

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 009**

51 Int. Cl.:

C07C 211/48	(2006.01)	A61K 31/165	(2006.01)
C07C 215/20	(2006.01)	A61K 31/17	(2006.01)
C07C 233/18	(2006.01)	A61K 31/137	(2006.01)
C07C 275/08	(2006.01)	A61P 3/06	(2006.01)
C07C 275/18	(2006.01)	A61P 3/04	(2006.01)
C07C 275/26	(2006.01)		
C07D 213/61	(2006.01)		
C07D 307/32	(2006.01)		
C07D 309/14	(2006.01)		
A61K 31/44	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07864837 .5**
- 96 Fecha de presentación: **28.11.2007**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **2094643**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.09.2009**

54 Título: **Derivados de N-((3-bencil)-2,2-(bis-fenil)-propan-1-amina como inhibidores de CETP para el tratamiento de aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares**

30 Prioridad:
01.12.2006 US 868112 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.06.2012

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

72 Inventor/es:
**SALVATI, Mark E.;
JOHNSON, James A. y
XU, Ningning**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 382 009 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 N-((3-bencil)-2,2-(bis-fenil)-propan-1-amina como inhibidores de CETP para el tratamiento de aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares

Campo de la invención

5 La presente invención proporciona inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesterol (CETP), composiciones farmacéuticas que contienen tales inhibidores y el uso de tales inhibidores para elevar determinados niveles lipídicos en plasma, que incluyen las lipoproteínas de alta densidad (HDL)-colesterol, y para disminuir otros niveles lipídicos en plasma determinados, tales como las lipoproteínas de baja densidad (LDL)-colesterol y los triglicéridos y por consiguiente para tratar enfermedades que se ven afectadas por los bajos niveles de HDL
10 colesterol y/o los altos niveles de LDL colesterol y triglicéridos, tales como la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares en determinados mamíferos (es decir, aquellos que tienen proteína CETP en plasma), incluyendo los seres humanos.

Antecedentes de la invención

15 La aterosclerosis y sus enfermedades arteriales coronarias (CAD) asociadas son la principal causa de mortalidad en el mundo industrializado. A pesar de los intentos para modificar los factores de riesgo secundarios (tabaquismo, obesidad, falta de ejercicio) y el tratamiento de la dislipidemia con la modificación de la dieta y una terapia de fármacos, la enfermedad coronaria (CHD) sigue siendo la causa de muerte más común en los Estados Unidos de América, donde la enfermedad cardiovascular es responsable del 44% de toda las muertes, con un 53% de las mismas asociadas con la enfermedad coronaria aterosclerótica.

20 Se ha mostrado que el riesgo de desarrollar aterosclerosis está fuertemente correlacionado con determinados niveles lipídicos en plasma. Mientras que el LDL colesterol elevado puede ser la forma más reconocida de dislipidemia, no significa que sea el único lípido significativo que contribuye a la CHD. El bajo nivel de HDL colesterol también es un factor de riesgo conocido para la CHD (Gordon, D.J. et al., "High-density Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular Disease", *Circulation*, 79:8-15 (1989)).

25 Los niveles elevados de LDL colesterol y triglicéridos se correlacionan de forma positiva, mientras que los niveles elevados de HDL colesterol se correlacionan de forma negativa con el riesgo de desarrollo de enfermedades cardiovasculares. De esta manera, la dislipidemia no posee un perfil de riesgo unitario para la CHD sino que puede comprender una o más aberraciones lipídicas.

30 Entre los muchos factores que controlan los niveles de plasma de estos principios de los que depende la enfermedad, la proteína de transferencia del éster de colesterol (CETP) afecta a los tres. El papel de esta glicoproteína del plasma de 70000 dalton que se encuentra en numerosas especies animales, incluidos los seres humanos, es transferir ésteres de colesterol y triglicéridos entre las partículas de lipoproteína, incluyendo las lipoproteínas de alta densidad (HDL), las lipoproteínas de baja densidad (LDL), las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), y los quilomicrones. El resultado neto de la actividad de la CETP es una disminución del HDL
35 colesterol y un aumento del LDL colesterol. Se cree que este efecto en el perfil de las lipoproteínas es proaterogénico, en especial en los sujetos cuyo perfil lipídico constituye un riesgo elevado para la CHD.

No existe una completa satisfacción con las terapias elevadoras de HDL. La niacina puede elevar de forma considerable el HDL, pero tiene graves problemas de tolerancia que reducen su conformidad. Los fibratos y los inhibidores de la HMG CoA reductasa solo elevan moderadamente el HDL colesterol (aproximadamente un 10-12%).
40 En consecuencia, existe una necesidad médica no satisfecha de un agente bien tolerado que pueda elevar de forma considerable los niveles de HDL en plasma, revertiendo o ralentizando de esta manera el progreso de la aterosclerosis.

