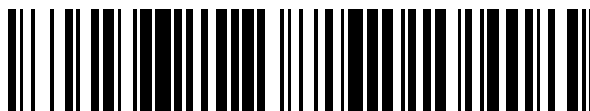


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 059**

51 Int. Cl.:  
**C07D 215/36** (2006.01) **C07D 487/04** (2006.01)  
**C07D 215/22** (2006.01)  
**C07D 221/04** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**A61K 31/47** (2006.01)  
**A61P 9/10** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 513/04** (2006.01)  
**C07D 495/04** (2006.01)  
**C07D 213/68** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **01978400 .8**  
96 Fecha de presentación: **05.10.2001**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1326841**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.07.2003**

54 Título: **Derivados de piridinona para el tratamiento de aterosclerosis**

30 Prioridad:  
**10.10.2000 GB 0024808**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**04.04.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**04.04.2012**

73 Titular/es:  
**SMITHKLINE BEECHAM LIMITED**  
**980 GREAT WEST ROAD**  
**BRENTFORD MIDDLESEX TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:  
**HICKEY, Deirdre, Mary, B.;**  
**IFE, Robert, John;**  
**LEACH, Colin, Andrew;**  
**LIDDLE, John;**  
**PINTO, Ivan, Leo;**  
**SMITH, Stephen, Allen y**  
**STANWAY, Steven, James**

74 Agente/Representante:  
**de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 378 059 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de piridinona para el tratamiento de aterosclerosis.

La presente invención se refiere a ciertos compuestos de piridinona novedosos, a procedimientos para su preparación, a compuestos intermedios que son útiles en su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en terapia, en particular en el tratamiento de la aterosclerosis.

El documento WO 95/00649 (SmithKline Beecham plc) describe la enzima fosfolipasa A<sub>2</sub> Fosfolipasa A<sub>2</sub> Asociada a Lipoproteína (Lp-PLA<sub>2</sub>, del inglés "Lipoprotein Associated Phospholipase A<sub>2</sub>"), su secuencia, aislamiento y purificación, ácidos nucleicos aislados que codifican la enzima, y células hospedantes recombinantes transformadas con ADN que codifica la enzima. Los usos terapéuticos sugeridos para los inhibidores de la enzima incluyen aterosclerosis, diabetes, artritis reumatoide, ictus, infarto de miocardio, lesión por reperfusión e inflamación aguda y crónica. Una publicación posterior del mismo grupo describe adicionalmente dicha enzima (Tew D y col., Arterioscler Thromb Vas Biol 1996: 16; 591-9) en la que se le denomina LDL-PLA<sub>2</sub>. Una solicitud de patente posterior (WO 95/09921, Icos Corporation) y una publicación relacionada en Nature (Tjoelker y col., vol. 374, 6 de abril de 1995, 549) describen la enzima PAF-AH, que tiene esencialmente la misma secuencia que la Lp-PLA<sub>2</sub> y sugieren que puede tener potencial como proteína terapéutica para regular episodios inflamatorios patológicos.

Se ha demostrado que la Lp-PLA<sub>2</sub> es responsable de la conversión de fosfatidilcolina en lisofosfatidilcolina, durante la conversión de la lipoproteína de baja densidad (LDL, del inglés "low density lipoprotein") a su forma oxidada. Se sabe que la enzima hidroliza el éster sn-2 de la fosfatidilcolina oxidada para proporcionar lisofosfatidilcolina y un ácido graso modificado oxidativamente. Ambos productos de la acción de la Lp-PLA<sub>2</sub> son biológicamente activos, teniendo la lisofosfatidilcolina en particular adscritas varias actividades pro-aterogénicas, que incluyen la quimiotaxis de monocitos y la inducción de disfunción endotelial, las cuales facilitan ambas la acumulación de macrófagos derivados de monocitos en la pared arterial. Sería de esperar por tanto que la inhibición de la enzima Lp-PLA<sub>2</sub> detuviera la aparición de estas lesiones enriquecidas en macrófagos (por inhibición de la formación de lisofosfatidilcolina y ácidos grasos libres oxidados) y fuera útil así en el tratamiento de la aterosclerosis.

Un estudio publicado recientemente (WOSCOPS - Packard y col., N. Engl. J. Med. 343 (2000) 1148-1155) ha demostrado que el nivel de la enzima Lp-PLA<sub>2</sub> es un factor de riesgo independiente en la enfermedad de las arterias coronarias. Se cree que el aumento del contenido en lisofosfatidilcolina de la LDL modificada oxidativamente es también responsable de la disfunción endotelial observada en pacientes con aterosclerosis. Los inhibidores de la Lp-PLA<sub>2</sub> podrían por tanto resultar beneficiosos en el tratamiento de este fenómeno. Un inhibidor de la Lp-PLA<sub>2</sub> podría también encontrar utilidad en otras enfermedades que presentan disfunción endotelial, que incluyen la diabetes, la hipertensión, la angina de pecho y tras una isquemia y una reperfusión.

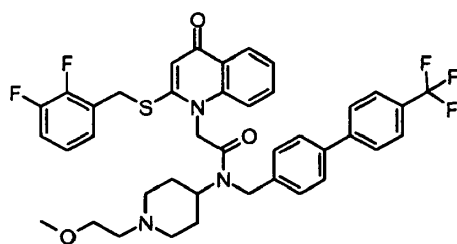
Adicionalmente, los inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> pueden tener también una aplicación general en cualquier trastorno que implique monocitos, macrófagos o linfocitos activados, ya que todos estos tipos celulares expresan Lp-PLA<sub>2</sub>. Los ejemplos de tales trastornos incluyen la psoriasis.

Además, los inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> pueden tener también una aplicación general en cualquier trastorno que implique la oxidación de lípidos en conjunción con la actividad de la Lp-PLA<sub>2</sub> para producir los dos productos dañinos, lisofosfatidilcolina y ácidos grasos modificados oxidativamente. Tales afecciones incluyen las afecciones mencionadas anteriormente de aterosclerosis, diabetes, artritis reumatoide, apoplejía, infarto de miocardio, isquemia, daño por reperfusión e inflamación aguda y crónica.

Las solicitudes de patente internacionales WO 96/12963, WO 96/13484, WO 96/19451, WO 97/02242, WO 97/217675, WO 97/217676, WO 96/41098 y WO 97/41099 (SmithKline Beecham plc) describen entre otras cosas una serie de compuestos de 4-tionil/sulfinil/sulfonil azetidina que son inhibidores de la enzima Lp-PLA<sub>2</sub>. Se trata de inhibidores acilantes irreversibles (Tew y col., Biochemistry, 37, 10087, 1998).

Ahora se ha identificado una clase adicional de compuestos, los cuales son inhibidores de la enzima Lp-PLA<sub>2</sub> no acilantes. Así, las solicitudes de patente internacional WO 99/24420, WO 00/10980, WO 00/66566, WO 00/66567 y WO 00/68208 (SmithKline Beecham plc) describen una clase de compuestos de pirimidona. Ahora hemos descubierto que el anillo de pirimidona puede ser sustituido por un anillo de piridona para producir compuestos que presentan una buena actividad como inhibidores de la enzima Lp-PLA<sub>2</sub>.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) que es:



(I)

5 Se apreciará que los compuestos de la presente invención pueden comprender uno o más centros quirales de tal modo que pueden formarse estereoisómeros. La presente invención abarca todos estos estereoisómeros, incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros individuales, y mezclas de los mismos.

