significados anteriores,  
 30 pueden prepararse mediante la aminación reductora de un derivado benzaldehído, un compuesto de fórmula IV  

$$\text{O}=\text{CH}-\text{R}^3 \quad (\text{IV})$$

en donde  $\text{R}^3$  es como se ha definido más arriba,  
 con una amina, un compuesto de fórmula V



en donde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $n$ , son como se ha definido más arriba.

- 40 Las necesarias aminas y aldehidos de partida puede adquirirse comercialmente o bien pueden sintetizarse empleando métodos estándar, como por ejemplo los que se describen en la sección de ejemplos.

- 45 Las aminas secundarias III pueden alternativamente sintetizarse mediante la reducción de los derivados de amida, compuestos de fórmula VII



en donde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $n$ , son como se ha definido más arriba, empleando métodos y reactivos ya conocidos en la

técnica.

Los derivados de amida, compuestos de fórmula VII, pueden obtenerse por copulación de los derivados ácido, compuestos de fórmula VI



en donde R<sup>3</sup> es como se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula V.

10 Los necesarios ácidos de partida pueden adquirirse comercialmente o pueden ser sintetizados empleando métodos estándar como por ejemplo se han descrito en la sección de ejemplos.

15 Las formas de sal se obtienen mediante procedimientos estándar ya conocidos por los especialistas.

En general, la nomenclatura empleada en esta solicitud se basa en la norma AUTONOM<sup>TM</sup> versión 4.0, de un sistema computerizado del Beilstein Institute para la generación de la nomenclatura sistemática IUPAC.

20 Se emplean las siguientes abreviaturas: RT: temperatura ambiente; HBTU: hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(benzotriazol)-1-il)uronio; THF: tetrahidrofurano; DMF: N,N- dimetilformamida.

**Ejemplo 1:** Preparación de la amida benzofuran-2-il-metil-[2-(3,4-dicloro-fenilo)-etilo] del ácido 5-cloro-1H-indol-7-carboxílico

25 A una solución de 72 mg (0,37 mmoles) de ácido 5-cloro-1H-indol-7-carboxílico y 118 mg (0,37 mmoles) de benzofuran-2-il-metil-[2-(3,4-dicloro-fenilo)-etil]-amina en DMF (5 ml), se añadieron 131 mg (0,41 mmoles) de TBTU y 126 µl (0,74 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina y la mezcla se agitó durante la noche a RT. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, sal muera, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, HCl 1N, y de nuevo con sal muera. A continuación se secó la capa orgánica (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró.

30 El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (silicagel; acetato de etilo/ciclohexano, 9: 1) obteniéndose el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (145 mg, 79%). MS (ISP) 497,3 (M+H)<sup>+</sup>.

35 **Ejemplo 2:** Preparación de la amida benzo[b]tiofen-2-il-metil-[2-(3,4-dicloro-fenilo)-etilo] del ácido 5-cloro-1H-indol-7-carboxílico

40 Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvieron 129 mg (77%) del compuesto del título, en forma de un sólido incoloro, a partir de 64 mg (0,33 mmoles) de 5-cloro-1H-indol-7-ácido carboxílico y 109 mg (0,33 mmoles) de benzo[b]tiofen-2-il-metil-[2-(3,4-dicloro-fenilo)-etil]-amina. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 2,83 (t, J=7,2 Hz, 2H), 3,71 (t, J=7,2 Hz, 2H), 4,87 (s, 2H), 6,43 (m, 1H), 6,80 (br s, 1H), 7,07 (br s, 1H), 7,15 (m, 4H), 7,28 (m, 2H), 7,61 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,67 (dd, J=6,6 y 2,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, J=6,6 y 1,9 Hz, 1H), 8,75 (br s, 1H).

45 **Ejemplo 3:** Preparación de la amida [2-(3,4-diclorofenil)-etil]-(6,7-dimetil-benzofuran-2-ilmetilo) del ácido 5-cloro-1H-indol-7- carboxílico

Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvieron 50 mg (51%) del compuesto del título en forma de una espuma incolora, partiendo de 36 mg (0,19 mmoles) de 5-cloro-1H-indol-7-ácido carboxílico y 65 mg (0,19 mmoles) de [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(6,7-dimetil-benzofuran-2-ilmetil)-amina. MS (ISP) 523,2 (M-H)<sup>-</sup>.

50 **Ejemplo 4:** Preparación de la amida [(5,7-dicloro-benzofuran-2-ilmetil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilo] del ácido 5-cloro-1H-indol-7-carboxílico

55 Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvieron 33 mg (40%) del compuesto del título como una espuma incolora partiendo de 29 mg (0,15 mmoles) del ácido 5-cloro- 1H-indol-7- carboxílico y 57 mg (0,15 mmoles) de la (5,7-dicloro-benzofuran-2-ilmetil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amina. MS (ISP) 567,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 5:** Preparación de la amida [2-(3,4-diclorofenil)-etil]-(5-metil-benzofuran-2-ilmetilo) del ácido-5-cloro-1H-indol-7-carboxílico

60 Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvieron 147 mg (83%) del compuesto del título en forma de una espuma incolora, a partir de 68 mg (0,35 mmoles) de 5-cloro- 1H-indol-7-ácido carboxílico y 116 mg (0,35 mmoles) de la [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(5-metil-benzofuran-2-ilmetil)-amina. MS (ISP) 511,4 (M+H)<sup>+</sup>.

65 **Ejemplo 6:** Preparación de la amida [2-(3,4-diclorofenil)-etil]-(6-metil-benzofuran-2-ilmetilo) del ácido 5-cloro-1H-indol-7-carboxílico

Por analogía con el ejemplo 1 se obtuvieron 22 mg (15%) del compuesto del título en forma de una espuma incolora, partiendo de 54 mg (0,28 mmoles) del ácido 5-cloro-1*H*-indol-7- carboxílico y 92 mg (0,28 mmoles) de la [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(6-metil-benzofuran-2-ilmetil)-amina. MS(ISP) 511,4 (M+H)<sup>+</sup>.

5 **Ejemplo 7:** Preparación de la amida [2-(3,4-diclorofenil)-etil]-(5-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetilo) del ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico

10 Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvieron 53 mg (46%) del compuesto del título en forma de una espuma de color blanco, partiendo de 42 mg (0,22 mmoles) del ácido 5-cloro-1*H*-indol-7- carboxílico y 76 mg (0,22 mmoles) de la [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(5-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amina. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 2.47 (s, 3H), 2.89 (t, J=7,1 Hz, 2H), 3,77 (t, J=7,1 Hz, 2H), 4,93 (s, 2H), 6,51 (dd, J=2,1 y 3,2 Hz, 1H), 6,88 (br s, 1H, muy pronunciado), 7,11-7,29 (m, 6H), 7,54 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,69 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,79 (br s, 1H).

15 **Ejemplo 8:** Preparación de la amida [2-(3,4-diclorofenil)-etil]-(5-etil-benzofuran-2-ilmetilo) del ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico

20 Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvieron 77 mg (63%) del compuesto del título en forma de una espuma incolora partiendo de 45 mg (0,23 mmoles) del ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico y 81 mg (0,23 mmoles) de la [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(5-etil-benzofuran-2-ilmetil)-amina. MS (ISP) 525,3 (M+H)<sup>+</sup>.

25 **Ejemplo 9:** Preparación de la amida [2-(3,4-diclorofenil)-etil]-(5,6-dimetil-benzofuran-2-ilmetilo) del ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico

30 Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvieron 73 mg (65%) del compuesto del título en forma de una espuma incolora partiendo de 42 mg (0,21 mmoles) del ácido 5-cloro-1*H*-indol-7- carboxílico y 74 mg (0,21 mmoles) de la [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(5,6-dimetil-benzofuran-2-ilmetil)-amina. MS (ISP) 525,2 (M+H)<sup>+</sup>.

35 **Ejemplo 10:** Preparación de la amida [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(6-etil-benzofuran-2-ilmetilo) del ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico

40 Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvieron 23 mg (26%) del compuesto del título, en forma de un aceite de color amarillo claro, a partir de 33 mg (0,17 mmoles) del ácido 5-cloro-1*H*-indol-7- carboxílico y 59 mg (0,17 mmoles) de la [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(6-etil-benzofuran-2-ilmetil)-amina. MS (ISP) 525,2 (M+H)<sup>+</sup>.

45 **Ejemplo 11:** Preparación de la amida [2-(3,4-diclorofenil)-etil]-(5-propil-benzofuran-2-ilmetilo) del ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico

50 Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvieron 63 mg (63%) del compuesto del título en forma de una espuma incolora a partir de 36 mg (0,19 mmoles) del ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico y 67 mg (0,19 mmoles) de la [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(5-propil-benzofuran-2-ilmetil)-amina. MS (ISP) 539,3 (M+H)<sup>+</sup>.

55 **Ejemplo 12:** Preparación de la amida (6-cloro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etilo] del ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico

60 Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvieron 57 mg (74%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro a partir de 27 mg (0,14 mmoles) del ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico y 52 mg (0,14 mmoles) de la (6-cloro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amina. MS (ISP) 547,2 (M+H)<sup>+</sup>.

65 **Ejemplo 13:** Preparación de la amida [2-(3,4-diclorofenil)-etil]-(6-trifluorometil-benzofuran-2-ilmetilo) del ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico

Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvieron 39 mg (63%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro a partir de 32 mg (0,16 mmoles) del ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico y 63 mg (0,16 mmoles) de la [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(6-trifluorometil-benzofuran-2-ilmetil)-amina. MS (ISP) 565,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 14:** Preparación de la amida (5-cloro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etilo] del ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico

Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvieron 27 mg (61%) del compuesto del título como un sólido incoloro a partir de 16 mg (0,08 mmoles) del ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico y 37 mg (0,08 mmoles) de la (5-cloro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amina. MS (ISP) 547,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 15:** Preparación de la amida [2-(3,4-diclorofenil)-etil]-(6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetilo) del ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico

65 Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvieron 35 mg (47%) del compuesto del título en forma de un aceite viscoso incoloro, a partir de 28 mg (0,14 mmoles) del ácido 5-cloro-1*H*-indol-7- carboxílico y 50 mg (0,14 mmoles) de la [2-

(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(6-metil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amina. MS(ISP) 530,9 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 16:** Preparación de la amida [2-(3,4-diclorofenil)-etil]-(6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilmetilo)] del ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico

5 Por analogía al ejemplo 1, se obtuvieron 35 mg (49%) del compuesto del título en forma de un aceite viscoso de color pardo, a partir de 24 mg (0,12 mmoles) del ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico y 50 mg (0,12 mmoles) de la [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amina. MS (ISP) 584,9 (M+H)<sup>+</sup>.

10 **Ejemplo 17:** Preparación de la amida [2-(3,4-diclorofenil)-etil]-(5-metil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-il-metilo) del ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico

15 Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvieron 28 mg (37%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blancuzco a partir de 28 mg (0,14 mmoles) de 5-cloro-1*H*-indol-7-ácido carboxílico y 50 mg (0,14 mmoles) de la [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(5-metil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amina. MS (ISP) 530,9 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 18:** Preparación de la amida [2-(3,4-diclorofenil)-etil]-(5-etil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilmetilo) del ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico

20 Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvieron 26 mg (35%) del compuesto del título en forma de un aceite viscoso incoloro, a partir de 27 mg (0,14 mmoles) del ácido 5-cloro-1*H*-indol-7- carboxílico y 50 mg (0,14 mmoles) de la [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(5-etil-4,5, 6,7-tetrahydro-benzo-[b]tiofen-2-ilmetil)-amina. MS (ISP) 545,1 (M+H)<sup>+</sup>.