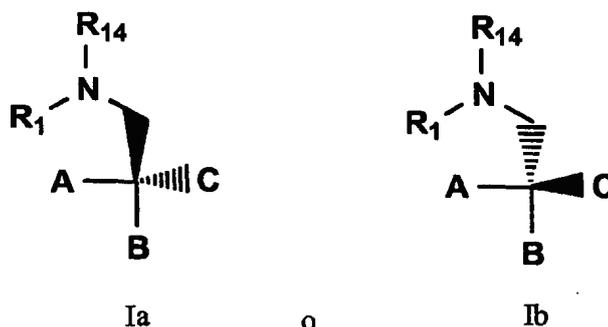
De esta manera, aunque existen una diversidad de terapias anti-aterosclerosis, existe una continua necesidad y una continua búsqueda de terapias alternativas en este campo de la técnica.

45 Las piperidinas o piperazinas aril sustituidas notificadas como inhibidores de MTP se describen en el documento WO 2005/085226. Los derivados de tiazolil piperidina notificadas como inhibidores de MTP se describen en el documento WO 2005/003128. Los compuestos aromáticos notificadas como antagonistas de MCH se describen en el documento de Patente EP-A-1219294. Los derivados de dihidroisoquinolina notificadas como agentes que actúan sobre la circulación coronaria se describen en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N°
50 4.118.494. Los diarilpiperidinbutanoles notificadas como agentes antiarrítmicos se describen en J. Med. Chem. 1991, 34, 12-19. Los derivados de urea trisustituidos notificadas como agentes antiateroscleróticos se describen en J. Med. Chem. 1989, 32, 2318-2325. Los triarilpropionitrilos notificadas como agentes hipocolesterolémicos se describen en J. Med. Chem. 1963, 6, 533-538.

Sumario de la invención

55 De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos heterocíclicos y compuestos relacionados que

tienen las estructuras generales:



en las que A, B, C, R₁ y R₁₄ se definen posteriormente.

5 Los compuestos descritos en el presente documento, se pueden usar en procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de una enfermedad que requiere la inhibición de la proteína de transferencia del éster de colesterol, o para inhibir la proteína de transferencia del éster de colesterol.

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

10 Los compuestos de fórmulas Ia y Ib forman sales o solvatos que también están dentro del ámbito de la presente invención. La referencia a un compuesto de la fórmula Ia o Ib en el presente documento se entiende que incluye la referencia a las sales de los mismos, a menos que se indique otra cosa. El término "sal(es)", como se emplea en el presente documento, significa las sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicos y/o orgánicos. Además, cuando un compuesto de fórmula Ia o Ib contiene tanto un resto ácido como un resto básico, se puede formar un compuesto zwitteriónico ("sales internas") y se incluye en el término "sal(es)" como se usa en el presente documento. Las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables) son preferentes, aunque también son útiles otras sales, por ejemplo, en etapas de aislamiento o de purificación que se pueden emplear durante la preparación. Las sales de los compuestos de fórmula Ia y Ib se pueden formar, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula Ia o Ib con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

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

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

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

Cualquier compuesto que se pueda transformar *in vivo* para proporcionar un agente biológicamente activo (es decir, un compuesto de fórmula Ia o Ib) es un profármaco.

45

El término "profármacos" como se emplea en el presente documento incluye ésteres y carbonatos formados por reacción del uno o más hidroxilos de los compuestos de fórmula Ia y Ib con agentes de acilación alquil, alcoxi o aril sustituidos empleando procedimientos conocidos por los expertos en la materia para producir acetatos, pivalatos, metilcarbonatos, benzoatos, y similares.

5 Diversas formas de profármacos son bien conocidas en la técnica y se describen en:

- a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth et al., Ch. 31 (Academic Press, 1996);
- b) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard (Elsevier, 1985);
- c) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson y H. Bundgaard, eds., Ch. 5, pp. 113-191 (Harwood Academic Publishers, 1991); y
- d) Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Bernard Testa y Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003).

10 Además, los compuestos de la presente invención son, después de su preparación, preferentemente aislados y purificados para obtener una composición que contiene una cantidad en peso mayor o igual al 99% del compuesto de fórmula Ia o Ib (compuesto Ia o Ib "básicamente puro"), que se pueden usar o formular como se describe en el presente documento. Tales compuestos de fórmula Ia y Ib "básicamente puros" también se contemplan en el presente documento como parte de la presente invención.