10 Se apreciará que, en algunos casos, los compuestos de la presente invención pueden incluir como sustituyente una función básica tal como un grupo amino. Tales funciones básicas pueden usarse para formar sales de adición de ácidos, en particular sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las descritas por Berge, Bighley y Monkhouse, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. Dichas sales pueden formarse a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ejemplos representativos de los mismos incluyen los ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, pamoico, succínico, bismetilensalicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, ácido taurocólico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, ciclohexilsulfámico, fosfórico y nítrico.

15 Se apreciará que, en algunos casos, los compuestos de la presente invención pueden incluir un grupo carboxi como sustituyente. Tales grupos carboxi pueden usarse para formar sales, en particular sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las descritas por Berge, Bighley y Monkhouse, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. Las sales preferidas incluyen las sales de metales alcalinos tales como las sales de sodio y potasio.

20 Al estar los compuestos de la presente invención, en particular los compuestos de fórmula (I), destinados a utilizarse en composiciones farmacéuticas, se entenderá que se proporcionan todos ellos en forma sustancialmente pura, por ejemplo con una pureza de al menos el 50%, más adecuadamente al menos el 75% de pureza y preferiblemente al menos el 95% de pureza (los porcentajes se dan en peso sobre una base ponderal). Las preparaciones impuras de los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse para preparar las formas más puras utilizadas en las composiciones farmacéuticas. Aunque la pureza de los intermedios de la presente invención es menos crítica, se comprenderá fácilmente que se prefiere la forma sustancialmente pura, como para los compuestos de fórmula (I). Preferiblemente, siempre que sea posible, los compuestos de la presente invención se obtienen en forma cristalina.

30 Cuando algunos de los compuestos de esta invención se dejan cristalizar o se recristalizan a partir de disolventes orgánicos, el disolvente de cristalización puede estar presente en el producto cristalino. Esta invención incluye dentro de su alcance dichos solvatos. Análogamente, algunos de los compuestos de esta invención se pueden cristalizar o recristalizar en disolventes que contienen agua. En tales casos puede formarse agua de hidratación. Esta invención incluye dentro de su alcance los hidratos estequiométricos así como compuestos con cantidades variables de agua, que se pueden producir mediante procedimientos tales como la liofilización. Además, diferentes condiciones de cristalización pueden llevar a la formación de diferentes formas polimórficas de productos cristalinos. Esta invención incluye dentro de su alcance todas las formas polimórficas del compuesto de fórmula (I).

35 Los compuestos de la presente invención son inhibidores de la enzima fosfolipasa A<sub>2</sub> asociada a lipoproteína (Lp-PLA<sub>2</sub>) y como tales se espera que sean útiles en terapia, en particular en el tratamiento de la aterosclerosis. Por lo tanto, en un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en terapia.

40 Los compuestos de fórmula (I) son inhibidores de la producción de lisofosfatidilcolina por la Lp-PLA<sub>2</sub> y pueden por tanto tener una aplicación general en cualquier trastorno que implique disfunción endotelial, por ejemplo aterosclerosis, diabetes, hipertensión, angina de pecho y después de isquemia y reperusión. Además, los compuestos de fórmula (I) pueden tener una aplicación general en cualquier trastorno que implique la oxidación de lípidos en combinación con actividad enzimática, por ejemplo además de enfermedades tales como aterosclerosis y diabetes, otras afecciones tales como artritis reumatoide, apoplejía, afecciones inflamatorias del cerebro tales como la enfermedad de Alzheimer, infarto de miocardio, isquemia, lesión por reperusión, asepsia e inflamación aguda y crónica.

45 Otras aplicaciones incluyen cualquier trastorno que implique monocitos, macrófagos o linfocitos activados, ya que todos estos tipos celulares expresan Lp-PLA<sub>2</sub>. Los ejemplos de tales trastornos incluyen la psoriasis.

Por consiguiente, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad asociada con la actividad de la enzima Lp-PLA<sub>2</sub>, método que implica tratar a un paciente en necesidad de ello con una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la enzima. La enfermedad puede estar asociada al aumento de la implicación de monocitos, macrófagos o linfocitos; a la formación de lisofosfatidilcolina y ácidos grasos libres oxidados; a la oxidación de lípidos junto con actividad de Lp-PLA<sub>2</sub>; o a la disfunción endotelial.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser de utilidad en el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente en combinación con un agente hiperlipidémico, antiateroesclerótico, antidiabético, antianginal, antiinflamatorio o antihipertensivo, o un agente para reducir Lp(a). Los ejemplos de los anteriores incluyen inhibidores de la síntesis del colesterol tales como las estatinas, antioxidantes tales como el probucol, sensibilizadores de la insulina, antagonistas del canal de calcio y fármacos antiinflamatorios tales como los AINES. Los ejemplos de agentes para reducir Lp(a) incluyen los aminofosfonatos descritos en las solicitudes de patente internacional WO 97/02037, WO 98/28310, WO 98/28311 y WO 98/28312 (Symphar SA y SmithKline Beecham).

Una terapia de combinación preferida será el uso de un compuesto de la presente invención y una estatina. Las estatinas son una clase bien conocida de agentes reductores del colesterol e incluyen atorvastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina y rosuvastatina (también denominada S-4522 ó ZD 4522, Astra Zeneca). Los dos agentes pueden administrarse sustancialmente al mismo tiempo o en tiempos diferentes, a discreción del médico.

Una terapia de combinación preferida adicional será el uso de un compuesto de la presente invención y un agente antidiabético o un sensibilizador de insulina, ya que la enfermedad cardiaca coronaria es una causa principal de muerte para los diabéticos. Dentro de esta clase, los compuestos preferidos para su uso con un compuesto de la presente invención incluyen los activadores de PPAR $\gamma$ , por ejemplo GI262570 (GlaxoSmithKline), y la clase de compuestos de glitazona tales como rosiglitazona (Avandia, GlaxoSmithKline), troglitazona y pioglitazona.

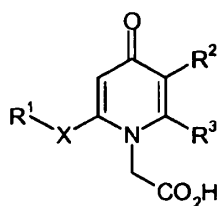
Para uso terapéutico, los compuestos de la presente invención se administran normalmente en forma de una composición farmacéutica habitual. Por lo tanto, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas incluyen aquéllas que están adaptadas para administración oral o parenteral o como un supositorio.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas incluyen aquéllas que están adaptadas para administración oral o parenteral o como un supositorio. Los compuestos de fórmula (I) que son activos cuando se administran por vía oral pueden formularse como líquidos, por ejemplo, jarabes, suspensiones o emulsiones, comprimidos, cápsulas y grageas. Una formulación líquida consistirá generalmente en una suspensión o disolución del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable en un(os) vehículo(s) líquido(s) adecuado(s), por ejemplo, etanol, glicerina, disolvente no acuoso, por ejemplo polietilenglicol, aceites, o agua con un agente de suspensión, un conservante, un aromatizante o un colorante. Una composición en forma de comprimidos se puede preparar utilizando cualquier excipiente o excipientes farmacéuticamente adecuados, utilizados habitualmente para preparar formulaciones sólidas. Los ejemplos de dichos excipientes incluyen estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa y celulosa. Una composición en la forma de una cápsula se puede preparar usando los procedimientos de encapsulación habituales. Por ejemplo, se pueden preparar gránulos que contienen el ingrediente activo usando vehículos estándar y después cargándolos en una cápsula de gelatina dura; alternativamente, se puede preparar una dispersión o suspensión usando cualquier vehículo o vehículos farmacéuticos adecuados, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites y después cargar la dispersión o suspensión en una cápsula de gelatina blanda. Las composiciones parenterales típicas consisten en una disolución o suspensión del compuesto de fórmula (I) en un vehículo acuoso estéril o un aceite aceptable por vía parenteral, por ejemplo polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de sésamo. Alternativamente, la disolución se puede liofilizar y después reconstituir con un disolvente adecuado justo antes de la administración. Una formulación típica de supositorio comprende un compuesto de fórmula (I) que es activo cuando se administra de este modo, con un agente aglutinante y/o lubricante tal como glicoles poliméricos, gelatinas o manteca de cacao u otras ceras o grasas vegetales o sintéticas de bajo punto de fusión.