25 **Ejemplo 19:** Preparación de la amida [2-(3,4-diclorofenil)-etil]-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-il-metilo) del ácido 5-cloro-1*H*-indol-7- carboxílico

30 Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvieron 19 mg (26%) del compuesto del título en forma de un aceite viscoso incoloro a partir de 27 mg (0,14 mmoles) del ácido 5-cloro-1*H*-indol-7- carboxílico y 50 mg (0,14 mmoles) de [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amina. MS(ISP) 545,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 20:** Preparación de la amida [2-(3,4-diclorofenil)-etil]-(6-etil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil) del ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico

35 Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvieron 87 mg (59%) del compuesto del título en forma de una goma de color rosa, a partir de 53 mg (0,27 mmoles) del ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico y 100 mg (0,27 mmoles) de la [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(6-etil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amina. MS (ISP) 545,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 21:** Preparación de la amida [2-(3,4-diclorofenil)-etil]-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-il-metilo) del ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico

40 Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvieron 39 mg (23%) del compuesto del título en forma de una goma incolora, a partir de 53 mg (0,27 mmoles) del ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico y 100 mg (0,27 mmoles) de la [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amina. MS(ISP) 545,1 (M+H)<sup>+</sup>.

45 **Ejemplo 22:** Preparación de la 5-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-N-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-2-etilamino-benzamida

50 Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvieron 31 mg (38%) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro, a partir de 29 mg (0,15 mmoles) del ácido 5-cloro-2-etilamino-benzoico y 54 mg (0,15 mmoles) de la [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amina. MS (ISP) 549,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 23:** Preparación de la 5-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-N-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-2-metilaminonicotinamida

55 Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvieron 42 mg (53%) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro, a partir de 27 mg (0,15 mmoles) del ácido 5-cloro-2-metilamino-nicotinico (sintetizado de acuerdo con la patente WO9530676) y 54 mg (0,15 mmoles) de la [2-(3,4-diclorofenil)-etil]-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amina. MS (ISP) 535,9 (M+H)<sup>+</sup>.

60 **Ejemplo 24:** Preparación de la 5-cloro-2-ciclopropilamino-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-N-(6-etil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-benzamida

65 Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvieron 68 mg (53%) del el compuesto del título en forma de una goma incolora a partir de 48 mg (0,23 mmoles) del ácido 5-cloro-2-ciclopropilamino-benzoico y 83 mg (0,23 mmoles) de la [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(6-etil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo-[b]tiofen-2-ilmetil)-amina. MS (ISP) 561,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 25:** Preparación de la amida (6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-[2-(4-fluoro-fenil)-etilo]

del ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico

Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvieron 67 mg (61%) del compuesto del título en forma de un sólido de color rosa, a partir de 47 mg (0,24 mmoles) del ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico y 70 mg (0,22 mmoles) de (6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-[2-(4-fluorofenil)-etil]-amina. MS (ISP) 495,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 26:** Preparación de la 5-cloro-N-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-metilamino-nicotinamida

Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvieron 73 mg (68%) del compuesto del título en forma de una goma incolora, a partir de 45 mg (0,24 mmoles) del ácido 5-cloro-2-metilamino-nicotínico y 70 mg (0,22 mmoles) de la (6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-amina. MS (ISP) 486,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 27:** Preparación de la amida (6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etilo] del ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico

Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvieron 73 mg (68%) el compuesto del título en forma de una goma incolora, a partir de 47 mg (0,24 mmoles) del ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico y 80 mg (0,22 mmoles) de la (6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina. MS (ISP) 545,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 28:** Preparación de la 5-cloro-N-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-2-metilamino-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-nicotinamida

Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvieron 84 mg (72%) del compuesto del título en forma de una goma incolora, a partir de 45 mg (0,24 mmoles) del ácido 5-cloro-2-metilamino-nicotínico y 80 mg (0,22 mmoles) de (6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-[2-(3-trifluorometil-fenil-etil)-etil]-amina. MS (ISP) 536,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 29:** Preparación de la amida [2-(3,4-diclorofenil)-etil]-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-2-ilmetilo) del ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico

Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvieron 6 mg (18%) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo, a partir de 13 mg (0,07 mmoles) del ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico y 23 mg (0,06 mmoles) de la [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-2-ilmetil)-amina. MS (ISP) 546,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 30:** Preparación de la amida (5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-[2-(4-fluoro-fenil)-etilo] del ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico

Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvieron 81 mg (65%) del compuesto del título en forma de un aceite viscoso de color rosa, a partir de 54 mg (0,28 mmoles) del ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico y 80 mg (0,25 mmoles) de la (5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-amina. MS (ISP) 495,4 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 31:** Preparación de la 5-cloro-N-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-metilamino-nicotinamida

Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvieron 110 mg (90%) del compuesto del título en forma de un aceite viscoso de color amarillo, a partir de 47 mg (0,25 mmoles) del ácido 5-cloro-2-metilamino-nicotínico y 80 mg (0,25 mmoles) de la (5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-amina. MS (ISP) 486,4 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 32:** Preparación de la amida (5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil] del ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico

Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvieron 66 mg (56%) del compuesto del título en forma de una goma incolora, a partir de 47 mg (0,24 mmoles) del ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico y 80 mg (0,22 mmoles) de la (5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina. MS (ISP) 545,4 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 33:** Preparación de la 5-cloro-N-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-2-metilamino-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-nicotinamida

Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvieron 67 mg (57%) del compuesto del título en forma de una goma de color amarillo, a partir de 41 mg (0,22 mmoles) del ácido 5-cloro-2-metilamino-nicotínico y 80 mg (0,22 mmoles) de la (5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina. MS (ISP) 536,3 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 34:** Preparación de la amida (5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-[2-(4-fluoro-fenil)-etilo] del ácido 5-cloro-6-fluoro-1*H*-indol-7-carboxílico

Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvieron 78 mg (48%) del compuesto del título en forma de una goma de color

naranja, a partir de 67 mg (0,32 mmoles) del ácido 5-cloro-6-fluoro-1H-indol-7-carboxílico y 100 mg (0,32 mmoles) de la (5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il-metil)-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-amina. MS (ISP) 513,4 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 35:** Preparación de la amida [(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil] del ácido 5-cloro-6-fluoro-1H-indol-7-carboxílico

Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvieron 87 mg (57%) del compuesto del título en forma de una goma de color amarillo a partir de 58 mg (0,27 mmoles) del ácido 5-cloro-6-fluoro-1H-indol-7-carboxílico y 100 mg (0,27 mmoles) de la (5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il-metil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina. MS (ISP) 563,4 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 36:** Preparación de la amida [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil) del ácido 5-cloro-6-fluoro-1H-indol-7-carboxílico

Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvieron 72 mg (47%) del compuesto del título en forma de una goma de color naranja a partir de 58 mg (0,27 mmoles) del ácido 5-cloro-6-fluoro-1H-indol-7-carboxílico y 100 mg (0,27 mmoles) de la [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amina. MS (ISP) 563,4 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 37:** Preparación de la N-(6-terc-butil-piridin-3-ilmetil)-5-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-metilamino-nicotinamida

Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título a partir del ácido 5-cloro-2-metilamino-nicotínico y la (6-terc-butil-piridin-3-ilmetil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amina. Goma de color amarillo claro, MS (ISP) 505,3 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 38:** Preparación de la N-(6-terc-butil-piridin-3-ilmetil)-2-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-5-metilamino-isonicotinamida

Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título a partir del ácido 2-cloro-5-metilamino-isonicotínico y la (6-terc-butil-piridin-3-ilmetil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amina. Goma de color amarillo claro, MS (ISP) 505,3 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 39:** Preparación de la N-(5-terc-butil-piridin-2-ilmetil)-5-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-metilamino-nicotinamida

Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título a partir del ácido 5-cloro-2-metilamino-nicotínico y la (5-terc-butil-piridin-2-ilmetil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amina. Aceite de color amarillo, MS (ISP) 505,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 40:** Preparación de la N-(5-terc-butil-piridin-2-ilmetil)-5-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-metilamino-benzamida

Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título a partir del ácido 5-cloro-2-(metil-amino)benzoico (sintetizado de acuerdo con J. Heterocycl. Chem. 1979, 16, 661) y la (5-terc-butil-piridin-2-ilmetil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amina. Aceite de color amarillo claro, MS (ISP) 506,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 41:** Preparación de la N-(6-terc-butil-piridin-3-ilmetil)-5-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-metilamino-benzamida

Por analogía con el ejemplo 1 se obtuvo el compuesto del título a partir del ácido 5-cloro-2-(metil-amino)benzoico y la (6-terc-butil-piridin-3-ilmetil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amina. Aceite de color amarillo claro, MS (ISP) 504,3 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 42:** Preparación de la amida (6-terc-butil-piridin-3-ilmetil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil] del ácido 5-cloro-6-fluoro-1H-indol-7-carboxílico

Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título a partir del ácido 5-cloro-6-fluoro-1H-indol-7-carboxílico y la (6-terc-butil-piridin-3-ilmetil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amina. Sólido de color blancuzco, MS (ISP) 532,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 43:** Preparación de la N-(6-terc-butil-piridin-3-ilmetil)-5-cloro-2-metil-amino-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-nicotinamida

Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título a partir del ácido 5-cloro-2-metilamino-nicotínico y la (6-terc-butil-piridin-3-ilmetil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina. Goma de color amarillo claro, MS (ISP) 505,5 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 44:** Preparación de la N-(6-terc-butil-piridin-3-ilmetil)-5-cloro-2-metil-amino-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida

Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título a partir del ácido 5-cloro-2-(metil-amino)benzoico y la (6-terc-butil-piridin-3-ilmetil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina. Goma de color amarillo claro, MS (ISP) 504,3 (M+H)<sup>+</sup>.

- 5 **Ejemplo 45:** Preparación de la amida (6-terc-butil-piridin-3-ilmetil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etilo] del ácido 5-cloro-6-fluoro-1H-indol-7-carboxílico

10 Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título a partir del ácido 5-cloro-6-fluoro-1H-indol-7-carboxílico y la (6-terc-butil-piridin-3-ilmetil)-[2-(3-trifluorometilfenil)-etil]-amina. Goma de color amarillo claro, MS (ISP) 532,3 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 46:** Preparación de la N-(5-terc-butil-piridin-2-ilmetil)-5-cloro-2-metil-amino-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-nicotinamida

- 15 Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título a partir del ácido 5-cloro-2-metilamino-nicotínico y la (5-terc-butil-piridin-2-ilmetil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina. Goma de color amarillo claro, MS (ISP) 505,4 (M+H)<sup>+</sup>.

20 **Ejemplo 47:** Preparación de la N-(5-terc-butil-piridin-2-ilmetil)-5-cloro-2-metil-amino-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida

25 Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título a partir del ácido 5-cloro-2-(metil-amino)benzoico y la (5-terc-butil-piridin-2-ilmetil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina. Sólido de color amarillo claro, MS (ISP) 504,4 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 48:** Preparación de la amida (5-terc-butil-piridin-2-ilmetil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etilo] del ácido 5-cloro-6-fluoro-1H-indol-7-carboxílico

30 Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título a partir del ácido 5-cloro-6-fluoro-1H-indol-7-carboxílico y la (5-terc-butil-piridin-2-ilmetil)-[2-(3-trifluorometilfenil)-etil]-amina. Espuma de color pardo claro, MS (ISP) 532,3 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 49:** Preparación de la N-(6-terc-butil-piridin-3-ilmetil)-5-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-metilamino-benzamida

35 Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título a partir del ácido 5-cloro-2-(metil-amino)benzoico y la (6-terc-butil-piridin-3-ilmetil)-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-amina. Goma de color amarillo claro, MS (ISP) 470,5 (M+H)<sup>+</sup>.