Dado que los compuestos de fórmula Ia y Ib, y las sales de los mismos, pueden existir en sus formas tautoméricas, se contemplan la totalidad de tales formas tautoméricas en el presente documento como parte de la presente invención.

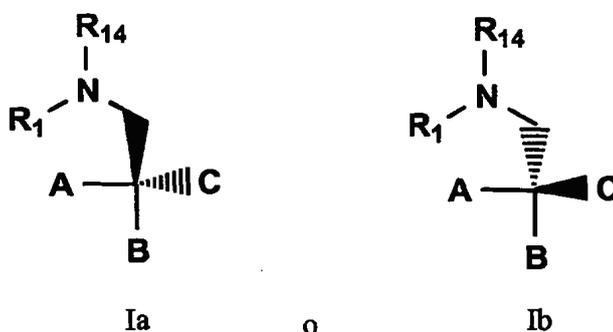
20 Todos los estereoisómeros de los presentes compuestos, tales como aquellos que pueden existir debido a carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluyendo las formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos) y las formas diastereoméricas, se incluyen dentro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

25 Los términos "incluyendo", "tal como", "por ejemplo" y similares tienen por objeto referirse a realizaciones ejemplares.

Descripción detallada de la invención

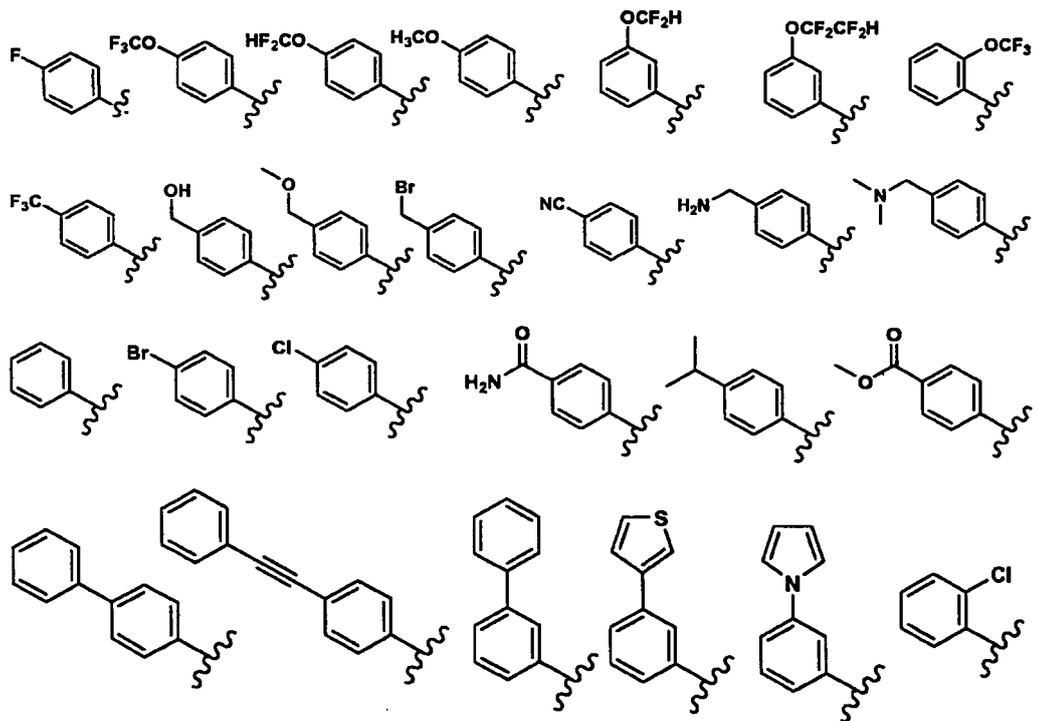
Se entenderá que cualquier realización ejemplar determinada se puede combinar con una o más realizaciones ejemplares adicionales.