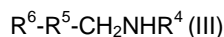
Preferiblemente la composición es en forma de dosis unitaria tal como un comprimido o una cápsula. Cada unidad de dosificación para administración oral contiene preferiblemente de 1 a 500 mg (y para administración parenteral contiene preferiblemente de 0,1 a 25 mg) de un compuesto de fórmula (I). El régimen de dosificación diaria para un paciente adulto puede ser, por ejemplo, una dosis oral de entre 1 mg y 1000 mg, preferiblemente entre 1 mg y 500 mg, o una dosis intravenosa, subcutánea, o intramuscular de entre 0,1 mg y 100 mg, preferiblemente entre 0,1 mg y 25 mg, del compuesto de fórmula (I), administrándose el compuesto de 1 a 4 veces al día. Adecuadamente, los compuestos se administrarán durante un período de terapia continua, por ejemplo durante una semana o más.

Un compuesto de fórmula (I) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto ácido de fórmula (II):



(II)

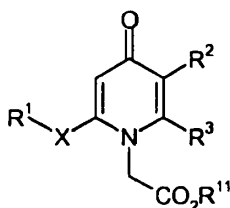
en el cual X es CH<sub>2</sub>S, R<sup>1</sup> es 2,3-difluorofenil, y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con los átomos de carbono del anillo de piridona al cual están unidos, forman un anillo benzo fusionado, con un compuesto de amina de fórmula (III):



- 5 en la que R<sup>4</sup> es 1-(2-metoxietil)piperidin-4-ilo, R<sup>5</sup> es fenilo y R<sup>6</sup> es fenilo sustituido con trifluorometilo en la posición 4 en condiciones de formación de amida.

- 10 Las condiciones adecuadas de formación de amidas son bien conocidas en la técnica e incluyen tratar el ácido de fórmula (II) con la amina de fórmula (III) en presencia de un agente de acoplamiento tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (DEC) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), ó hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) y di-isopropiletilamina, en un disolvente aprótico tal como diclorometano o dimetilformamida.

Un compuesto de fórmula (II) puede prepararse fácilmente a partir de un éster correspondiente de fórmula (IV):

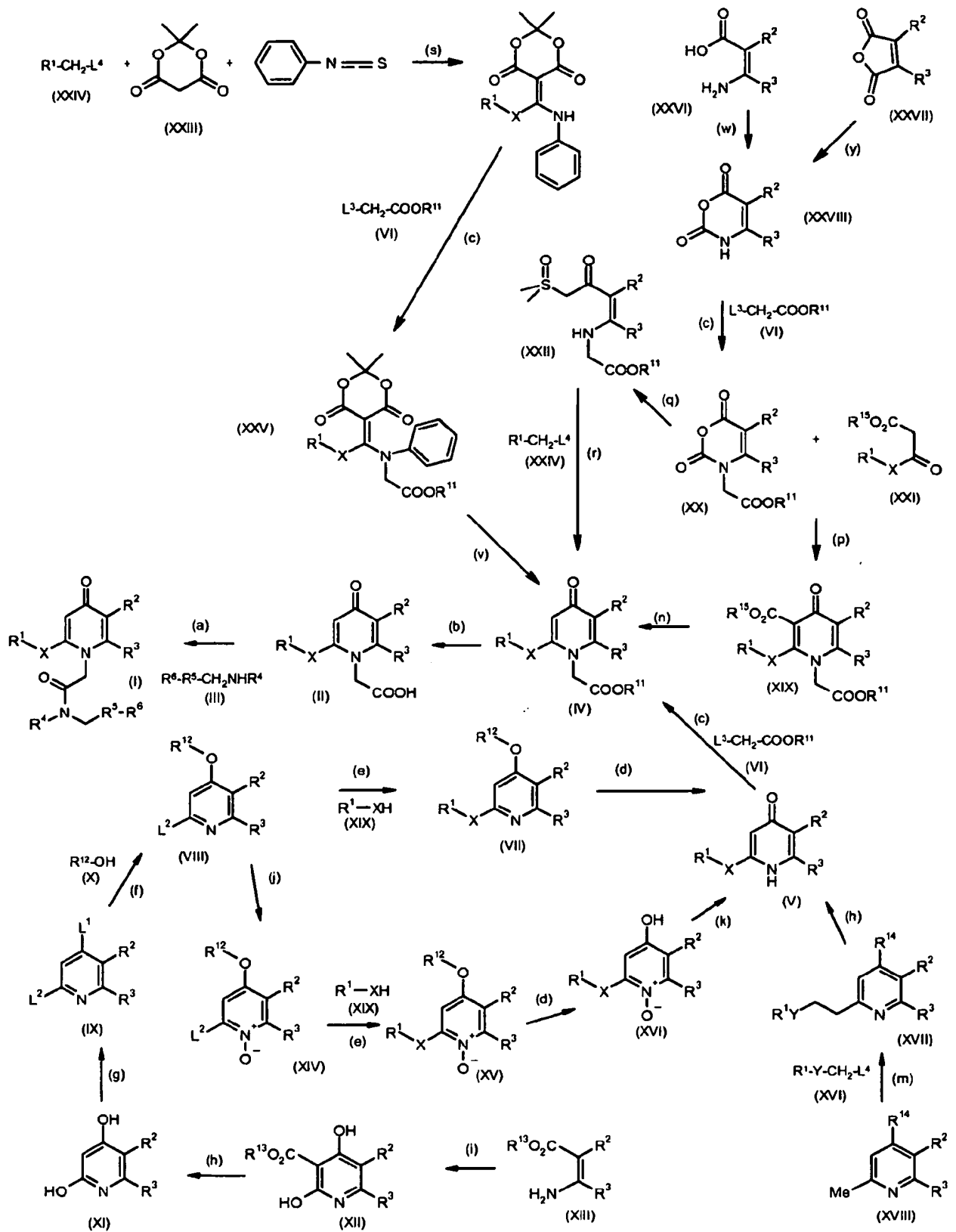


(IV)

- 15 en la que X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se ha definido previamente en la presente memoria, y R<sup>11</sup> es un alquilo C<sub>(1-6)</sub>, por ejemplo etilo o t-butilo,

tratando con un agente des-esterificante, por ejemplo, cuando R<sup>1</sup> es t-butilo, ácido trifluoroacético o cuando R<sup>11</sup> es etilo, hidróxido sódico en dioxano.

La síntesis global de compuestos de fórmula (I) se ilustra en el siguiente esquema en donde de R<sup>1</sup> a R<sup>6</sup> y R<sup>11</sup> son como se ha definido previamente en esta memoria:



En referencia al esquema, el éster (IV) se prepara habitualmente mediante alquilación N-1 de (V) usando (VI), en donde  $R^{11}$  es como se ha definido antes, por ejemplo (VI) es bromoacetato de t-butilo o bromoacetato de etilo, en presencia de una base, por ejemplo, BuLi en THF o hidruro sódico en N-metil pirrolidiona (NMP) (etapa c).