40 **Ejemplo 50:** Preparación de la amida (6-terc-butil-piridin-3-ilmetil)-[2-(4-cloro-fenil)-etilo] del ácido 5-cloro-6-fluoro-1H-indol-7-carboxílico

45 Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título a partir del ácido 5-cloro-6-fluoro-1H-indol-7-carboxílico y la (6-terc-butil-piridin-3-ilmetil)-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-amina. Espuma de color blanco, MS (ISP) 498,4 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 51:** Preparación de la amida (5-terc-butil-tiofen-2-ilmetil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etilo] del ácido 5-cloro-6-fluoro-1H-indol-7-carboxílico

50 Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvieron 46 mg (51%) del compuesto del título en forma de un aceite viscoso de color amarillo claro a partir de 36 mg (0,17 mmoles) del ácido 5-cloro-6-fluoro-1H-indol-7-carboxílico y 58 mg (0,17 mmoles) de la (5-terc-butil-tiofen-2-ilmetil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina. MS (ISP) 537,4 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 52:** Preparación de la N-(5-terc-butil-tiofen-2-ilmetil)-5-cloro-2-metil-amino-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida

55 Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvieron 57 mg (67%) del compuesto del título en forma de un aceite viscoso de color amarillo claro, a partir de 31 mg (0,17 mmoles) del ácido 5-cloro-2-(metilamino)benzoico y 57 mg (0,17 mmoles) de la (5-terc-butil-tiofen-2-ilmetil)-[2-(3-trifluorometilfenil)-etil]-amina. MS (ISP) 509,5 (M+H)<sup>+</sup>.

60 **Ejemplo 53:** Preparación de la N-(5-terc-butil-tiofen-2-ilmetil)-5-cloro-2-metil-amino-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-nicotinamida

65 Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvieron 65 mg (85%) del compuesto del título en forma de un aceite viscoso de color amarillo claro, a partir de 28 mg (0,15 mmoles) del ácido 5-cloro-2-metilamino-nicotínico y 51 mg (0,15 mmoles) de la (5-terc-butil-tiofen-2-ilmetil)-[2-(3-trifluorometilfenil)-etil]-amina. MS (ISP) 510,5 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 54:** Preparación de la N-(4-terc-butil-tiazol-2-ilmetil)-5-cloro-2-metil-amino-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida

Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvieron 58 mg (35%) del compuesto del título en forma de un aceite viscoso de color amarillo, a partir de 42 mg (0,22 mmoles) del ácido 5-cloro-2-(metilamino)-benzoico y 80 mg (0,22 mmoles) de la (4-terc-butil-tiazol-2-ilmetil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina. MS (ISP) 510,5 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 55:** Preparación de la N-(4-terc-butil-tiazol-2-ilmetil)-5-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-metilamino-benzamida

Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvieron 45 mg (27%) del compuesto del título en forma de un aceite viscoso de color amarillo, a partir de 45 mg (0,24 mmoles) del ácido 5-cloro-2-(metilamino)-benzoico y 80 mg (0,24 mmoles) de la (4-terc-butil-tiazol-2-ilmetil)-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-amina. MS (ISP) 476,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 56:** Preparación de la amida (4-terc-butil-tiazol-2-ilmetil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil] del ácido 5-cloro-6-fluoro-1H-indol-7-carboxílico

Por analogía con el ejemplo 1, se obtuvieron 54 mg (31%) del compuesto del título en forma de un aceite viscoso de color amarillo a partir de 48 mg (0,22 mmoles) del ácido 5-cloro-6-fluoro-1H-indol-7-carboxílico y 80 mg (0,22 mmoles) de (4-terc-butil-tiazol-2-ilmetil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina. MS (ISP) 538,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Los compuestos de fórmula II son comercialmente adquiribles o pueden prepararse aplicando técnicas ya conocidas.

Los compuestos de fórmula III son comercialmente adquiribles o pueden prepararse aplicando técnicas ya conocidas.

**Ejemplo S1:** Preparación de la benzofuran-2-ilmetil-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amina

Una solución de 150 mg (1,03 mmoles) de benzofuran-2-carbaldehído y 195 mg (1,03 mmoles) de 2-(3,4-dicloro-fenil)-etilamina en metanol (4 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. A continuación, se dejó enfriar la mezcla de reacción a RT y se añadieron 58 mg (1,54 mmoles) de borohidruro de sodio. La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar a RT, se añadió 0,1 N de solución de hidróxido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con sal muera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (silica gel; diclorometano y diclorometano /metanol 95:5). El compuesto del título se aisló en forma de un aceite de color amarillo (249 mg, 76%). MS (ISP) 320,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo S2:** Preparación del ácido 5-cloro-1H-indol-7-carboxílico

a) 8,26 g (40 mmoles) de 2-bromo-4-cloro-anilina se añadieron gota a gota a 0°C a 44 ml (44 mmoles) de solución 1M de tricloruro de boro en diclorometano en atmósfera de nitrógeno. Después de la completa adición, se añadieron 25 ml de 1,2-dicloroetano. Después de agitar durante 30 minutos a RT, se añadieron 3 ml (48 mmoles) de cloroacetónitrilo, 5,9 g (44 mmoles) de tricloruro de aluminio y se añadieron 55 ml de 1,2-dicloroetano. El diclorometano se separó por destilación a 75°C y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar a RT se añadieron gota a gota 80 ml de solución acuosa 2N de HCl y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a RT y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución acuosa saturada de NaCl, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se evaporó, obteniéndose una mezcla del material de partida y 1-(2-amino-3-bromo-5-cloro-fenil)-2-cloro-etanona.

b) La mezcla en crudo obtenida en el paso a) se disolvió en dioxano acuoso al 90% y se añadieron en porciones, 750 mg (20 mmoles) de borohidruro de sodio. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en diclorometano. La capa orgánica se lavó una vez con solución acuosa 1N de HCl, una vez con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio, se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (100 g de silica gel, heptano/diclorometano 4:1) obteniéndose 3,37 g (37 %) de 7-bromo-5-cloro-1H-indol en forma de cristales de color amarillo. MS (EI) 229,0 (80), 230,9 (100), 233,0 (25) (M)<sup>+</sup>.

c) Se disolvieron 1,15 g (5 mmoles) de 7-bromo-5-cloro-1H-indol en 30 ml THF. A -75°C en atmósfera de argón, se añadieron gota a gota 9,4 ml (15 mmoles) de una solución 1,6 M de n-butilitio en hexano. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos, se enfrió a -75°C y se añadieron 10 g de hielo seco. La mezcla de reacción se calentó a RT y se agitó durante 15 minutos. Se vertió sobre 100 ml de agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó con solución acuosa de HCl 1N y se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporó el disolvente. El residuo se trató con hexano y se agitó durante 10 minutos. El precipitado se filtró se lavó con hexano y se secó obteniéndose 700 mg (72 %) del ácido 5-cloro-1H-indol-7-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. MS (ISP) 194,0 (M-H)<sup>-</sup>.



**Ejemplo S3:** Preparación de la benzo[b]tiofen-2-ilmetil-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amina

a) A una solución de 300 mg de ácido (1,68 mmoles) de benzo[b]tiofen-2-carboxílico en DMF (8 ml) se añadieron 320 mg (1,68 mmoles) de 2-(3,4-dicloro-fenil)-etilamina y 595 mg (1,85 mmoles) de TBTU. Después de 10 minutos se añadieron 1,47 ml (8,42 mmoles) de *N,N*-diisopropiletil amina y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a RT. A continuación, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, sal muera, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, HCl 1N y de nuevo con sal muera. A continuación se secó la capa orgánica (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (silica gel; acetato de etilo/ciclohexano 9:1) obteniéndose 515 mg (87%) de la amida [2-(3,4-dicloro-fenil)-etilo] del ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. MS (ISP) 350,2 (M+H)<sup>+</sup>.

b) Una solución de 364 mg (1,04 mmoles) de la amida [2-(3,4-di-cloro-fenil)-etilo] del ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico en 10 ml de THF, se añadió gota a gota a 5,2 ml de una solución 1 molar de complejo BH<sub>3</sub>-THF en THF at 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a RT y a continuación se calentó a reflujo durante la noche. A continuación se añadieron 2 ml de HCl 6 N con mucho cuidado a temperatura ambiente y la mezcla se calentó de nuevo a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a RT, se ajustó el pH a 8-9 mediante la adición de solución 1 N de hidróxido de sodio y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con sal muera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación final del residuo (silica gel; diclorometano/metanol 95:5) proporcionó 113 mg (32%) de la benzo[b]tiofen-2-ilmetil-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amina en forma de un sólido de color blancuzco. MS (ISP) 336,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo S4:** Preparación de la [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(6,7-dimetil-benzofuran-2-ilmetil)-amina

Por analogía con el ejemplo S1), se obtuvieron 91 mg (92%) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro a partir de 49 mg (0,28 mmoles) de 6,7-dimetil-benzofuran-2-carbaldehído (sintetizado de acuerdo con J. Org. Chem. 2000,43, 2929-2937) y 54 mg (0,28 mmoles) de 2-(3,4-dicloro-fenil)-etilamina. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 2,37 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,76 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,90 (t, J=6,9 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,01 (m, 2H), 7,22 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,28 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J=8,3 Hz, 1H).

**Ejemplo S5:** Preparación de la (5,7-dicloro-benzofuran-2-ilmetil)-[2-(3,4-diclorofenil)-etil]-amina

Por analogía con el ejemplo S1) se obtuvieron 87 mg (93%) del compuesto del título en forma de un aceite de color naranja partiendo de 51 mg (0,24 mmoles) de 5,7-dicloro-benzofuran-2-carbaldehído (sintetizado de acuerdo con Eur. J. Org. Chem. 1996, 31, 449-460) y 45 mg (0,24 mmoles) de 2-(3,4-dicloro-fenil)-etilamina. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 2,70 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,14-7,36 (m, 4H).

**Ejemplo S6:** Preparación de la [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(5-metil-benzofuran-2-ilmetil)-amina

a) A una solución de 100 mg (0,73 mmoles) de 2-hidroxi-5-metil-benzaldehído in DMF (1 ml) se añadieron 1,09 μl (0,92 mmoles) de 2-bromo-1,1-dimetoxi-etano y 112 mg (0,81 mmoles) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 90 minutos. A continuación se añadió agua a RT y la mezcla se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con sal muera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron, obteniéndose el 2-(2,2-dimetoxi-etoxi)-5-metil-benzaldehído en forma de un aceite de color amarillo (154 mg, 93%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 2,32 (s, 3H), 3,48 (s, 6H), 4,09 (d, J=5,3 Hz, 2H), 4,75 (t, J=5,3 Hz, 1H), 6,89 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=8,4 y 2,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J=2,3 Hz, 1H), 10,48 (s, 1H).

b) 154 mg (0,69 mmoles) de 2-(2,2-dimetoxi-etoxi)-5-metil-benzaldehído se disolvieron en ácido trifluoroacético y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 minutos. Después de enfriar a RT se añadió éter y la mezcla se lavó con agua y solución acuosa al 10% de KHCO<sub>3</sub>. A continuación se secó la capa orgánica (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (silica gel; acetato de etilo/ciclohexano 4:1) obteniéndose 76 mg (48%) de 5-metil-benzofuran-2-carbaldehído en forma de un aceite de color pardo. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 2,47 (s, 3H), 7,34 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,50 (m, 3H), 9,85 (s, 1H).

c) Por analogía con el ejemplo S1 se hicieron reaccionar) 111 mg (0,69 mmoles) de 5-metil-benzofuran-2-carbaldehído y 144 mg (0,76 mmoles) de 2-(3,4-dicloro-fenil)-etilamina proporcionando 206 mg (89%) de la 2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(5-metil-benzofuran-2-ilmetil)-amina en forma de un aceite de color pardo claro. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 2,42 (s, 3H), 2,77 (t, J=6,7 Hz, 2H), 2,89 (t, J=6,7 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,32 (m, 4H).