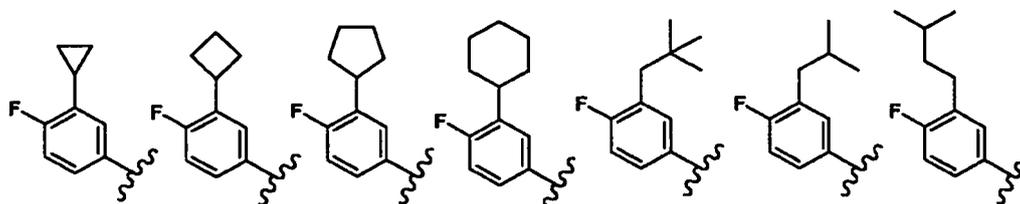
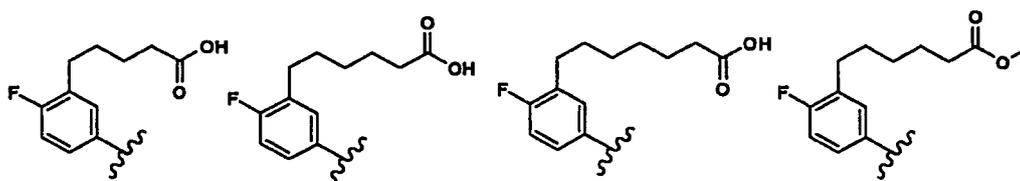
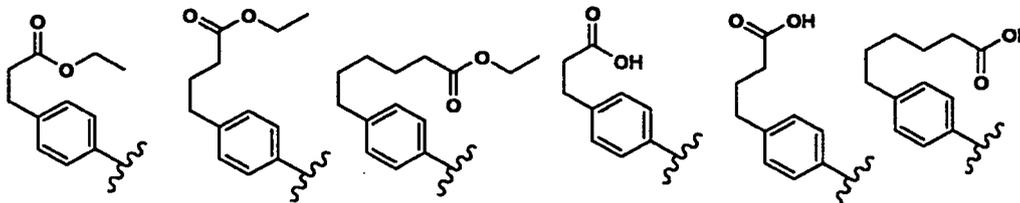
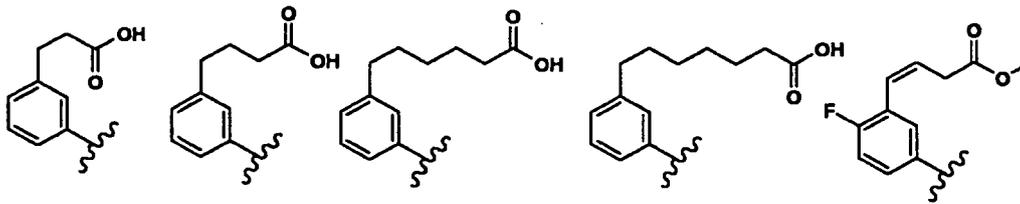
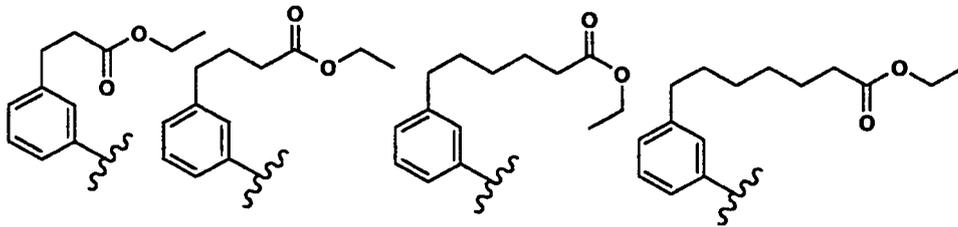
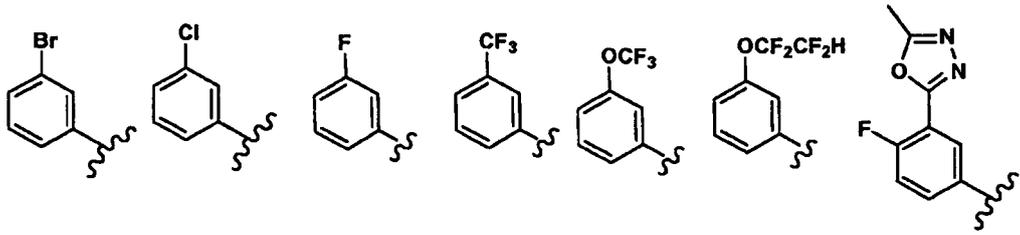
30 De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula Ia y Ib