5 Cuando X es CH<sub>2</sub>S, el intermedio clave (IV) puede sintetizarse haciendo reaccionar (XX) con metiluro de dimetiloxosulfonio, generado mediante tratamiento de yoduro de trimetilsulfoxonio con hidruro sódico a baja temperatura, para producir un compuesto de azufre (XXII) (etapa q). El tratamiento posterior de (XXII) con disulfuro de carbono en presencia de diisopropilamina, seguido de R<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>-L<sup>4</sup>, en donde L<sup>4</sup> es un grupo saliente, produce el intermedio (IV) (etapa r).

10 Alternativamente, cuando X es CH<sub>2</sub>S, el sustituyente R<sup>1</sup>X puede introducirse mediante desplazamiento de un grupo saliente L<sup>2</sup> (por ejemplo, Cl) (etapa e) en una piridina (VIII) o en un N-óxido de piridina (XIV), para dar lugar a piridinas sustituidas en posición 2 (VII) y (XV). La transformación de (VII) o (XV) en la 4-piridona (V) se consigue mediante desprotección del oxígeno en posición 4 (por ejemplo, usando (Ph<sub>3</sub>P)<sub>3</sub>RhCl cuando está en etanol acuoso cuando R<sup>12</sup> = alilo) (etapa d), seguido, para (XVI), de la eliminación del sustituyente de N-óxido usando hidrógeno en presencia de Pd/C en ácido acético (etapa k). La piridina (VIII) o el N-óxido de piridina (XIV) pueden prepararse mediante las etapas (i), (h), (g), (f) y (j), en las que:

(j) tratamiento de (VIII) con ácido m-cloroperbenzoico en diclorometano;

(f) tratamiento de (IX) con R<sup>12</sup>OH (X), en donde R<sup>12</sup> es alilo, e hidruro sódico en DMF;

15 (g) tratamiento de (XI) con oxiclورو de fósforo;

(h) tratamiento de (XII) con HCl en agua con calefacción;

(i) tratamiento de (XIII) con malonato de di-alquilo inferior y alcóxido sódico en alcohol (en donde R<sup>13</sup> es alquilo C<sub>(1-6)</sub>, normalmente R<sup>13</sup> = Et); y

20 R<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>SH (XIX) se prepara normalmente a partir del tioacetato, que se forma a partir del bromuro de alquilo R<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>Br correspondiente.

Alternativamente, cuando X es CH<sub>2</sub>S y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con los átomos de carbono del anillo de piridona al que están unidos, forman un anillo benzo fusionado, el intermedio (IV) puede sintetizarse a partir de materias de partida conocidas mediante las etapas (s), (c) y (v) en las que:

25 (s) tratamiento de ácido de Meldrum (XXIII) con hidruro sódico a temperatura baja, seguido de reacción con fenilisotiocianato y tratamiento posterior con R<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>-L<sup>4</sup>;

(c) tal como se ha discutido previamente en la presente memoria;

(v) tratamiento de (XXV) con ácido trifluoroacético.

30 Los especialistas en la técnica apreciarán que todos los demás materiales de partida y compuestos intermedios son compuestos conocidos, o bien pueden prepararse por métodos presentes en la bibliografía, tales como los descritos en "Comprehensive Organic Transformations: a guide to functional group preparations" de Richard Larock (VCH, 1989), incorporado a la presente memoria a modo de referencia.

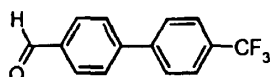
35 Como apreciarán los especialistas en la materia, puede ser necesario o deseable en cualquier fase de la síntesis de los compuestos de fórmula (I) proteger uno o más grupos sensibles de la molécula de manera que se eviten reacciones secundarias indeseables. Los grupos protectores usados en la preparación de los compuestos de fórmula (I) se pueden usar de forma convencional. Véanse, por ejemplo, los descritos en 'Protective Groups in Organic Synthesis' por Theodora W. Green y Peter G.M. Wuts, segunda edición (John Wiley y Sons, 1991), que queda incorporado en la presente memoria a modo de referencia, y que también describe métodos para eliminar dichos grupos.

40 La presente invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos.

### Ejemplos

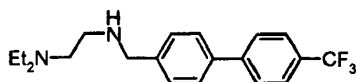
La estructura y pureza de los compuestos intermedios y ejemplos se confirmó mediante RMN de <sup>1</sup>H y (en casi todos los casos) espectrometría de masas, incluso cuando no se indique explícitamente a continuación.

### Compuesto intermedio de referencia A1 - 4-(4-Trifluorometilfenil)benzaldehído



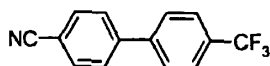
5 Se cargó un matraz de 3 bocas de 3 L equipado con agitador superior, condensador y entrada/salida de argón con ácido 4-trifluorometilbencenoborónico (90,0 g, 0,474 mol), 4-bromobenzaldehído (83,29 g, 0,450 mol) y 1,2-dimetoxietano (1,3 L), seguido de carbonato sódico acuoso 2 M (474 mL) y acetato de paladio (5,32 g, 0,0237 mol).  
 10 La mezcla en agitación se calentó a reflujo durante 4 h en atmósfera de argón, y a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Hyflo. El filtrado se diluyó con salmuera saturada y se sometió a extracción tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron a través de Hyflo, proporcionando un filtrado naranja transparente que se evaporó hasta obtenerse un sólido (aproximadamente 120 g, bruto). La cromatografía de desarrollo rápido (sílice, diclorometano al 10-50% en éter de petróleo, pasos al 10%) proporcionó un sólido blanco que se disolvió en hexano (500 mL) en ebullición. La cristalización, finalmente en hielo, proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido que se separó por filtración, se lavó con hexano enfriado en hielo y se secó (86,33 g, 77%). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,77-8,03 (8H, m); 10,09 (1H, s).

15 **Compuesto intermedio de referencia A2 - N,N-dietil-N'-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)etano-1,2-diamina**



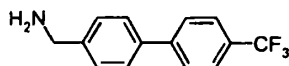
20 Se suspendió 4-(4-trifluorometilfenil)benzaldehído (85,43 g, 0,3414 mol) (Int. de Ref. A1) y tamiz molecular 4A (400 g, presecado a 120°C) en diclorometano (1,4 L), y a continuación se añadió N,N-dietil-etilendiamina (47,97 mL, 0,3414 mol). La mezcla se dejó a temperatura ambiente durante 16 h con agitación ocasional, y a continuación los tamices se separaron por filtración y se lavaron con diclorometano. Los filtrados combinados se evaporaron hasta obtenerse un sólido amarillo y se secaron a alto vacío. Este material (114,3 g, 0,328 mol) en etanol (1 L) se enfrió en un baño de hielo y se añadió borohidruro de sodio (12,41 g, 0,328 mol) en atmósfera de argón con agitación. Se observó desprendimiento de hidrógeno. Después de 30 minutos se retiró el baño de hielo, y la disolución amarilla turbia se dejó reposar a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se eliminó a vacío, se añadió agua y salmuera, y la mezcla se sometió a extracción 3 veces con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre carbonato de potasio y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo (112,1 g, 98%). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,66 (4H, s); 7,53-7,56 (2H, m); 7,40-7,44 (2H, m); 3,86 (2H, s); 2,47-2,75 (9H, m); 0,96-1,10 (6H, m); (APCI+) (M+1) encontrado = 351,  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2$  requiere 350.

30 **Compuesto intermedio A3 - 4-(4-Trifluorometilfenil)benzonitrilo**



35 Se preparó por el método del compuesto intermedio de referencia A1 usando ácido 4-trifluorometilbencenoborónico y 4-bromobenzonitrilo. RMN de  $^1\text{H}$  ( $d_6$  DMSO)  $\delta$  7,99-7,94 (6H, m); 7,86 (2H, d); (APCI+) (M+1) encontrado = 248,  $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{NF}_3$  requiere 247.