**Ejemplo S7:** Preparación de la [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(6-metil-benzofuran-2-il-metil)-amina

a) 109 μl (0,93 mmoles) de tetracloruro de estaño y 882 μl (3,70 mmoles) de tri-*n*-butilamina se añadieron a una solución de 1,0 g (9,25 mmoles) de 3-metil-fenol en toluene (12 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a RT. A continuación se añadieron 611 g de paraformaldehído y la mezcla resultante se calentó a 100°C durante 16 horas. Después de enfriar a RT se añadió agua (40 ml) y el pH se ajustó a 2 mediante la adición de HCl 1N. Esta mezcla se

extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con sal muera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (silica gel; éter/ciclo-hexano 1:15) obteniéndose 131 mg (10%) de 2-hidroxi-4-metil-benzaldehído en forma de cristales incoloros.  $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  2,38 (s, 3H), 6,80 (s, 1H), 6,82 (d,  $J=7,9$  Hz, 1H), 7,43 (d,  $J=7,9$ Hz, 1H), 9,83 (s, 1H), 11,04 (s, 1H).

b) Por analogía con el ejemplo S6 (pasos de a a c), 131 mg (0,96 mmoles) de 2-hidroxi-4-metil-benzaldehído se convirtieron en 204 mg (0,49 mmoles) de [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(6-metil-benzofuran-2-ilmetil)-amina. El producto se obtuvo en forma de un aceite de color pardo.  $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  2,46 (s, 3H), 2,77 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,32 (m, 5H).

**Ejemplo S8:** Preparación de [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(5-metil-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amina

Por analogía con el ejemplo S1), se obtuvieron 76 mg (25%) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo a partir de 150 mg (0,85 mmoles) de 5-metil-benzo[b]tiofen-2-carbaldehído (*J. Chem. Soc.(C)* 1970, 1013-1016) y 178 mg (0,94 mmoles) de 2-(3,4-dicloro-fenil)-etilamina.  $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  2,44 (s, 3H), 2,75 (t,  $J=6,9$  Hz, 2H), 2,90 (t,  $J=6,9$  Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 7,01 (m, 2H), 7,10 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,32 (d,  $J=8,3$  Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,65 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H).

**Ejemplo S9:** Preparación de la [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(5-etil-benzofuran-2-ilmetil)-amina

Por analogía con el ejemplo S6 (pasos de a a c) 316 mg (2,11 mmoles) de 5-etil-2-hidroxi-benzaldehído se convirtieron en 240 mg del compuesto del título. El compuesto se obtuvo en forma de un líquido de color amarillo.  $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1,27 (t,  $J=7,6$  Hz, 3H), 2,72 (q,  $J=7,6$  Hz, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 7,02 (dd,  $J=8,2$  y 1,9 Hz, 1H), 7,09 (dd,  $J=8,4$  y 1,7 Hz, 1H), 7,29 (d,  $J=1,9$  Hz, 1H), 7,34 (m, 3H).

**Ejemplo S10:** Preparación de la [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(5,6-dimetil-benzofuran-2-ilmetil)-amina

Por analogía con el ejemplo S6 (pasos de a a c), se convirtieron 318 mg (2,12 mmoles) del 2-hidroxi-4,5-dimetilbenzaldehído en 305 mg del compuesto del título. El compuesto se obtuvo en forma de un sólido de color naranja.  $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  2,31 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,76 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 7,01 (dd,  $J=8,2$  y 2,1 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,27 (d,  $J=2,1$  Hz, 1H), 7,32 (d,  $J=8,2$  Hz, 1H).

**Ejemplo S 11:** Preparación de la 2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(6-etil-benzofuran-2-il-metil)-amina

Por analogía con el ejemplo S7 (pasos a a b). 500 mg (4,09 mmoles) de 3-etil-fenol se convirtieron en 135 mg del compuesto del título. El compuesto se obtuvo en forma de un líquido de color amarillo claro.  $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1,28 (t,  $J=7,6$  Hz, 3H), 2,70-2,80 (m, 4H), 2,89 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 7,01 (dd,  $J=8,2$  y 2,1 Hz, 1H), 7,06 (dd,  $J=8,0$  y 1,3 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,28 (d,  $J=2,1$  Hz, 1H), 7,33 (d,  $J=8,2$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H).

**Ejemplo S12:** Preparación de la [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(5-propil-benzofuran-2-il-metil)-amina

Por analogía con el ejemplo S7 (pasos a a b), 500 mg (3,67 mmoles) de 4-propil-fenol se convirtieron en 146 mg del compuesto del título. El compuesto se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo.  $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  0,95 (t,  $J=7,4$  Hz, 3H), 1,66 (sext,  $J=7,4$  Hz, 2H), 2,66 (t,  $J=7,4$  Hz, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 6,47 (s, 1H), 7,02 (dd,  $J=8,2$  y 2,1 Hz, 1H), 7,06 (dd,  $J=8,4$  y 1,7 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,33 (d,  $J=8,4$  Hz, 2H).

**Ejemplo S13:** Preparación de (6-cloro-benzo[b] tiofen-2-ilmetil)-[2-(3,4-diclorofenil)-etil]-amina

a) A una solución de 600 mg (3,23 mmoles) de 4-cloro-2-nitro-benzaldehído in DMF (7 ml) se añadieron 559 mg (4,04 mmoles) de carbonato de potasio y 294  $\mu\text{l}$  (3,23 mmoles) de tioglicolato de metilo a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C y a continuación durante 24 horas a RT. A continuación, la mezcla se vertió sobre agua-hielo y el precipitado se recogió por filtración y se disolvió en acetato de etilo. La solución se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró obteniéndose 630 mg (86%) del éster metílico del ácido 6-cloro-benzo[b] tiofeno -2-carboxílico en forma de un sólido de color blanco.  $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  3,95 (s, 3H), 7,88 (dd,  $J=8,6$  y 1,9 Hz, 1H), 7,79 (d,  $J=8,6$  Hz, 1H), 7,85 (d,  $J=1,9$  Hz, 1H), 8,02 (s, 1H).

b) A una solución de 630 mg (2,78 mmoles) del éster metílico del ácido 6-cloro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico in THF (5 ml) se añadieron 6,95 ml de solución 1N de LiOH, y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 4 horas. A continuación se ajustó el pH a 2-3 mediante la adición de HCl 1N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron obteniéndose 579 mg (98%) del ácido 6-cloro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. MS (ISP) 211,0 (M-H).

c) Por analogía con el ejemplo S3 (pasos a a b), 139 mg (0,65 mmoles) de ácido 6-cloro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico se convirtieron en 52 mg (0,14 mmoles) de la (6-cloro-benzo[b]-tiofen-2-il-metil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amina. El producto se obtuvo en forma de un líquido incoloro. MS (ISP) 370,0 (M+H)<sup>+</sup>.

5 **Ejemplo S14:** Preparación de la [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(6-trifluormetil-benzofuran-2-ilmetil)-amina

a) a una solución de 600 mg (2,91 mmoles) de ácido 2-hidroxi-4-trifluormetil-benzoico en THF (3 ml) se añadieron gota a gota 5,82 ml de una solución 1 molar de complejo BH<sub>3</sub>-THF en THF a 0 °C. Después de agitar la mezcla de reacción durante 18 horas a RT, se añadió agua para destruir el exceso de agente reductor. A continuación se añadieron 15 ml de solución 2N de NaOH y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A continuación se añadió éter (10 ml) y la fase acuosa se separó. Se eliminaron los disolventes volátiles de la fase orgánica y el residuo resultante se combinó con la fase acuosa. A continuación, se ajustó cuidadosamente a 6-7, el pH de la fase acuosa mediante la adición de ácido acético diluido a 0 °C, y la mezcla se extrajo con éter. Los extractos combinados fueron secados a continuación (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron obteniéndose 649 mg (93%) de 2-hidroximetil-5-trifluormetil-fenol crudo (pureza ~ 80%) en forma de un aceite de color amarillo claro. MS (ISP) 191,2 (M-H)<sup>-</sup>.

b) A una solución de 649 mg de 2-hidroximetil-5-trifluormetil-fenol (obtenido en el paso a) se añadieron 2 g de dióxido de manganeso y la mezcla se agitó a RT durante 16 horas. Después de la filtración, el filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna (silicagel; ciclohexano/acetato de etilo 4:1). El 2-hidroxi-4-trifluormetil-benzaldehído se aisló en forma de un sólido de color amarillo claro (292 mg, 57%). MS (ISP) 189,2 (M-H)<sup>-</sup>.

c) Por analogía con el ejemplo S6 (pasos a a c) 220 mg (1,16 mmoles), el 2-hidroxi-4-trifluor-metil-benzaldehído se convirtieron en 275 mg de [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(6-trifluormetil-benzofuran-2-ilmetil)-amina. El compuesto se obtuvo en forma de un aceite de color pardo oscuro. MS (ISP) 388,2 (M+H)<sup>+</sup>.

25 **Ejemplo S15:** Preparación de la (5-cloro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-[2-(3,4-diclorofenil)-etil]-amina

Por analogía con el ejemplo S13) se convirtieron 600 mg (3,23 mmoles) de 5-cloro-2-nitro-benzaldehído en 76 mg del compuesto del título. El compuesto se obtuvo en forma de un sólido de color blancuzco. MS (ISP) 370.0 (M+H)<sup>+</sup>.

30 **Ejemplo S16:** Preparación de la [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(6-metil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amina

a) A una solución de 446 µl (5,80 mmoles) de DMF en 5 ml de tricloroetileno se añadieron 449 µl (4,90 mmoles) de oxiclورو de fósforo a 4 °C. A continuación, se dejó que la mezcla se calentara a RT y se añadió gota a gota una solución de 500 mg (4,46 mmoles) de 3-metil-ciclohexanona en 5 ml de tricloroetileno. Después de calentar a 60 °C durante 4 horas, la mezcla de reacción se enfrió a RT y se añadieron 10 ml de una solución fría de acetato de sodio. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron a continuación con sal muera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron obteniéndose 769 mg de 2-cloro-4-metil-ciclohex-1-enocarbaldehído crudo (conteniendo un 10% de 2-cloro-6-metil-ciclohex-1-enocarbaldehído) en forma de un aceite de color amarillo claro.

b) 769 mg de 2-cloro-4-metil-ciclohex-1-enocarbaldehído crudo obtenido en el paso a) se disolvieron en DMF (10 ml). A continuación se añadieron 837 mg (6,06 mmoles) de carbonato de potasio y 440 µl (4,85 mmoles) de tioglicolato de metilo y la mezcla se calentó a 100 °C durante 16 horas. Después de enfriar a RT, se eliminó el disolvente al vacío. Se añadió agua al residuo resultante y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron a continuación con una solución al 50% de cloruro de sodio, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron obteniéndose 704 mg del éster metílico del ácido 6-metil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico (conteniendo un 10% de ester metílico del ácido 4-metil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico) en forma de un aceite de color pardo oscuro. MS (ISP) 211,1 (M+H)<sup>+</sup>.

c) A una solución de 704 mg del éster metílico del ácido 6-metil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico (obtenido en el paso b) en una mezcla de THF (5 ml) y metanol (2 ml) se añadieron 8,37 ml de LiOH 1N y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 16 horas. A continuación se ajustó el pH a 2 mediante la adición de HCl 2N y la suspensión se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con sal muera, se secaron con (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo resultante se purificó a continuación mediante cristalización a partir de diclorometano caliente, obteniéndose 574 mg (87%) del ácido 6-metil-4,5,6,7-tetrahydro~benzo[b]tiofen-2-carboxílico en forma de un sólido de color pardo. MS (ISP) 195.1 (M-H)<sup>-</sup>.

d) Por analogía con el ejemplo S2 (pasos a a b), se convirtieron 228 mg (1,16 mmoles) del ácido 6-metil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico en 298 mg (0,76 mmoles) de [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(6-metil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-il-metil)-amina. El producto se obtuvo en forma de un aceite incoloro. MS (ISP) 354.0 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo S17:** Preparación de la [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(6-trifluormetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amina

65

Por analogía con el ejemplo S16), 500 mg (3,01 mmoles) de 3-(trifluorometil)-ciclohexanona se convirtieron en 246 mg del compuesto del título. El compuesto se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro. MS(ISP) 408,1 (M+H)<sup>+</sup>.