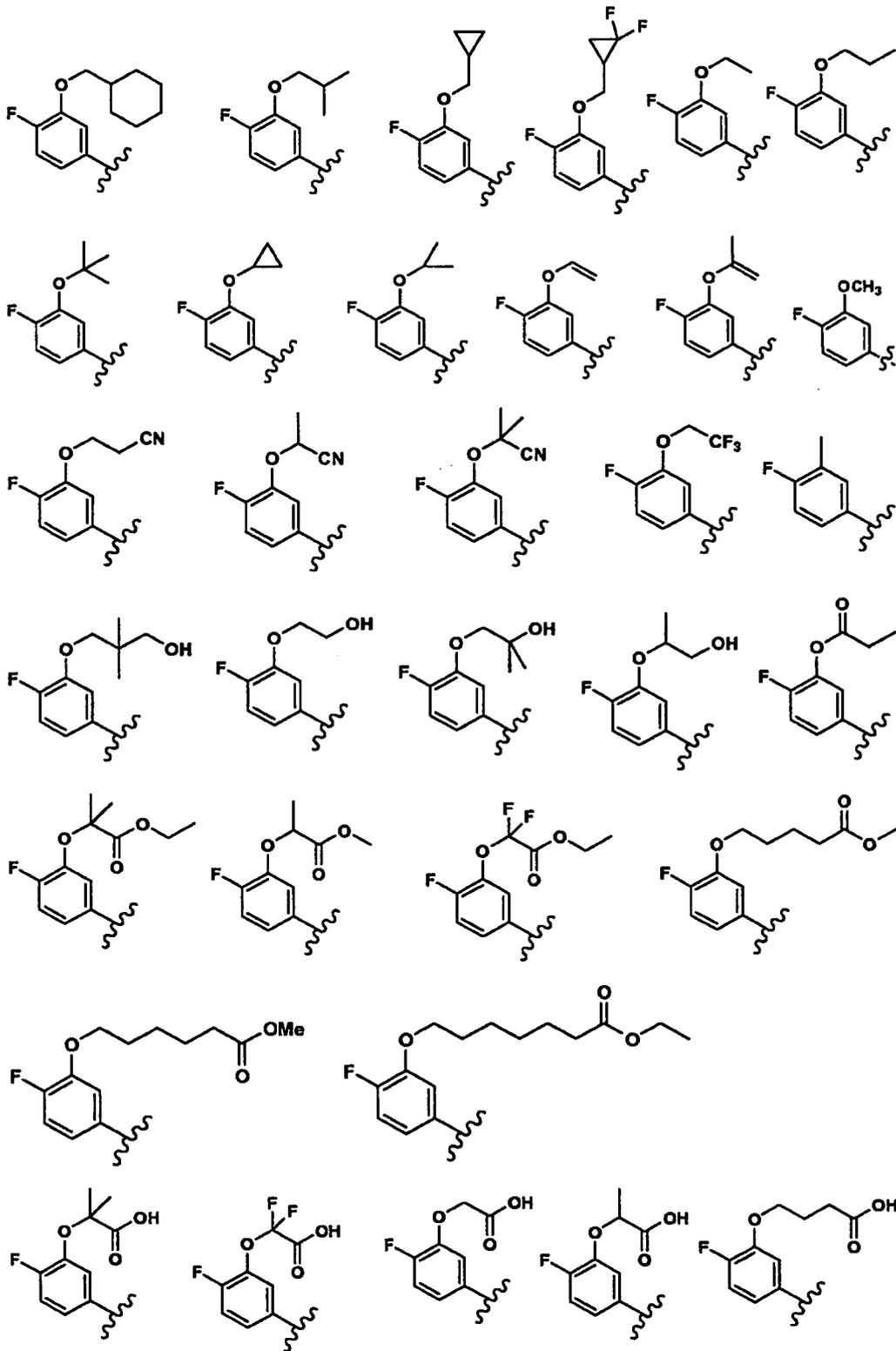


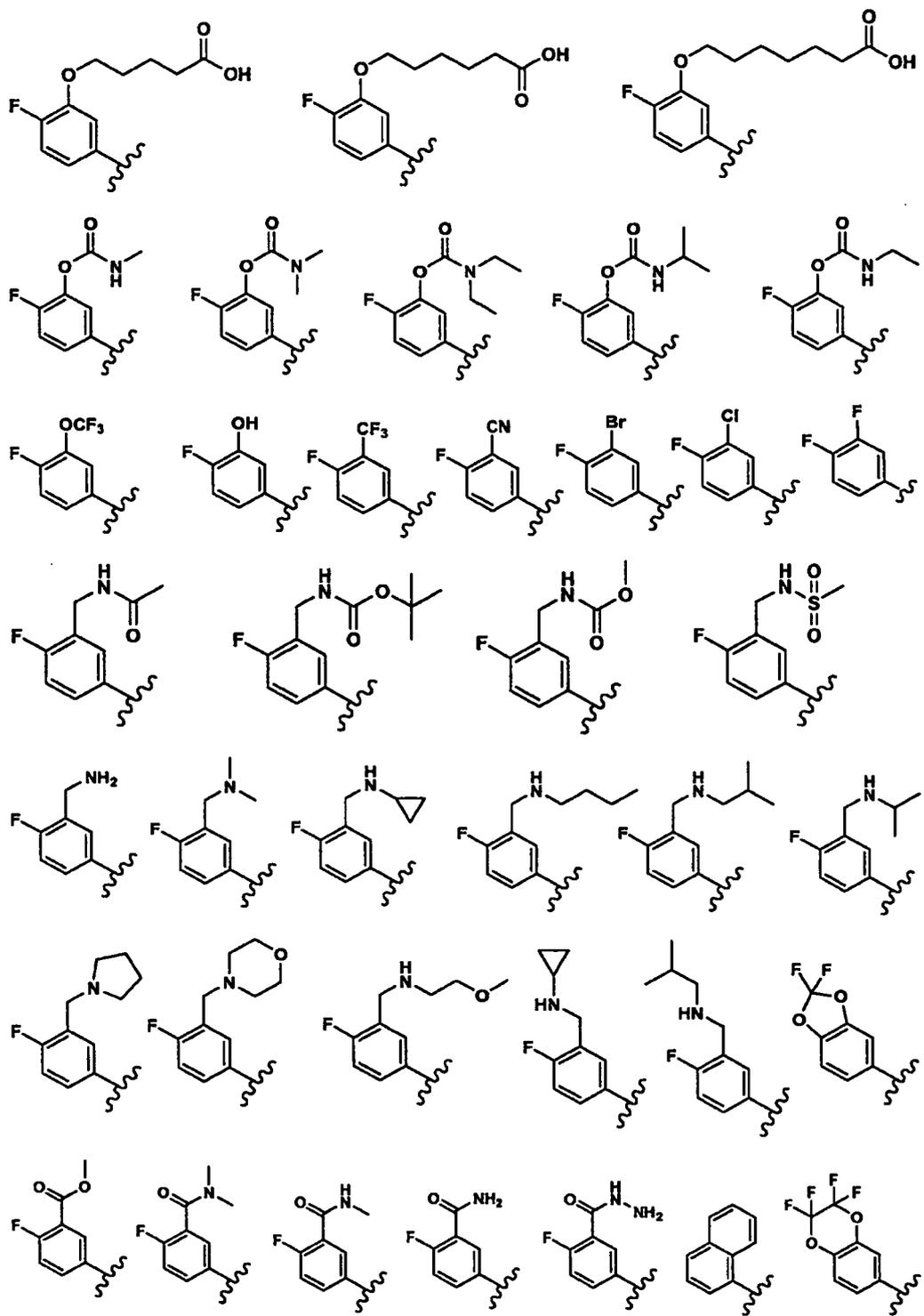
o estereoisómeros o profármacos o