**Compuesto intermedio A4 - 4-(4-Trifluorometilfenil)bencilamina, base libre y sal de hidrocioruro**



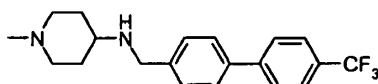
40 (a) Se añadió una disolución del compuesto intermedio A3 (75,5 g, 0,306 mol) en THF anhidro (500 mL) gota a gota a una disolución de hidruro de litio y aluminio (460 mL, disolución 1,0 M en THF) a 0°C en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y a continuación se añadió cuidadosamente agua (17 mL), disolución acuosa de hidróxido sódico al 10% (10 mL) y agua (50 mL) gota a gota durante 8 h en atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 16 h, a continuación se filtró a través de celite y se evaporó el filtrado. El residuo se disolvió en diclorometano (500 mL) y se lavó con salmuera, se secó y se evaporó para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido de color crema (66,3 g, 86%). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,68 (4H, s); 7,57 (2H, d); 7,42 (2H, d); 3,94 (2H, s); 1,50 (2H, s); MS(APCI+) (M-NH<sub>2</sub>) encontrado = 235,  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}$  requiere 251.



5 (b) A una disolución del compuesto intermedio A3 (96,7 g, 0,39 mol) en etanol absoluto (5 L) y ácido clorhídrico concentrado (200 mL) se añadió paladio sobre carbón vegetal al 10% (30,0 g, pasta al agua al 54%). La mezcla se agitó a 344,7 KPa (50 psi) de hidrógeno durante 16 h. Se añadió más paladio sobre carbón vegetal al 10% (25,0 g, pasta al agua al 54%) y la mezcla se agitó a 344,7 KPa (50 psi) de hidrógeno durante 16 h más. La mezcla se filtró a través de celite y el disolvente se evaporó para proporcionar la sal de hidrocloreto del compuesto del título en forma de sólido de color crema (102,5 g, 91%). RMN de  $^1\text{H}$  ( $d_6$  DMSO)  $\delta$  8,61 (3H, s); 7,93 (2H, d); 7,83 (2H, d); 7,80 (2H, d); 7,65 (2H, d); 4,08 (2H, s); MS(APCI+) (M-NH<sub>2</sub>) encontrado = 235, C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N requiere 251.

**Compuesto intermedio de referencia A5 - N-(1-Metil-piperidin-4-il)-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina**

10



15

20

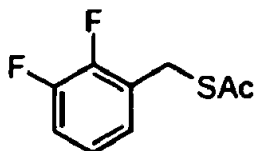
Se agitó una mezcla de sal de hidrocloreto de compuesto intermedio A4 (6,0 g, 20,87 mmol), 1-metil-piperidin-4-ona (2,56 mL, 20,84 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (6,20 g, 29,25 mmol) y ácido acético (1,3 mol) en diclorometano (50 mL) a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 16 h y a continuación se vertió en una disolución de hidróxido sódico 2 M (150 mL). La fase orgánica se separó y la capa acuosa se sometió a extracción con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron. La cromatografía (sílice, diclorometano a diclorometano/amoníaco metanólico en proporción 97:3 ) proporcionó el producto en forma de sólido de color crema (6,3 g, 87%). RMN de  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,68 (4H, s); 7,57 (2H, d); 7,42 (2H, d); 3,87 (2H, s); 2,82 (2H, m); 2,52 (1H, m); 2,27 (3H, s); 1,90-2,02 (4H, m); 1,45-1,51 (2H, m); (APCI+) (M+1) encontrado = 349, C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>F<sub>3</sub> requiere 348.

Los siguientes compuestos intermedios se prepararon mediante el método del compuesto intermedio de referencia A5: Los precursores de tipo piperidona estaban disponibles comercialmente, o bien se prepararon fácilmente a partir de materiales disponibles comercialmente por métodos presentes en la bibliografía o pequeñas modificaciones de los mismos.

Nº	Precursor	Estructura	Nombre
A6	Int. A4		N-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-4-(4-trifluorometilfenil)-bencilamina

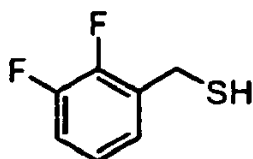
25

**Compuesto intermedio B1 - Éster de S-(2,3-difluorobencilo) de ácido tioacético**



30

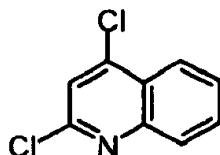
A una disolución de bromuro de 2,3-difluorobencilo (20 g, 1 equivalente) en dimetilformamida (200 mL) se añadió en porciones tioacetato potásico (13,45 g, 1,2 equivalentes) y la reacción se agitó durante 4h a temperatura ambiente. El sólido resultante se retiró por filtración y el filtrado se particionó entre éter dietílico y agua, la fase orgánica se secó y se evaporó. Una cromatografía (sílice, 20:1 petróleo / acetato de etilo) dio lugar al compuesto del título en forma de aceite amarillo (18,35 g). RMN de  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2,35 (3H, s); 4,15 (2H, d); 6,98-7,13 (3H, m).

**Compuesto intermedio B2 - 2,3-Difluorobencil mercaptano.**

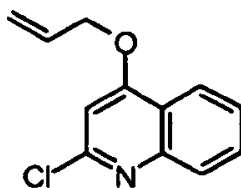
- 5 Se agitó durante una noche una mezcla de éster de S-(2,3-difluorobencilo) de ácido tioacético (Compuesto intermedio B1) (18,35 g, 1 equiv) y carbonato potásico (25,11 g, 2 equiv) en metanol (200 mL) y agua (400 mL) antes de ser vertida en diclorometano (500 mL). La fase orgánica se secó y se evaporó y se destiló (125°C a 5,6 mBar) para dar lugar al compuesto del título en forma de aceite incoloro (12,15 g). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,89 (1H, t); 3,78 (2H, d); 7,05 (3H, m).

**Compuesto intermedio B3 - 2,4-Dicloroquinolina**

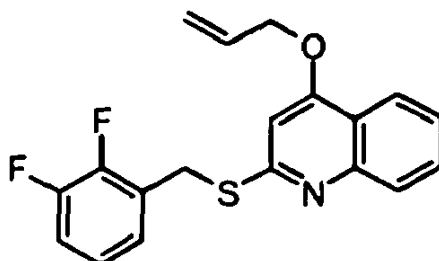
10



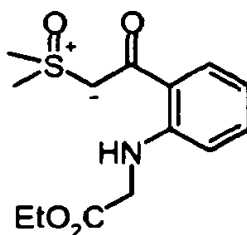
- 15 Se calentó a reflujo durante una noche una mezcla de 2,4-dihidroxiquinolina (14 g) y oxiclورو de fósforo (40 mL). El oxiclورو de fósforo en exceso se eliminó por evaporación y el residuo se vertió sobre hielo. El sólido resultante se retiró por filtración y se secó para dar lugar al compuesto del título en forma de sólido marrón (13,86 g). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,82 (1H, m); 7,96 (2H, m); 8,03 (1H, d); 8,21 (1H, dd); MS (APCI+) (M+1) encontrado = 198;  $\text{C}_9\text{H}_5^{35}\text{Cl}_2\text{N}$  requiere 197.