5 **Ejemplo S18:** Preparación de la [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amina

Por analogía con el ejemplo S16), 500 mg (4,46 mmoles) de 4-metil-ciclohexanona se convirtieron en 232 mg del compuesto del título. El compuesto se obtuvo en forma de un aceite incoloro. MS(ISP) 354.0 (M+H)<sup>+</sup>.

10 **Ejemplo S19:** Preparación de la [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(5-etil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amina

Por analogía con el ejemplo S16), 500 mg (3,96 mmoles) de 4-etil-ciclohexanona se convirtieron en 264 mg del compuesto del título. El compuesto se obtuvo en forma de un aceite de color naranja. MS (ISP) 367,9 (M+H)<sup>+</sup>.

15 **Ejemplo S20:** Preparación de la [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amina

Por analogía con el ejemplo S16), 500 mg (3,96 mmoles) de 4,4-dimetil-ciclohexanona se convirtieron en 227 mg del compuesto del título. El compuesto se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro. MS(ISP) 367,9 (M+H)<sup>+</sup>.

20 **Ejemplo S21:** Preparación de la [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amina

Por analogía con el ejemplo S16), 500 mg (3,96 mmoles) de 3-etil-ciclohexanona se convirtieron en 189 mg del compuesto del título. El compuesto se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro. MS (ISP) 367,9 (M+H)<sup>+</sup>.

25 **Ejemplo S22:** Preparación de la [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amina

30 En analogía con el ejemplo S16), 500 mg (3,96 mmoles) de 3,3-dimetil-ciclohexanona se convirtieron en 144 mg del compuesto del título. El compuesto se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro. MS(ISP) 367,9 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo S23:** Preparación del ácido 5-cloro-2-etilamino-benzoico

a) A una solución de 1 g (5,06 mmoles) de 6-cloro-1H-benzo[d][l,3]oxazina-2,4-diona en DMF (20 ml) se añadieron cuidadosamente 265 mg de hidruro de sodio (55% en aceite mineral) a 0°C.

35 Esta mezcla se agitó durante 30 minutos a RT y a continuación se añadieron 1,18 ml (7,59 mmoles) de yoduro de etilo. La agitación se continuó durante 16 horas a RT, a continuación se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con sal muera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cristalización con heptano obteniéndose 682 mg (60%) de 6-cloro-1-etil-1H-benzo[d][l,3]oxazina-2,4-diona en forma de un sólido de color blancuzco. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz):  
40 δ 1,21 (t, J=7,0 Hz, 3H), 4,05 (q, J=7,0 Hz, 2H), 7,54 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,88 (dd, J=9,1 y 2,5 Hz, 1H), 7,96 (d, J=2,5 Hz, 1H).

b) 150 mg (0,67 mmoles) de 6-cloro-1-etil-1H-benzo[d][l,3]oxazina-2,4-diona se suspendieron en 1,33 ml de KOH 2N y la mezcla se calentó a 95°C durante 2 horas. Después de enfriar a RT se ajustó el pH a 5-6 mediante la cuidadosa  
45 adición de HCl 1N. El precipitado se separó a continuación por filtración, se lavó con agua y se secó obteniéndose 93 mg (71%) de ácido 5-cloro-2-etilaminobenzoico en forma de un sólido de color amarillo. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 1,13 (t, J=7,2 Hz, 3H), 3,12 (q, J=7,2 Hz, 2H), 6,68 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, J=9,1 y 2,7 Hz, 1H), 7,64 (d, J=2,7 Hz, 1H).

50 **Ejemplo S24:** Preparación del ácido 5-cloro-2-ciclopropilamino-benzoico

Se disolvieron 500 mg (2,91 mmoles) de ácido 2-amino-5-clorobenzoico en metanol (25 ml) y a continuación se añadieron 3 Å de tamices moleculares, 1,67 ml de ácido acético y 2,34 ml (11,66 mmoles) de (1-etoxiciclopropoxi)-  
55 trimetil-silano. La mezcla se agitó durante 30 minutos a RT, a continuación se añadieron 916 mg (14,57 mmoles) de cianoborohidruro de sodio y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas.

Después de enfriar a RT, se separaron los sólidos por filtración y se eliminaron los volátiles al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo, y esta solución se lavó con HCl 1N y sal muera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró obteniéndose 312 mg de ácido 5-cloro-2-ciclo-propilamino-benzoico en crudo en forma de un sólido de  
60 color amarillo que se empleó para posteriores reacciones sin una purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 0,46 (m, 2H), 0,79 (m, 2H), 3,43 (m, 1H), 7,10 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,89 (br s, 1H), 13,06 (br s, 1H).

**Ejemplo S25:** Preparación de la (6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il-metil)-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-amina

El compuesto del título se preparó por analogía con la [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amina (ejemplo S22), obteniéndose en forma de un aceite de color amarillo MS (ISP) 332,1 (M+H)<sup>+</sup>.

5 **Ejemplo S26:** Preparación de la (6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-il-metil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina

10 El compuesto del título se preparó por analogía con la 2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amina (ejemplo S22) obteniéndose en forma de un aceite de color amarillo. MS (ISP) 368,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 27:** Preparación de la [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-2-ilmetil)-amina

15 a) 1,71 g (10,7 mmoles) de bromo se añadieron de una vez a una solución de 1,35 g (10,7 mmoles) de 4,4-dimetil-ciclohexanona en metanol (10 ml) a -10°C. A continuación se agitó la mezcla de reacción durante 10 minutos a -10°C, durante 30 minutos a 0°C y finalmente durante 8 horas a RT. A continuación se interrumpió la reacción mediante la adición de agua (5 ml) y se agitó durante la noche a RT. Se añadió agua adicional (20 ml) lo cual condujo a la formación de un precipitado que se recogió por filtración. La 2-bromo-4,4-dimetil-ciclohexanone (1,72 g, 78%) cruda que se obtuvo en forma de un sólido de color naranja se empleó en el paso de la próxima reacción sin posterior purificación. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 1,09 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 2,09 (t, J=13,1 Hz, 1H), 2,34 (ddd, J=13,3 y 6,1 y 2,8 Hz, 1H), 2,59 (m, 2H), 4,77 (dd, J=12,9 y 5,9 Hz, 1H).

25 b) A una solución de 1,69 g (8,24 mmoles) de la 2-bromo-4,4-dimetil-ciclohexanona cruda (obtenida en el paso a) en etanol (10 ml), se añadieron 1,56 g (8,24 mmoles) de tiooxamato de etilo a 0°C y a continuación se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 2,5 horas. Después de enfriar a RT la mezcla se filtró, el filtrado se concentró y se añadió una solución saturada de carbonato de sodio al residuo resultante. La mezcla se extrajo con diclorometano y los extractos combinados se lavaron con sal muera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El material en crudo se purificó a continuación mediante cromatografía de columna (silica gel; 100% heptane a heptane/ acetato de etilo 5:1) obteniéndose 237 mg (12%) del éster etílico del ácido 6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol-2-carboxílico en forma de un aceite de color amarillo. MS (ISP) 240,2 (M+H)<sup>+</sup>.

30 c) 1,37 ml de solución 1N de hidróxido de litio se añadieron a una solución de 235 mg (0,98 mmoles) del éster etílico del ácido 6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazole-2-carboxílico en THF (1 ml) y la mezcla se agitó a RT durante 2,5 horas. A continuación se eliminaron los volátiles a presión reducida obteniéndose 230 mg (92%) de la sal de litio del ácido 6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-2-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo.

35 d) Por analogía con el ejemplo S2 (pasos a a b), se convirtieron 230 mg (0,98 mmoles) de la sal de litio del ácido 6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-2-carboxílico en 23 mg (0,06 mmoles) de la 2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol-2-ilmetil)-amina. El producto se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo. MS(ISP) 368,8 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo S28:** Preparación de la (5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo [b]tiofen-2-il-metil)-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-amina

45 El compuesto del título se preparó por analogía con la 2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amina (ejemplo S20), obteniéndose en forma de un aceite de color amarillo. MS (ISP) 318,1 (M+H)<sup>+</sup>.

50 **Ejemplo S29:** Preparación de la (5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-il-metil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina

El compuesto del título se preparó por analogía con la 2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(5,5-dimetil)-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amina (ejemplo S20) obteniéndose en forma de un aceite de color amarillo. MS (ISP) 368,3 (M+H)<sup>+</sup>.

55 **Ejemplo S30:** Preparación del ácido 5-cloro-6-fluor-1H-indol-7-carboxílico

60 a) Se disolvieron 10 g (68,7 mmoles) de 4-cloro-3-fluor-fenilamina en 38 ml de diclorometano y se trataron con una solución de 6,82 g (72,1 mmoles) de bicarbonato de sodio en agua (110 ml). Se añadieron gota a gota, a RT, 8 ml (103 mmoles) de cloroformiato de metilo durante un período de 25 minutos (la temperatura aumentó de 22 a 28°C). Después de agitar durante 1,5 horas a RT, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml). Después de la separación de las fases, la capa orgánica se lavó con sal muera (45 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se diluyó con hexano (140 ml). A continuación se eliminó el diclorometano *al vacío* y la suspensión resultante se filtró obteniéndose 13 g del éster metílico del ácido (4-cloro-3-fluor-fenil)-carbámico en forma de un polvo de color blanco (92 %). MS (EI) 203,1 (M)<sup>+</sup>.

65

b) Se disolvieron 5,34 g (26,2 mmoles) del ester metílico del ácido (4-cloro-3-fluor-fenil)-carbámico en acetonitrilo (50 ml) y se trataron con 6,49 g (28,85 mmoles) de N-yodosuccinimida y 0,23 ml (2,62 mmoles) del ácido trifluorometanesulfónico en atmósfera de nitrógeno y se agitó a RT durante 3 horas. A continuación se vertió la mezcla de reacción sobre 50 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron a continuación con sal muera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *al vacío*, obteniéndose 8,2 g del ester metílico del ácido (4-cloro-5-fluoro-2-yodo-fenil)-carbámico (95%) en forma de un polvo de color azul oscuro. MS (EI) 328,9 (M)<sup>+</sup>.

c) Se disolvieron 153 mg (0,22 mmoles) de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 42 mg (0,22 mmoles) de CuI, en 40 ml de trietilamina en atmósfera de argón, y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a 0 °C y se añadieron 7,2 g (21 mmoles) del éster metílico del ácido (4-cloro-5-fluoro-2-yodo-fenil)-carbámico. Después de 10 minutos de agitación a RT, se añadieron gota a gota 3,45 ml (24,9 mmoles) de etiniltrimetilsilano (reacción exotérmica, la temperatura aumentó de 18 a 33 °C) y la mezcla de reacción se agitó durante una hora a RT. La mezcla se vertió a continuación sobre 180 ml de HCl 1N acuoso y hielo, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron a continuación con agua y sal muera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El material crudo resultante (aproximadamente 21 mmoles) se disolvió en THF (200 ml) y se trató con 43,3 ml (43,3 mmoles) de fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF) a RT. Después de 5 minutos de agitación a RT, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una hora en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a RT y se concentró *al vacío*. El aceite resultante se trató con agua (55 ml), se agitó durante 10 minutos y finalmente se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con HCl 1M (50 ml), bicarbonato de sodio saturado (50 ml), sal muera (50 ml) y finalmente se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se suspendió en hexano (200 ml) y la mezcla se calentó a reflujo, a continuación se enfrió a 5 °C y se recogió el sólido por filtración obteniéndose 3,15 g de 5-cloro-6-fluoro-1*H*-indol en forma de un sólido de color pardo claro (85%), MS (EI) 169,1 (M)<sup>+</sup>.