formas de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en las que:

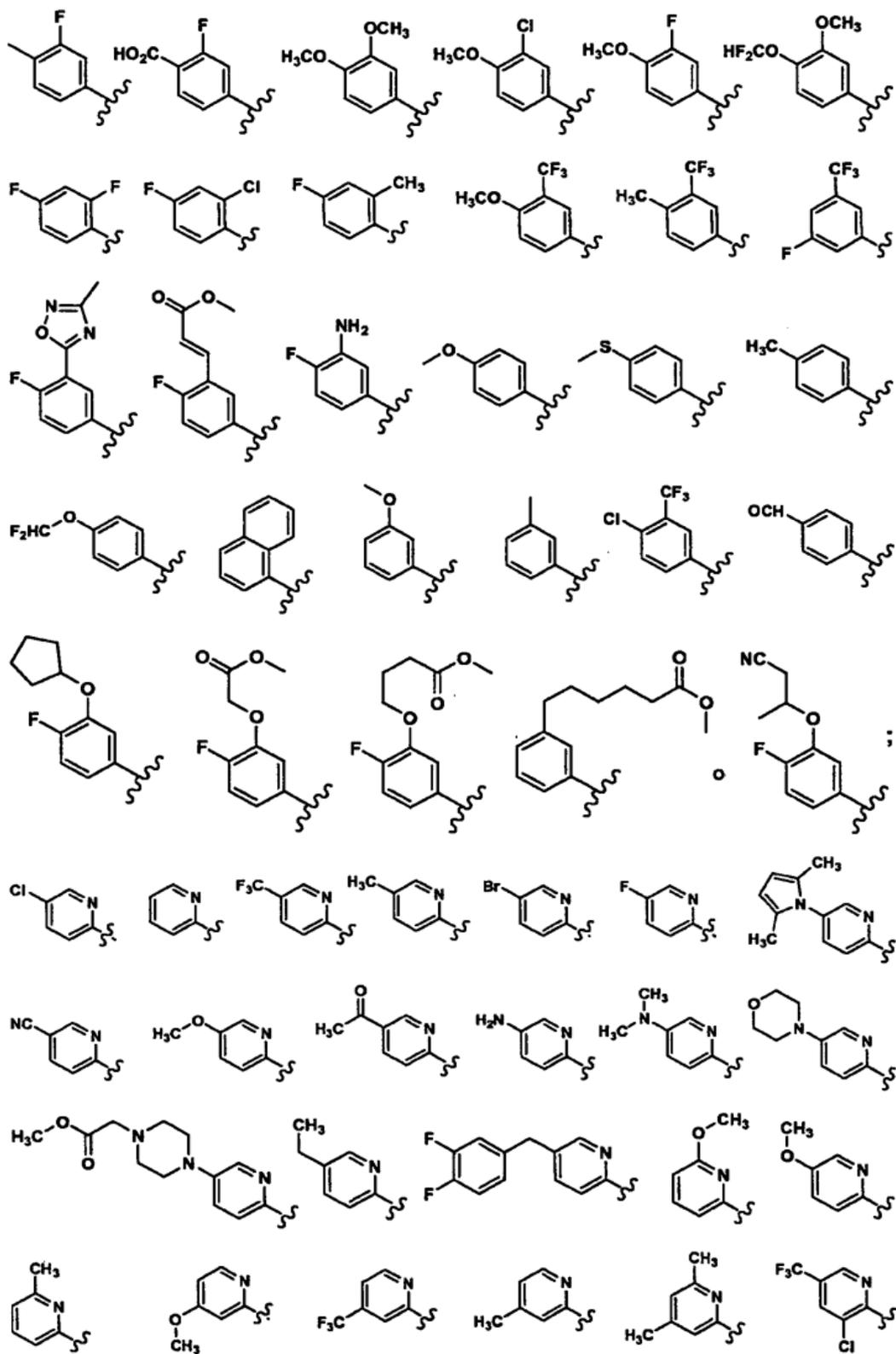
A es:

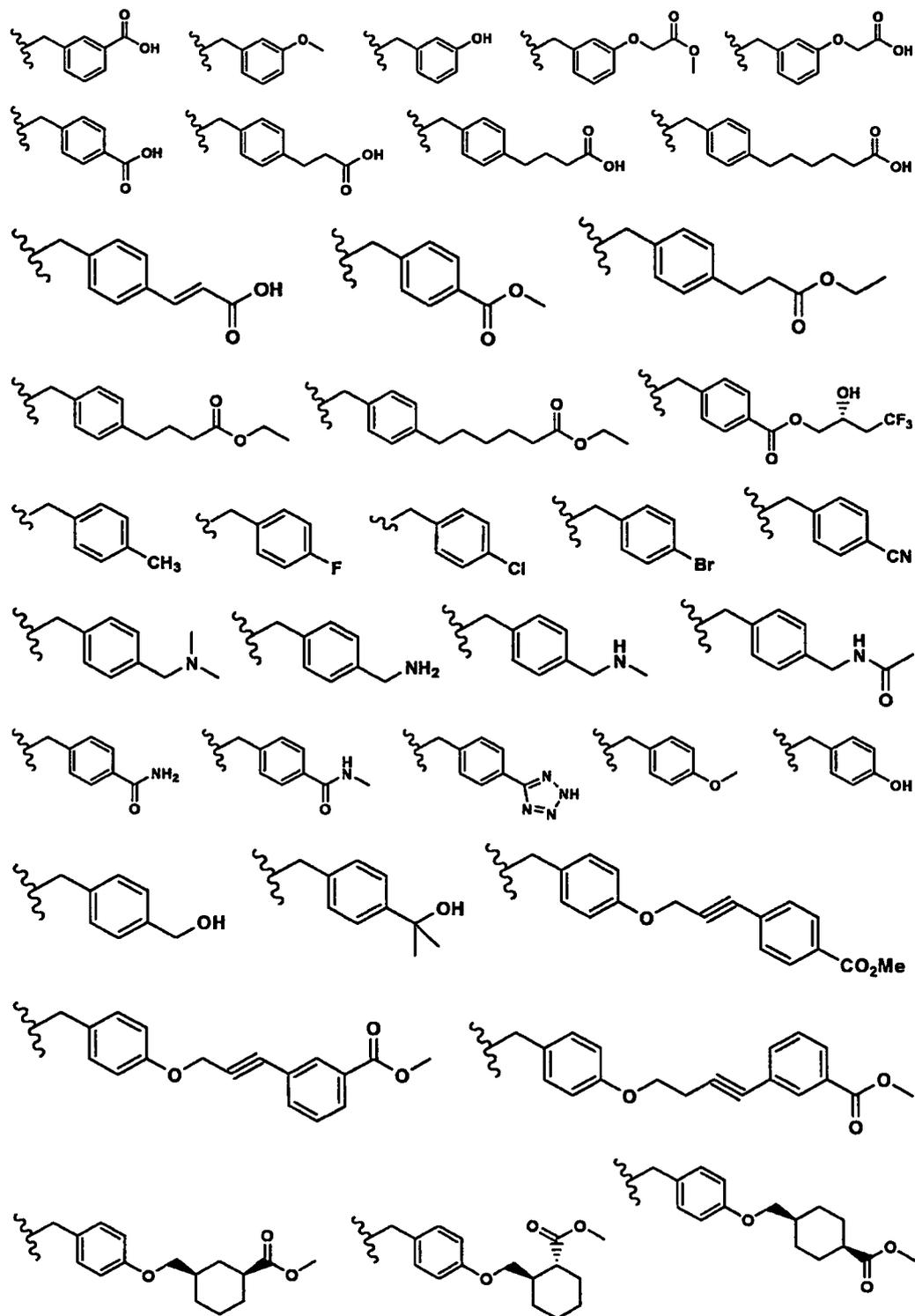