**Compuesto intermedio B4 - 4-Aliloxi-2-cloroquinolina**

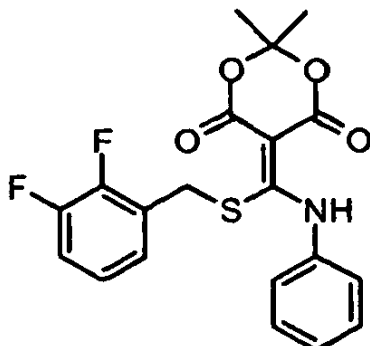
- 20 Se añadió gota a gota alcohol alílico (7,1 mL, 1,2 equiv) a una suspensión de hidruro sódico (3,83 g, 1,1 equiv, 60% de dispersión en aceite mineral) en dimetilformamida (120 mL) en atmósfera de argón a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos antes de añadirla gota a gota a una disolución de 2,4-dicloroquinolina (Int. B3) (17,26 g, 1 equiv) en dimetilformamida (80 mL) a 0°C, se continuó con la agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporó el disolvente y el residuo se particionó entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica se secó y se evaporó. La cromatografía (sílice, tolueno) dio lugar al compuesto del título en forma de sólido blancuzco (13,56 g).  
 25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,77 (2H, m); 5,30-5,57 (2H, m); 6,08-6,20 (1H, m); 6,73 (1H, s); 7,52 (1H, m); 7,71 (1H, m); 7,92 (1H, d); 8,17 (1H, dd); MS (APCI+) (M+1) encontrado = 220;  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}^{35}\text{ClNO}$  requiere 219.

**Compuesto intermedio B5 - 4-Aliloxi-2-(2,3-difluorobenciltio)quinolina**

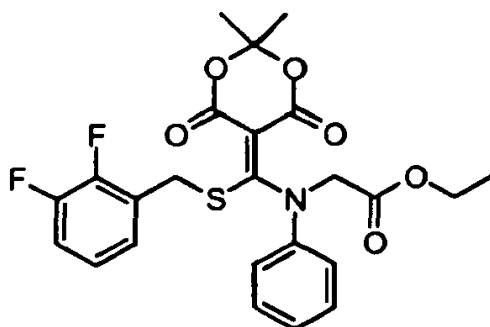
5 2,3-Difluorobencil mercaptano (Int. B2) (2 g, 1,1 equiv) se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro sódico (0,477 g, 1,05 equiv, 60% de dispersión en aceite mineral) en dimetilformamida (50 mL) en atmósfera de argón a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, antes de ser añadida gota a gota a una disolución de 4-  
 10 aliloxi-2-cloroquinolina (Int. B4) (2,49 g, 1 equiv) en dimetilformamida (30 mL) a 0°C y se continuó con la agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporó el disolvente y el residuo se particionó entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica se secó y se evaporó. La cromatografía (sílice, 2:1 petróleo / tolueno) dio lugar al compuesto del título en forma de sólido blancuzco (2,26 g). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 4,68 (4H, m); 5,34-5,53 (2H, m); 6,06-6,17 (1H, m); 6,54 (1H, s); 6,96 (2H, m); 7,41 (2H, m); 7,65 (1H, dt); 7,90 (1H, dd); 8,11 (1H, dd); MS (APCI+) (M+1) encontrado = 344; C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>NOS requiere 343.

**Compuesto intermedio B6 - Dimetiloxosulfonio-2-(etoxicarbonilmetilamino)benzoilmetiluro**

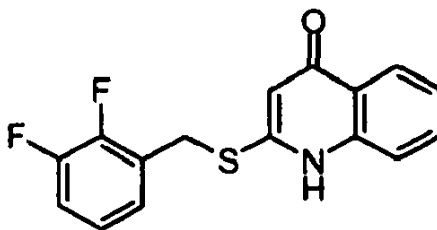
15 A una disolución de yoduro de trimetilsulfoxonio (99 g, 0,45 mol) en DMSO (1 L) a 5°C se añadió hidruro sódico (19,4 g, 0,485 mol, 60% en aceite) a lo largo de 0,5 h y la disolución se agitó durante otras 0,5 h hasta que la reacción subsidió. A continuación se añadió a la disolución 2-(2,4-dioxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)acetato de etilo (110 g, 0,44 mol) a lo largo de 0,33 h y se agitó durante otras 3 h, tras lo cual la mezcla de reacción se calentó a 50°C  
 20 durante 1,5 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la disolución se vertió en hielo y el precipitado se retiró por filtración y se lavó con agua y después con pentano. Los sólidos fueron secados a vacío a 40°C para proporcionar el producto (124,4 g, 94%). RMN de <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 1,2 (3H, t); 3,5 (6H, s); 3,98 (2H, d); 4,15 (2H, q); 5,46 (1H, s); 6,44 (1H, d); 6,52 (1H, t); 7,17 (1 H, t); 7,47 (1H, d); 8,93 (1H, br t).

**Compuesto intermedio B7 - 5-(1-(2,3-Difluorobenciltio)-1-fenilaminometilen)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona**

5 A hidruro sódico lavado con hexano (7,45 g, 60% en aceite) en atmósfera de argón se añadió N-metilpirrolidona (NMP) (270 mL) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo y sal. Se añadió en porciones 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (26,8 g) a lo largo de 20 minutos manteniendo la temperatura entre 5-10°C. Se observó efervescencia durante la adición. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se añadió fenilisotiocianato (25,2 g) a lo largo de 15 minutos. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2,5 h y se enfrió hasta 15°C en un baño de agua fría. Se añadió bromuro de 2,3-difluorobencilo (38,6 g) a lo largo de 10 min y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se particionó entre acetato de etilo (1,2 L) y agua. 10 La capa orgánica se lavó con más agua y después con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trituroó con petróleo a 40-60°C y el sólido se recogió mediante filtración. Una cristalización a partir de metil-t-butil éter dio lugar al compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido (51,4 g). RMN de <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 1,64 (6H, s); 4,16 (2H, d); 7,1-7,25 (2H, m); 7,25-7,5 (6H, m); 12,12 (1H, br s); MS (APCI-) (M-1) encontrado = 404; C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>S requiere 405.

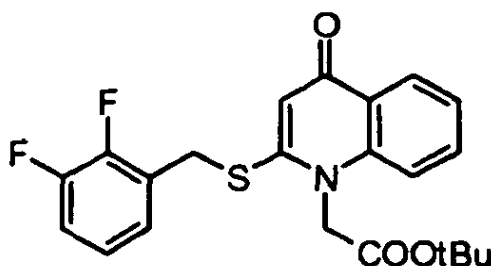
**15 Compuesto intermedio B8 - 2-(1-(2,3-Difluorobenciltio)-1-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxano-5-ilideno)-metil)fenilamino)-acetato de etilo**

20 A hidruro sódico lavado con hexano (1,0 g, 60% en aceite) en atmósfera de argón, se añadió NMP (30 mL). Se añadió una disolución de 5-(1-(2,3-difluorobenciltio)-1-fenilaminometilen)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (10,0 g) (compuesto intermedio B7) en NMP (20 mL) con una jeringa a lo largo de 15 min a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se añadió bromoacetato de etilo (4,5 g) y la mezcla se calentó a 60°C durante 6 h. El residuo se particionó entre acetato de etilo y agua y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con más agua y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se eliminó el disolvente a presión reducida. El aceite naranja obtenido de este modo se trituroó con éter dietílico / petróleo a 40-60°C para dar lugar a un sólido que fue recolectado mediante filtración. Dicho sólido se recrystalizó a partir de metil-t-butil éter para producir el compuesto del título (7,37 g). RMN de <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 1,24 (3H, t); 1,55 (6H, br s); 4,19 (2H, q); 4,37 (2H, d); 4,81 (2H, br s); 6,85-7,5 (8H, 2xm).