d) 35 ml de THF se enfriaron a -75 °C y se añadieron 19,05 ml (30,5 mmoles) de una solución 1,6M de n-butillitio en hexano en atmósfera de argón. A continuación se añadió gota a gota una solución de 2,35 g (13,7 mmoles) de 5-cloro-6-fluoro-1*H*-indol en THF (9 ml) (temperatura mantenida entre -70 y -75 °C) durante 15 minutos. Después de 5 minutos adicionales de agitación a esta temperatura, se añadió una solución de 3,7 g de *terc*-butilato de potasio en THF (15 ml) durante un período de 10 minutos (temperatura mantenida entre -70 y -75 °C). La solución de color pardo resultante se agitó a continuación durante 2 horas a la misma temperatura y se trató con un gran exceso de CO<sub>2</sub> sólido. La temperatura se aumentó a continuación a 10 °C durante un período de 75 minutos y se añadió agua (30 ml) a la mezcla de reacción. Después de separar la capa orgánica, la capa acuosa se extrajo con éter y se trató con HCl concentrado para ajustar el pH a 1. La suspensión resultante se filtró a continuación y el sólido se lavó con agua y se secó al alto *vacío*. El residuo resultante se suspendió en 10 ml de hexano/éter 9: 1 y se agitó durante 15 minutos, se separó por filtración, se lavó con 5 ml de la misma mezcla de disolventes, y se secó al alto *vacío*, obteniéndose 2,2 g del ácido 5-cloro-6-fluoro-1*H*-indol-7-carboxílico en forma de un sólido de color pardo claro (75%). MS: 212,2 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo S31: Preparación del ácido 2-cloro-5-metilamino-isonicotínico

a) Se añadió n-butillitio (1,6 M en hexano, 6,78 ml, 10,8 mmoles) a -78 °C, a una solución del ester *terc*-butílico del ácido (6-cloro-4-yodo-piridin-3-il)-metil-carbámico (sintetizado de acuerdo con la patente WO 2005002577; 2,00 g, (5,43 mmoles) en THF (40 ml). Después de 15 minutos, la solución se purgó con dióxido de carbono gas durante 15 minutos, a continuación se dejó que alcanzada la RT. La mezcla de reacción se repartió entre hexano y agua, y la capa orgánica se extrajo con solución acuosa al 1% de amoníaco. La capa acuosa combinada se lavó con hexano/acetato de etilo 1: 1, y el pH se ajustó a 4 mediante la adición de una solución 1M de ácido clorhídrico acuoso. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua, obteniéndose el ácido 5-(*terc*-butoxicarbonil-metil-amino)-2-cloro-isonicotínico (1,28 g, 83%). Sólido de color amarillo, MS (ISP): 287,1 (M+H)<sup>+</sup>.

b) Se convirtió el ácido 5-(*terc*-butoxicarbonil-metil-amino)-2-cloro-isonicotínico (1,04 g, 3,63 mmoles) en el ácido 2-cloro-5-metilamino-isonicotínico (625 mg) 92%, calentando a 240 °C en un aparato con tubo de bolas durante 10 minutos. Sólido amarillo, MS (ISP): 187,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo S32: Preparación de la (6-*terc*-butil-piridin-3-ilmetil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amina

En analogía al ejemplo S1, el compuesto del título se obtuvo a partir del 6-*terc*-butil-piridin-3-carbaldehído (sintetizado de acuerdo con *J. Med. Chem.* 2005,48, 71-90) y 2-(3,4-dicloro-fenil) etilamina. Aceite de color amarillo claro, MS (ISP): 337,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo S33: Preparación de la (6-*terc*-butil-piridin-3-ilmetil)-[2-(3-trifluorometilfenil)-etil]-amina

En analogía al ejemplo S1, el compuesto del título se obtuvo a partir del 6-*terc*-butil-piridin-3-carbaldehído, y la 2-(3,4-trifluorometilfenil)-etil]-amina. Aceite de color amarillo claro, MS (ISP): 337,4 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo S34:** Preparación de la (6-terc-butil-piridin-3-ilmetil)-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-amina

En analogía al ejemplo S1, el compuesto del título se obtuvo a partir del 6-terc-butil-piridin-3-carbaldehído, y 2-(4-cloro-fenil) etilamina. Aceite de color amarillo claro, MS (ISP): 303,1 (M+H)<sup>+</sup>.

5

**Ejemplo S35:** Preparación de la (5-terc-butil-piridin-2-ilmetil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amina

a) Se añadió hidróxido de potasio (solución acuosa 2M, 0,98 ml, 1,96 mmoles) a RT a una solución del ester metílico del ácido 5-terc-butil-piridin-2-carboxílico (sintetizado de acuerdo con J. Org. Chem. 1998, 63, 7840-7850; 189 mg, 0,98 mmoles) en THF (2,6 ml), a continuación, después de agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se trató con DMF (12 ml), a continuación después de la adición de 2-(3,4-dicloro-fenil)-etilamina (204 mg, 1,07 mmoles), 4-metilmorfolina (297 mg, 2,93 mmoles), y HBTU (556 mg, 1,47 mmoles), la mezcla de reacción se agitó a RT durante 16 horas, a continuación se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), y se concentró. La cromatografía (SiO<sub>2</sub>, gradiente de heptano-acetato de etilo) produjo el ácido 5-terc-butil-piridin-2-carboxílico [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida (200 mg, 58%). Sólido de color blanco, MS (ISP): 351,4 (M+H)<sup>+</sup>.

10

15

b) Se añadió gota a gota, hidruro de diisobutilaluminio (solución 1M en THF, 0,40 ml, 0,40 mmoles) a una solución de la amida[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil] del ácido 5-terc-butil-piridin-2-carboxílico (195 mg, 0,555 mmoles) en THF (2 ml) a 0 °C, a continuación después de 15 minutos la reacción se interrumpió mediante la cuidadosa adición de agua. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa 1M de tartrato de sodio potasio, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), y se concentró. La cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano/acetato de etilo 1:1, a continuación diclorometano/metanol 9:1) proporcionó la (5-terc-butil-piperidin-2-ilmetil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amina (128 mg, 68%). Aceite de color amarillo, MS (ISP): 337,3 (M+H)<sup>+</sup>.

20

25

**Ejemplo S36:** Preparación de la (5-terc-butil-piridin-2-ilmetil)-[2-(3-trifluorometilfenil)-etil]-amina

En analogía al ejemplo S35, el compuesto del título se obtuvo a partir del ester metílico del ácido 5-terc-butil-piridin-2-carboxílico, y la 2-(3-trifluorometil-fenil)-etilamina. Aceite de color amarillo claro, MS (ISP): 337,4 (M+H)<sup>+</sup>.

30

**Ejemplo S37:** Preparación de la (5-terc-butil-tiofen-2-ilmetil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina

En analogía al ejemplo S3 (pasos a a b) se convirtieron 300 mg (1,63 mmoles) del ácido 5-terc-butil-tiofen-2-carboxílico, en 483 mg (1,42 mmoles) de la (5-terc-butil-tiofen-2-ilmetil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina. El producto se obtuvo en forma de un aceite incoloro. MS (ISP): 342,0 (M+H)<sup>+</sup>.

35

**Ejemplo S38:** Preparación de la (4-terc-butil-tiazol-2-ilmetil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina

a) A una solución de 1,8 g (10,05 mmoles) de 1-bromopinacolona en 15 ml de etanol, se añadieron 1,41 g (10,05 mmoles) de tiooxamato de etilo a 0 °C. A continuación la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas y después de enfriar a RT, la mezcla de reacción se concentró. A continuación, se añadió una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron obteniéndose 2,1 g (98%) del ester etílico del ácido 4-terc-butil-tiazol-2-carboxílico en forma de un aceite de color amarillo. MS (ISP) 214,3 (M+H)<sup>+</sup>.

40

45

b) Se disolvieron 640 mg (3,00 mmoles) del ester etílico del ácido 4-terc-butil-tiazol-2-carboxílico, en 1,5 ml de THF y se añadieron 4,5 ml de una solución de LiOH 1N. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 2 horas. A continuación se eliminaron todos los volátiles y el residuo conteniendo la sal de litio del ácido 4-terc-butil-tiazol-2-carboxílico se empleó en el próximo paso de reacción sin purificación posterior. MS (ISP) 184,1 (M-H)<sup>-</sup>.

50

c) En analogía con el ejemplo S3 (pasos a a b), se convirtieron 345 mg de la sal de litio del ácido 4-terc-butiltiazol-2-carboxílico obtenido en el paso b), en 315 mg (0,92 mmoles) de la (4-terc-butil-tiazol-2-ilmetil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina. El producto se obtuvo en forma de un aceite viscoso de color amarillo.

55

**Ejemplo S39:** Preparación de la (4-terc-butil-tiazol-2-ilmetil)-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-amina

El compuesto del título se preparó por analogía con el ejemplo S38 y se obtuvo en forma de un aceite viscoso de color amarillo. MS (ISP) 309,3 (M+H)<sup>+</sup>.

60

**Ejemplo S40:** Preparación del ácido 5-cloro-2-metilamino-benzoico

El compuesto del título se preparó por analogía con el ejemplo S23 y se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. MS (ISP) 183,9 (M-H)<sup>-</sup>.

65

Los compuestos de fórmula I son inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesterol (CETP).

La aterosclerosis y la enfermedad coronaria del corazón asociada a la misma, es la mayor causa de muerte en el mundo industrializado. El riesgo de desarrollar la enfermedad coronaria cardíaca ha sido demostrado que está fuertemente correlacionada con ciertos niveles de lípidos en el plasma. Los lípidos son transportados en la sangre por las lipoproteínas. La estructura general de las lipoproteínas es un núcleo de lípido neutro (triglicéridos y éster de colesterol) y una cubierta de lípidos polares (fosfolípidos y colesterol no esterificado). Existen tres clases diferentes de lipoproteínas del plasma con diferentes contenidos de lípidos en el núcleo: la lipoproteína de baja densidad (LDL) la cual es rica en éster de colesterol (CE); la lipoproteína de alta densidad (HDL), la cual es también rica en éster de colesterol (CE); y la lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) la cual es rica en triglicéridos (TG). Las distintas lipoproteínas pueden separarse en base a su diferente densidad de flotación o de tamaño.

Un alto colesterol LDL (LDL-C) y los niveles de triglicéridos están positivamente correlacionados, mientras que los altos niveles de colesterol HDL (HDL-C) están negativamente correlacionados con el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares.

El metabolismo de las lipoproteínas del plasma puede ser descrito como un flujo de colesterol entre el hígado y los otros tejidos. La ruta de la LDL corresponde a la secreción de la VLDL a partir del hígado para suministrar colesterol mediante la LDL a los tejidos. Cualquier alteración en el catabolismo de la LDL puede conducir a la captación del colesterol en exceso en la pared del vaso formando células espumosas y aterosclerosis. La ruta opuesta es la movilización del colesterol libre por los tejidos periféricos mediante la HDL para suministrar colesterol al hígado para ser eventualmente excretado con la bilis. En los humanos, una parte importante del éster de colesterol (CE) se transfiere desde la HDL a la ruta de la VLDL y la LDL. Esta transferencia está mediada mediante una glicoproteína del plasma de 70.000 daltons, la proteína de transferencia del éster de colesterol (CETP).

Las mutaciones en el gen de la CETP asociadas con la deficiencia de la CETP, se caracterizan por altos niveles de colesterol HDL (> 60 mg/dl) y un reducido riesgo cardiovascular. Estos hallazgos están de acuerdo con estudios de inhibición de la CETP mediados por farmacología en el conejo, lo cual aboga fuertemente en favor de la inhibición de la CETP como un método terapéutico válido [Le Goff et al., *Pharmacology & Therapeutics* 101: 17-38 (2004); Okamoto et al., *Nature* 406: 203- 207, 2000].