**Compuesto intermedio C1 - 2-(2,3-Difluorobencilio)-1H-quinolin-4-ona**

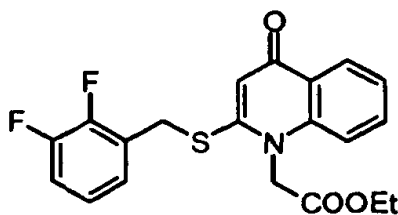
5 Se calentó a reflujo durante 4 h una mezcla de 4-aliloxi-2-(2,3-difluorobencilio)quinolina (Int. B5) (2,24 g), cloruro de trifetilfosfina rodio (I) (0,302 g, 5 mol %) y 1,4-diazobis(2,2,2)oxetano (0,147 g, 20 mol %) en etanol (30 mL) y agua (1,5 mL). Se eliminó el disolvente y el residuo se particionó entre agua y diclorometano, la fase orgánica se secó y se evaporó. La cromatografía (sílice, 4% de metanol en diclorometano) dio lugar al compuesto del título en forma de sólido blancuzco (1,25 g). RMN de  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  4,55 (2H, s); 6,37 (1H, br s); 7,15 (1H, m); 7,31 (3H, m); 7,65 (2H, m); 8,02 (1H, d); 11,75 (1H, br s); MS (APCI+) (M+1) encontrado = 304;  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NOS}$  requiere 303.

10 **Compuesto intermedio D1 - Éster de *tert*-butilo de ácido [2-(2,3-difluorobencilio)-4-oxo-4H-quinolin-1-il]acético.**



15 Se añadió gota a gota butilitio (2,5 M en hexanos, 1,52 mL, 1,05 equiv) a una disolución de 2-(2,3-difluorobencilio)-1H-quinolin-4-ona (Int. C1) (1,1 g, 1 equiv) en tetrahidrofurano (20 mL) a 0°C en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min antes de añadir el bromoacetato de *t*-butilo (1,76 mL, 3 equiv) y se mantuvo la agitación durante 60 h a 45°C. La disolución se diluyó con diclorometano (40 mL) y se lavó con cloruro amónico acuoso y bicarbonato sódico acuoso, se secó y se evaporó. La cromatografía (sílice, 5% [amoníaco 2M en metanol] en diclorometano) dio lugar al compuesto del título en forma de espuma amarilla (0,193 g). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,44 (9H, s); 4,29 (2H, s); 5,30 (2H, br s); 6,45 (1H, s); 7,06-7,24 (4H, m); 7,39 (1H, t); 7,63 (1H, dt); 8,41 (1H, dd); MS (APCI+) (M+1) encontrado = 418;  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NO}_3\text{S}$  requiere 417.

20

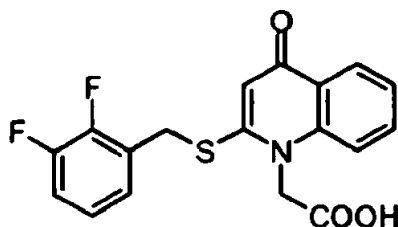
**Compuesto intermedio D2 - (2-(2,3-Difluorobencilio)-4-oxo-4H-quinolin-1-il)acetato de etilo**

25 (a) Se agitó en atmósfera de argón durante 18 h una mezcla de dimetiloxosulfonio-2-(etoxicarbonilmetilamino)benzoilmetiluro (0,30 g, 1,01 mmol) (compuesto intermedio B6), disulfuro de carbono (0,13 mL, 2,05 mmol) y diisopropiletilamina (0,35 mL, 2,02 mmol) en DMF (4 mL), y a continuación se añadió bromuro de 2,3-difluorobencilo (0,42 g, 2,02 mmol) y la reacción se agitó durante otras 7 h. La disolución se concentró y los

residuos se separaron entre acetato de etilo y agua. La fracción orgánica fue aislada, secada ( $\text{MgSO}_4$ ) y concentrada. La purificación mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano a diclorometano/éter 3:1 dio lugar al compuesto del título (0,14 g, 36%). RMN de  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  1,2 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ); 4,18 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ); 4,5 (2H, s); 5,3 (2H, s); 6,3 (1H, s); 7,18 (1H, m); 7,3 (1H, m); 7,4 (2H, m); 7,6 (1H, d,  $J=8,5\text{Hz}$ ); 7,7 (1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ); 8,1 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ). MS (APCI+) ( $M+1$ ) encontrado = 390;  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}_3\text{S}$  requiere 389.

(b) Se agitó (1-(2,3-difluorobenciltio)-1-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxano-5-iliden)-metil)-fenilamino)acetato de etilo (compuesto intermedio B8) (0,85 g) en atmósfera de argón con ácido trifluoroacético (10 mL) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se evaporó a presión reducida, se disolvió en diclorometano, se lavó con una disolución de bicarbonato sódico y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trituró con dietil éter para producir el compuesto del título (0,43 g). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,27 (3H, t); 4,26 (2H, q); 4,29 (2H, s); 5,1 (2H, br s); 6,45 (1H, s); 6,95-7,25 (4H, m); 7,39 (1H, t); 7,64 (1H, dt); 8,42 (1H, dd). El espectro de masas es como se ha indicado anteriormente.

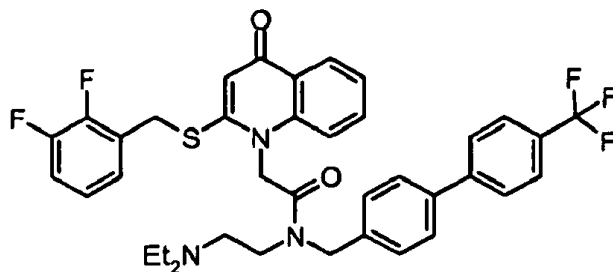
#### Compuesto intermedio E1 - Ácido [2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4H-quinolin-1-il]acético



(a) Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 mL) a una disolución del compuesto intermedio D1 (0,193 g) en diclorometano (5 mL) en atmósfera de argón, y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La evaporación del disolvente y la trituración con éter dio lugar al compuesto del título como un sólido blanco (0,153 g).

(b) A una disolución del compuesto intermedio D2 (21,56 g, 0,055 mol) en dioxano (200 mL) se añadió hidróxido sódico (6,0 g, 0,15 mol) en agua (200 mL) y la disolución se agitó durante 2,5 h y a continuación se concentró. Los residuos se disolvieron en agua y se acidificaron hasta pH 2 con ácido clorhídrico 2M y se recolectó el precipitado y se lavó secuencialmente con agua, éter y después con hexano. Los sólidos fueron secados a vacío a  $40^\circ\text{C}$  para proporcionar el compuesto del título (20,0 g, 100%). RMN de  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  4,5 (2H, s); 5,2 (2H, br s); 6,3 (1H, s); 7,18 (1H, m); 7,3 (1H, m); 7,4 (2H, m); 7,6 (1H, d,  $J=8,5\text{Hz}$ ); 7,7 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ); 8,1 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ). MS (APCI+) ( $M+1$ ) encontrado = 362;  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}_3\text{S}$  requiere 361.