No existen terapias para elevar la HDL de manera completamente satisfactoria. La niacina puede aumentar significativamente la HDL, pero tiene serios problemas de tolerancia, lo cual reduce el dar la conformidad. Los fibratos y los inhibidores de la HMG CoA reductasa elevan el colesterol-HDL sólo modestamente (-10-12%). Como resultado existe una significativa necesidad no cubierta de un agente bien tolerado que pueda elevar significativamente los niveles de la HDL en plasma. El resultado neto de la actividad de la CETP es una disminución del HDL-C y un aumento de la LDL-C. Este efecto sobre el perfil de lipoproteínas se cree que es pro-aterogénico, especialmente en individuos cuyo perfil de lípidos constituye un aumento del riesgo de enfermedad cardíaca coronaria. Por lo tanto, mediante la inhibición de la actividad de la CETP existe el potencial para invertir esta relación hacia un menor riesgo y finalmente proteger contra las enfermedades coronarias cardíacas y la mortalidad asociada.

Por lo tanto, los inhibidores de la CETP son de utilidad como medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de la aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbeta- lipoproteinemia, lipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercoles-terolemia familiar, trastornos cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardíaca, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, lesiones de la reperfusión, restenosis angioplástica, hipertensión, y complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia.

Además, los inhibidores de la CETP pueden emplearse en combinación con otro compuesto, siendo dicho compuesto un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, una proteína de transferencia de los triglicéridos micromosómicos (MTP)/inhibidor de la secreción ApoB, un activador del PPAR, un inhibidor de la reabsorción de los ácidos biliares, un inhibidor de la absorción del colesterol, un inhibidor de la síntesis del colesterol, un fibrato, la niacina, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor del ACAT, ó un secuestrante de los ácidos biliares.

Como se ha descrito más arriba, los compuestos de fórmula I de la presente invención pueden emplearse como medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades mediadas por la CETP. Ejemplos de dichas enfermedades son la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipidemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercoles-terolemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia familiar, los trastornos cardio-vasculares, la angina, la isquemia, la isquemia cardíaca, el accidente cerebrovascular, el infarto de miocardio, las lesiones de la reperfusión, la restenosis angioplastia, la hipertensión, y las complicaciones vasculares de la diabetes, la obesidad o la endotoxemia. Entre éstos, el empleo preferido es el empleo como medicamento para el tratamiento y/o prevención de la dislipidemia.

La invención por lo tanto se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como se ha definido más arriba y un soporte farmacéuticamente aceptable y/o un coadyuvante.

Además, la invención se refiere a compuestos como se han definido más arriba, para el empleo como sustancias



terapéuticamente activas, particularmente como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades mediadas por la CETP. Ejemplos de dichas enfermedades son la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipidemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertriglicéridemia, la hipercolesterolemia familiar, los trastornos cardiovasculares, la angina, la isquemia, la isquemia cardíaca, el accidente cerebrovascular, el infarto de miocardio, las lesiones de la reperfusión, la restenosis angioplástica, la hipertensión, y las complicaciones vasculares de la diabetes, la obesidad o la endotoxemia.

La invención se refiere además al empleo de compuestos de fórmula I como se ha definido más arriba para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades mediadas por la CETP. Ejemplos de dichas enfermedades son la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipidemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertriglicéridemia, la hipercolesterolemia familiar, los trastornos cardiovasculares, la angina, la isquemia, la isquemia cardíaca, el accidente cerebrovascular, el infarto de miocardio, las lesiones de la reperfusión, la restenosis angioplástica, la hipertensión, y las complicaciones vasculares de la diabetes, la obesidad o la endotoxemia. El empleo de compuestos de fórmula I como se ha definido más arriba, para el tratamiento y/o la profilaxis de la dislipidemia es el preferido.

Además, la invención se refiere al empleo de compuestos de fórmula I como se ha definido más arriba para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades mediadas por la CETP. Ejemplos de dichas enfermedades son la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipidemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertriglicéridemia, la hipercolesterolemia familiar, los trastornos cardiovasculares, la angina, la isquemia, la isquemia cardíaca, el accidente cerebrovascular, el infarto de miocardio, las lesiones de la reperfusión, la restenosis angioplástica, la hipertensión, y las complicaciones vasculares de la diabetes, la obesidad o la endotoxemia. El empleo de compuestos de fórmula I como se ha definido más arriba, para el tratamiento y/o la profilaxis de la dislipidemia es el preferido.

Además, los inhibidores de la CETP son de utilidad en combinación con otro compuesto, siendo dicho compuesto un inhibidor de la HMG-CoA reductasas, un inhibidor de la secreción de la proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos (MTP)/ApoB, un activador de la PPAR, un inhibidor de la reabsorción de los ácidos biliares, un inhibidor de la absorción del colesterol, un inhibidor de la síntesis del colesterol, un fibrato, la niacina, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de la ACAT y un secuestrante de los ácidos biliares.

La invención por lo tanto se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I como se ha definido más arriba en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA reductasas, un inhibidor de la secreción de la proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos (MTP)/ApoB, un activador de la PPAR, un inhibidor de la reabsorción de los ácidos biliares, un inhibidor de la absorción del colesterol, un inhibidor de la síntesis del colesterol, un fibrato, la niacina, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de la ACAT ó un secuestrante de los ácidos biliares así como también un soporte farmacéuticamente aceptable y/o un coadyuvante.

La invención se refiere además al empleo de compuestos de fórmula I como se ha definido más arriba en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la secreción de la proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos (MTP)/ApoB, un activador de la PPAR, un inhibidor de la reabsorción de los ácidos biliares, un inhibidor de la absorción del colesterol, un inhibidor de la síntesis del colesterol, un fibrato, la niacina, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de la ACAT ó un secuestrante de los ácidos biliares para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades como la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipidemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertriglicéridemia, la hipercolesterolemia familiar, los trastornos cardiovasculares, la angina, la isquemia, la isquemia cardíaca, el accidente cerebrovascular, el infarto de miocardio, las lesiones de la reperfusión, la restenosis angioplástica, la hipertensión, y las complicaciones vasculares de la diabetes, la obesidad o la endotoxemia, así como también el empleo de dicha combinación para la preparación de los correspondientes medicamentos.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables poseen valiosas propiedades farmacológicas. Específicamente se ha descubierto que los compuestos de la presente invención son inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colestearol (CETP).

Los ensayos siguientes se efectuaron con el fin de determinar la actividad de los compuestos de fórmula I.

La actividad de los inhibidores de la CETP se determinó empleando un sistema de ensayo tampón. El ester del colesterol radio de marcado transferido por la CETP parcialmente purificada, a partir de las partículas dadoras de HDL para partículasceptoras de la LDL marcadas con biotina. La reacción se interrumpió mediante la adición de perlas de ensayo de proximidad del centelleo copuladas con estreptavidina (SPA). Estas perlas capturaron las partículas del aceptor biotinilado y se midió la radioactividad transferida. Se adquirió el sistema de ensayo y se efectuó de acuerdo con las recomendaciones del fabricante (Amersham Biosciences). La actividad inhibitoria de los compuestos se determinó como un porcentaje de la actividad de control positiva conteniendo CETP juntamente con

partículas del dador y del aceptor. La dilución seriada de los compuestos se efectuó con el fin de determinar los valores de IC<sub>50</sub>.

A continuación, se midió la actividad de los compuestos en presencia del plasma empleando el mismo ensayo descrito más arriba excepto que la fuente de CETP fue el suero desprovisto de lipoproteína humana (LPDS). La actividad inhibitoria de los compuestos se determinó como porcentaje de la actividad de control positiva conteniendo todos los componentes del ensayo excepto el compuesto. La dilución seriada de los compuestos se efectuó con el fin de determinar los valores de IC<sub>50</sub>.

Con las condiciones del ensayo último, los compuestos de la presente invención presentan unos valores de IC<sub>50</sub> dentro del margen desde aproximadamente 1 nM hasta aproximadamente 100 µM, por ejemplo desde aproximadamente 1 nM hasta aproximadamente 1 µM, por ejemplo desde aproximadamente 1 nM hasta aproximadamente 200 nM. La siguiente tabla muestra los valores medidos de algunos compuestos seleccionados de la presente invención..

	IC <sub>50</sub> (nM)
Compuesto 1	7020
Compuesto 53	56
Compuesto 38	282

La actividad *in vivo* de los compuestos de fórmula I se determinó en hamsters, empleando el siguiente protocolo:

Hamsters sirios dorados machos (6 semanas de edad, 100-130 g), bajo una dieta de comida estándar, recibieron los compuestos por la mañana por sonda oral empleando un vehículo apropiado, se extrajo la sangre 2 horas más tarde mediante sangrado retro-orbital, con anestesia de isoflurano y 7 horas más tarde los animales fueron sacrificados. El plasma se separó de la sangre empleando una centrifugación a baja velocidad y se midió la actividad CETP en el plasma empleando el ensayo de actividad de la CETP radioactiva, como se ha descrito más arriba a excepción del plasma diluido que reemplazó la LPDS. La inhibición *in vivo* de la CETP se expresó como la actividad restante de la CETP en el plasma de los animales tratados, comparada con la actividad de la CETP del plasma de los animales tratados con placebo.

La eficacia de los compuestos en la modulación de los niveles de lípido en el plasma puede determinarse en hamsters después de 7 días de administración diaria de los compuestos. Los hamsters machos se aclimataron durante 3-4 días para recibir el alimento en forma de una pasta hecha de 10 g de comida y 10 g de agua por día. Los compuestos se mezclan a continuación con esta pasta y una parte conteniendo la cantidad exacta de los compuestos se suministra cada mañana durante 7 días. Alternativamente los compuestos pueden suministrarse mediante una sonda oral empleando el vehículo adecuado. La sangre se extrae antes del tratamiento con el compuesto mediante un sangrado retro-orbital, y al final del tratamiento sobre los animales sacrificados. El plasma se separa de la sangre mediante centrifugación a baja velocidad y los órganos seleccionados se separan (por ejemplo, el hígado, la grasa, el cerebro, etc.). Los efectos de los compuestos sobre los niveles de lípido del plasma se determinan mediante la medición del colesterol total, el colesterol HDL, el colesterol LDL y los triglicéridos empleando ensayos enzimáticos colorimétricos (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Alemania). Las HDL-C, LDL-C y VLDL-C son por ejemplo, cuantificadas empleando la cromatografía de exclusión de tamaño, sobre una columna de superposición 6 empleando el sistema SMART<sup>TM</sup> (Pharmacia). La distribución de las lipoproteínas se calcula asumiendo una distribución de Gauss para cada pico, empleando un procedimiento no lineal de ajuste de curvas casi cuadradas, para calcular el área debajo de la curva. Se emplean también muestras de plasma para cuantificar la actividad de la CETP como se ha descrito más arriba. La concentración del compuesto se determina también en el plasma y los tejidos seleccionados como el hígado, la grasa, el corazón, el músculo y el cerebro.

La eficacia de los compuestos en la modulación de los niveles de lípido en plasma puede determinarse también en los hamsters alimentados con colesterol/grasa. El protocolo es idéntico al descrito más arriba excepto que los animales están alimentados con una dieta de comida enriquecida con el 10% (p/p) de grasa saturada y 0,05% (p/p) de colesterol. Los animales recibieron esta dieta alta en grasa 2 semanas antes del comienzo de la administración del compuesto y continuaron con esta dieta durante el estudio. Las 2 semanas de pretratamiento indujeron un aumento de colesterol en plasma y los niveles de triglicéridos, permitiendo una mejor evaluación del LDL-C y de los triglicéridos.

La eficacia de los compuestos y su capacidad para aumentar extremadamente el HDL-C, puede ser evaluada en monos cynomolgus. Los animales son alimentados con una dieta estándar para mantenimiento de primates. Los compuestos se formulan con un vehículo apropiado y se administran a los animales mediante una sonda oral. La sangre se extrae antes y en varios momentos después de la administración del compuesto (normalmente 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 7 horas, y 24 horas). El plasma se separa de la sangre mediante centrifugación a baja velocidad y se cuantifican la actividad de la CETP y los lípidos del plasma. La potencia y eficacia del compuesto puede ser evaluada mediante la medición del aumento de la HDL-C después de la administración de esta dosis única. En dicho modelo farmacodinámico puede evaluarse la extensión juntamente con la cinética del efecto

farmacológico.

- Los compuestos de fórmula I y su sal y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden emplearse como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas para administración entérica, parenteral o tópica. Pueden administrarse por ejemplo por vía oral, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos lacados, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones, rectalmente por ejemplo en forma de supositorios, parenteralmente por ejemplo, en forma de soluciones de inyección o soluciones de infusión, o tópicamente, por ejemplo en forma de ungüentos, cremas o aceites.
- La producción de las preparaciones farmacéuticas puede efectuarse de manera que sea familiar para cualquier persona experta en la técnica, convirtiendo los compuestos descritos de fórmula I en una forma de administración galénica farmacéuticamente aceptable, juntamente con materiales de soporte sólidos o líquidos adecuados, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles, y si se desea, junto con coadyuvantes farmacéuticamente habituales.
- Los materiales de soporte adecuados no son solamente materiales de soporte inorgánicos, sino que también pueden ser materiales de soporte orgánicos. Así por ejemplo, la lactosa, el almidón de maíz o derivados del mismo, talco, acid esteárico o sus sales, pueden emplearse como materiales de soporte para comprimidos, comprimidos lacados, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los materiales de soporte adecuados para cápsulas de gelatina blanda son por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas y los polioles semisólidos y líquidos (en función de la naturaleza del ingrediente activo no se requiere sin embargo, ningún soporte en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Materiales de soporte adecuados para la producción de soluciones y jarabes son por ejemplo, el agua, los polioles, la sacarosa, el azúcar invertido, y similares. Materiales de soporte adecuados para las soluciones de inyección son por ejemplo, el agua, los alcoholes, los polioles, la glicerina y los aceites vegetales. Materiales de soporte adecuados para supositorios son por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles semilíquidos o líquidos. Materiales de soporte adecuados para preparaciones tópicas son por ejemplo los glicéridos, los glicéridos semisintéticos y sintéticos, los aceites hidrogenados, las ceras líquidas, las parafinas líquidas, los alcoholes grasos líquidos, los esteroides, los polietilenglicoles y los derivados de la celulosa.
- Los estabilizadores habituales, los conservantes, los agentes humectantes y emulsionantes, los agentes para mejorar la consistencia, los agentes para mejorar el sabor, las sales para variar la presión osmótica, las sustancias tampón, los solubilizantes, los colorantes y los agentes enmascarantes y los antioxidantes, entran en consideración como coadyuvantes farmacéuticos.
- La dosificación de los compuestos de fórmula I puede variar dentro de amplios límites en función de la enfermedad a controlar, la edad y la condición individual del paciente y el modo de administración, y se ajustarán por supuesto a las necesidades individuales de cada caso particular. Para pacientes adultos entra en consideración una dosis diaria de aproximadamente 1 miligramo hasta aproximadamente 1000 mg, especialmente, aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 100 mg. En función de la dosificación es conveniente administrar la dosis diaria en varias unidades de dosificación.
- Las preparaciones farmacéuticas contienen convenientemente aproximadamente 0,1-500 mg, por ejemplo, 0, 5-100 mg, de un compuesto de fórmula I.
- Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención con más detalle. Sin embargo no pretenden limitar el ámbito de la misma en ninguna manera.

**Ejemplo A:** Comprimidos recubiertos con una película

Ingredientes	Por comprimido	
Núcleo:		
Compuesto de fórmula I	10,0 mg	200,0 mg
Celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
Almidón glicolato de sodio	12,5 mg	17,0 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg	4,5 mg
(Peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
Recubrimiento de película:		
Hidróxipropil metil celulosa	3,5 mg	7,0 mg
Polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
Oxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
Dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

El ingrediente activo se tamiza y se mezcla con la celulosa microcristalina y la mezcla se granula con una solución de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcla con almidón glicolato de sodio y estearato de magnesio y se

comprime, obteniéndose núcleos de 120 o 350 mg respectivamente. Los núcleos se lacan con una solución/suspensión acuosa de un recubrimiento de película mencionado más arriba.

**Ejemplo B:** Cápsulas

Ingredientes	Por cápsula
Compuesto de fórmula (I)	25,0 mg
Lactosa	150,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Talco	5,0 mg

5 Los componentes se tamizan y se mezclan y se envasan en cápsulas de tamaño 2.

Ejemplo C: Soluciones de inyección

Compuesto de fórmula (I)	3,0 mg
Gelatina	150,0 mg
Fenol	4,7 mg
Carbonato de sodio	Para obtener un pH final de 7
Agua para soluciones de inyección	Hasta 1,0 ml

10 **Ejemplo D:** Cápsulas de gelatina blanda

Contenido de la cápsula	
Compuesto de fórmula (I)	5,0 mg
Cera amarilla	8,0 mg
Aceite de haba de soja hidrogenado	8,0 mg
Aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34,0 mg
Aceite de haba de soja	110,0 mg
Peso del contenido de la cápsula	165,0 mg
Cápsula de gelatina	
Gelatina	75,0 mg
Glicerina 85%	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg (materia seca)
Dióxido de titanio	0,4 mg
Oxido de hierro amarillo	1,1 mg

15 El ingrediente activo se disuelve en la masa fundida caliente de los otros ingredientes, y la mezcla se envasa en cápsulas de gelatina blanda de tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blanda, llenas, se tratan de acuerdo con los procedimientos habituales:

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



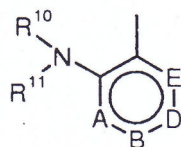
5 en donde

R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo o halógeno;

10 R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógenoalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 al 6 átomos de carbono, heterociclilo, arilo sin substituir o arilo substituido con uno o más substituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y halógeno alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -OR<sup>6</sup>, en donde R<sup>6</sup> es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógenoalquilo de 1 a 6 átomos de carbono o fenilo, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, en donde R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> independientemente entre sí, son hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o fenilo, ó -C(O)-OR<sup>9</sup>, en donde R<sup>9</sup> es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

15 R<sup>3</sup> es heteroarilo sin substituir o heteroarilo substituido con uno o más substituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono y halógeno-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

20 R<sup>4</sup> es un grupo (a)



en donde

25 A es CR<sup>17</sup> ó N, en donde R<sup>17</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono;

B es CR<sup>18</sup> ó N, en donde R<sup>18</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono;

30 D es CR<sup>19</sup> ó N, en donde R<sup>19</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono o fenilo;

35 E es CR<sup>20</sup> ó N, en donde R<sup>20</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono;

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, COR en donde R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 de átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; S(O)<sub>2</sub>- alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o fenilo; o juntos son alquilenilo de 1 a 6 átomos de carbono; o cuando A es CR<sup>17</sup>,

40 R<sup>11</sup> y R<sup>17</sup> juntos, son -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ó -N=CH-; y

n es 1, 2 ó 3;

45 y todas las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

en donde arilo es fenilo o naftilo;

50 Los grupos heterocíclicos pueden estar saturados o insaturados y pueden contener uno o más átomos adicionales heterocíclicos, nitrógeno, oxígeno o azufre.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R<sup>2</sup> es arilo sin substituir o arilo substituido con uno o más substituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y -OR<sub>6</sub>, en donde R<sub>6</sub> es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o fenilo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R<sub>3</sub> es heteroarilo seleccionado entre piridinilo, tiazolilo, tiofenilo, indolilo, benzo [b] tiofenilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo [b] tiofenilo, benzofuranilo y 4, 5, 6, 7-tetrahidro-benzotiazolilo, el cual heteroarilo está sin substituir o substituido con uno o más substituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 al 8 átomos de carbono y halógeno cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R<sub>4</sub> es un grupo(a) en donde

(i) -A-B-D-E- es -CR<sup>17</sup>-CR<sup>18</sup>-CR<sup>19</sup>-CR<sup>20</sup>-, en donde R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> y R<sup>20</sup> independientemente entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono o alqueno de 2 al 6 átomos de carbono, y R<sup>19</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono o fenilo; y R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, COR en donde R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, S(O)<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o fenilo; o juntamente son alqueno de 1 a 6 átomos de carbono; o R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> juntamente son -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o -N=CH-; ó

(ii) A es N, B es CR<sup>18</sup> ó N, en donde R<sup>18</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó alqueno de 2 a 6 átomos de carbono; D es CR<sup>19</sup> ó N, en donde R<sup>19</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono ó fenilo; E es CR<sup>20</sup> ó N, en donde R<sup>20</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono o alqueno de 2 a 6 átomos de carbono; R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, COR en donde R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, S(O)<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o fenilo; o juntos son alqueno de 1 a 6 átomos de carbono; ó

(iii) B es N, A es CR<sup>17</sup> ó N, en donde R<sup>17</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono; D es CR<sup>19</sup> ó N, en donde R<sup>19</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, o fenilo; E es CR<sup>20</sup> ó N, en donde R<sup>20</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alqueno de 2 a 6 átomos de carbono; R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, COR en donde R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, S(O)<sub>2</sub>-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o fenilo; o juntos son alqueno de 1 a 6 átomos de carbono o, cuando A es CR<sup>17</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>17</sup> juntos son -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ó -N=CH-.

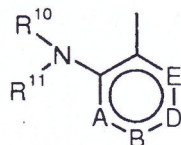
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R<sup>1</sup> es hidrógeno;

R<sup>2</sup> es arilo sin substituir o arilo substituido con uno o más substituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R<sup>3</sup> es un heteroarilo sin substituir o un heteroarilo substituido con uno o más substituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R<sup>4</sup> es un grupo(a)



en donde

A es CR<sup>17</sup> ó N, en donde R<sup>17</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó alqueno de 2 a 6 átomos de carbono;

B es CR<sup>18</sup> ó N, en donde R<sup>18</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó alqueno de 2 a 6 átomos de carbono;

D es CR<sup>19</sup> ó N, en donde R<sup>19</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, ó fenilo;

E es CR<sup>20</sup> ó N, en donde R<sup>20</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono o alqueno de 2 a 6 átomos de carbono;

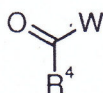
R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, COR en donde R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, S(O)<sub>2</sub>- alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o fenilo; o juntos son alqueno de 1 a 6 átomos de carbono; o, cuando A es CR<sup>17</sup>,

R<sup>11</sup> y R<sup>17</sup> juntos, son -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ó -N=CH-; y

n es 1, 2 ó 3;

y todas las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

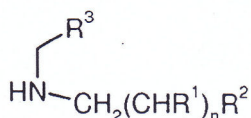
6. Un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, el cual procedimiento comprende la reacción de un derivado ácido, un compuesto de fórmula II



(II)

en donde R<sup>4</sup> tiene los significados como se han definido en la reivindicación 1, y W es hidroxilo, OLi, ONa, OK ó halógeno,

con un derivado de amina secundaria, un compuesto de fórmula III



(III)

en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y n tienen los significados como se han definido en la reivindicación 1 y opcionalmente convirtiendo el compuesto resultante en una sal farmacéuticamente aceptable.

7. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, así como también un soporte farmacéuticamente aceptable y/o un coadyuvante.
8. Composiciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 7, para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades mediadas por la CETP.
9. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para emplear como sustancias terapéuticamente activas.
10. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para emplear como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades mediadas por la CETP.
11. El empleo de compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades mediadas por la CETP.