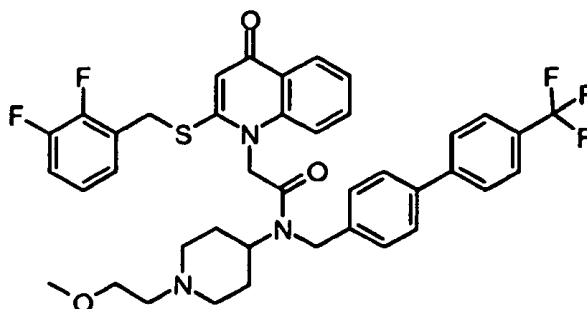
#### Ejemplo de referencia - Bitartrato de 1-N-(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4H-quinolin-1-il)-N-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida



Una mezcla de ácido 2-(2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4H-quinolin-1-il)acético (Int. E1) (0,15 g, 1 equiv), N,N-dietil-N'-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)etano-1,2-diamina (Int. Ref. A2) (0,145 g, 1 equiv), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (0,154 g, 1,2 equiv) y diisopropilamina (0,174 mL, 2,4 equiv) en diclorometano (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante una noche, a continuación se lavó con cloruro amónico acuoso y bicarbonato sódico acuoso. La capa orgánica se secó y se evaporó, y el producto se purificó mediante cromatografía de columna (sílice, 4% [amoníaco 2M en metanol] en diclorometano). Las fracciones de producto se evaporaron hasta una espuma blanquecina (0,201 g). Esta base libre (0,201 g) se disolvió en metanol

(10 mL), se añadió ácido tartárico (0,044 g), se agitó la mezcla durante 5 minutos, a continuación se evaporó. La trituración con éter dio la sal de bitartrato como un sólido blanquecino (0,209 g). RMN de  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO, mezcla rotámera aprox. 2:1)  $\delta$  1,03 (6H, m); 2,59 (6H, m); 3,41-3,62 (2H, m); 4,26 (2H, 2x s); 4,65-4,83 (2H, m); 5,12-5,56 (2H, m); 6,44 (1H, 2x s); 6,93-7,12 (3H, m); 7,30-7,75 (11H, m); 8,41 (1H, 2x d); MS (APCI+) (M+1) encontrado = 694;  $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  requiere 693.

**Ejemplo 2-N-(1-(2-Metoxietil)piperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorobencilio)-4-oxo-4H-quinolin-1-il]-N-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida**

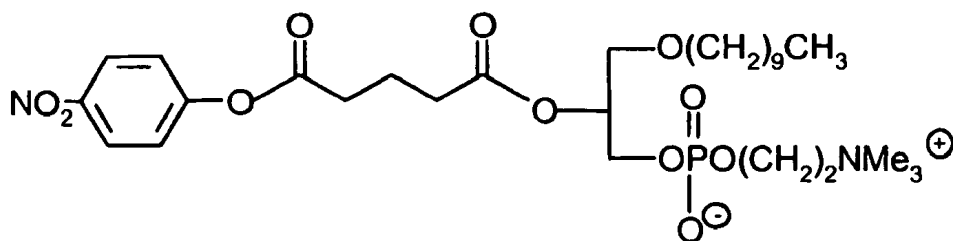


La base libre se preparó a partir del Int. E1 y del Int. A6 mediante el método del Ejemplo de Referencia 1, pero usando DMF como disolvente en lugar de diclorometano. 1,97 g de este material se cristalizaron a partir de acetato de n-butilo (10 mL) para dar lugar al compuesto del título (1,35 g). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,7-2,05 (4H, m); 2,05-2,3 (2H, 2xt); 2,5-2,65 (2H, m); 2,95-3,1 (2H, m); 3,3 (3H, s); 3,45-3,55 (2H, m); 3,9-4,05 + 4,4-4,5 (1H, 2xm); 4,37 + 4,48 (2H, 2xs); 4,71 + 4,87 (2H, 2xbr s); 5,31 + 5,68 (2H, 2xs); 6,44 + 6,52 (1H, 2xs); 6,95-7,3 (3H, m); 7,35-7,85 (11H, m); 8,2-8,35 (1H, m); MS (APCI+) encontrado (M+1) 736;  $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  requiere 735.

**Datos Biológicos**

**1. Ensayo para detectar inhibición de Lp-PLA<sub>2</sub>.**

Se determinó la actividad enzimática midiendo la velocidad de recambio del sustrato artificial (A) a 37°C en tampón HEPES (ácido N-2-hidroxietilpiperazina-N'-2-etanosulfónico) 50 mM que contiene NaCl 1500 mM, pH 7,4.



(A)

Los ensayos se realizaron en placas de titulación de 96 pocillos.

La LpPLA<sub>2</sub> recombinante se purificó a homogeneidad a partir de células Sf9 infectadas con baculovirus, usando una columna de quelación con zinc, cromatografía de afinidad en sefaroza azul y una columna de intercambio aniónico. Tras la purificación y ultrafiltración, la enzima se almacenó a una concentración de 6 mg/mL a 4°C. Las placas de ensayo del compuesto o vehículo más el tampón se prepararon a un volumen de 170  $\mu\text{L}$  usando robots automatizados. La reacción se inició mediante la adición de 20  $\mu\text{L}$  del sustrato (A) 10x para proporcionar una concentración final de sustrato de 20  $\mu\text{M}$  y 10  $\mu\text{L}$  de enzima diluida a una concentración final de LpPLA<sub>2</sub> 0,2 nM.

La reacción se siguió a 405 nm y 37°C durante 20 minutos usando un lector de placas con mezclado automático. La velocidad de reacción se midió como la tasa de cambio de la absorbancia.

**Resultados**

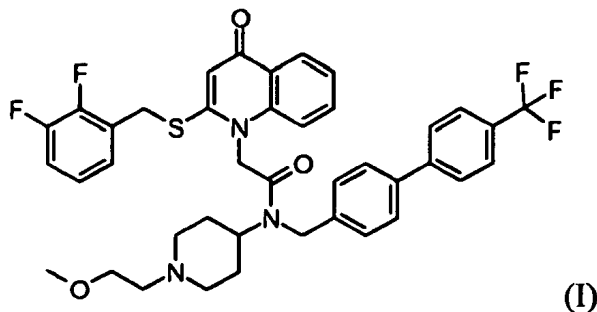
Los compuestos descritos en los Ejemplos se ensayaron como se ha descrito anteriormente y presentaron valores de IC<sub>50</sub> en el intervalo de <0,1 a 100 nM.

5



## REIVINDICACIONES

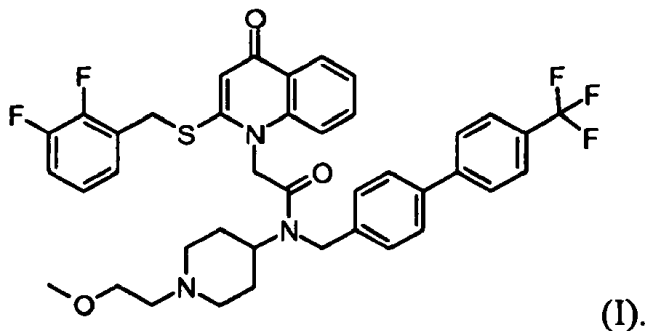
1. Un compuesto de fórmula (I) que es *N*-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida;



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I) tal como se reivindica en la reivindicación 1, en donde la sal es la sal de bitartrato, hidrocloreto, dihidrocloreto o paratoluensulfonato.

3. Un compuesto de fórmula (I) tal como se reivindica en la reivindicación 1, que es *N*-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida.



10 4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 5. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en terapia.

6. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en el tratamiento de aterosclerosis, diabetes, hipertensión, angina de pecho, isquemia, artritis reumatoide, apoplejía, enfermedad de Alzheimer, infarto de miocardio, lesión por reperfusión, asepsia, inflamación aguda, inflamación crónica o psoriasis.

20 7. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en el tratamiento de aterosclerosis.

8. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

25 9. Una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y una estatina.