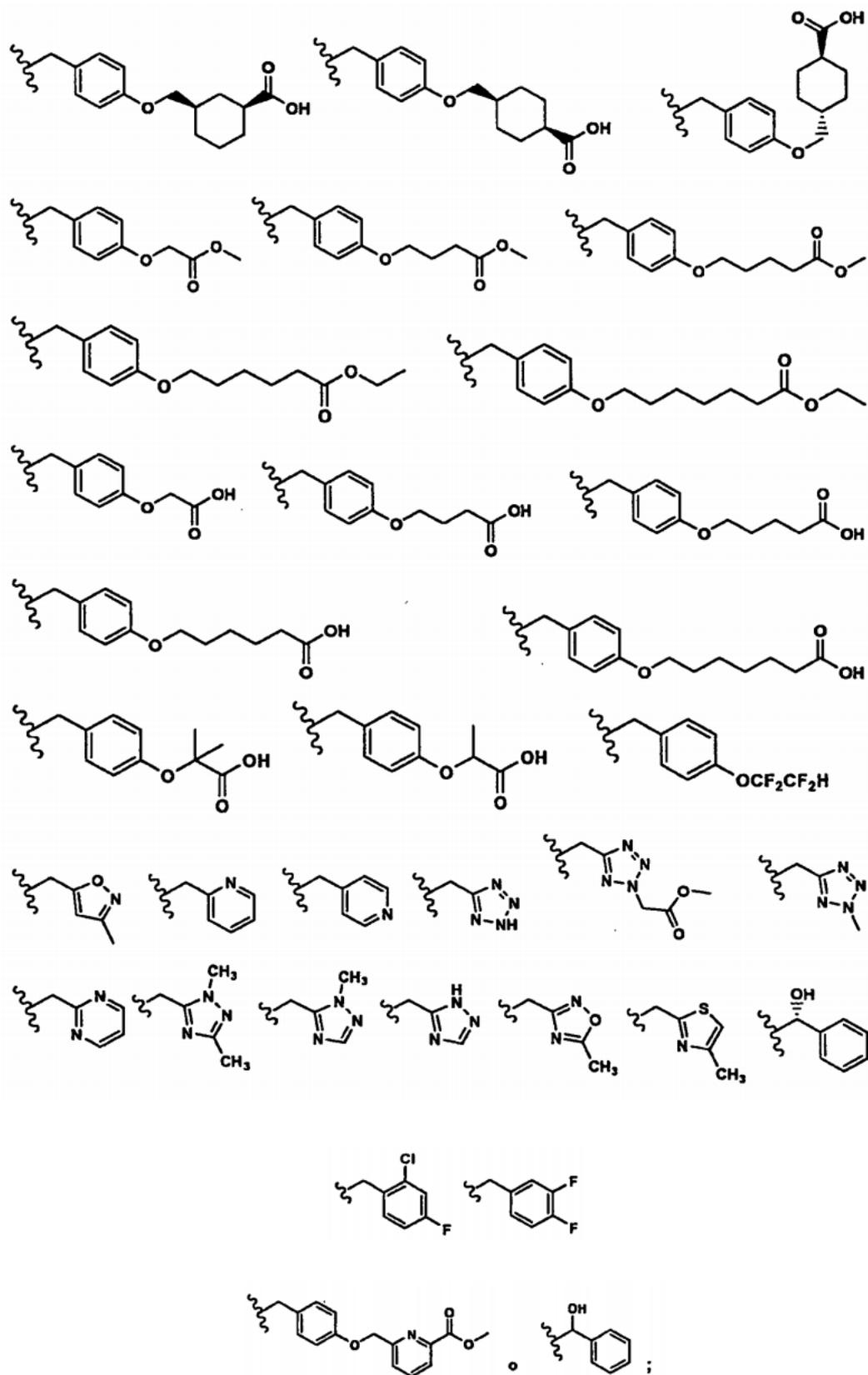






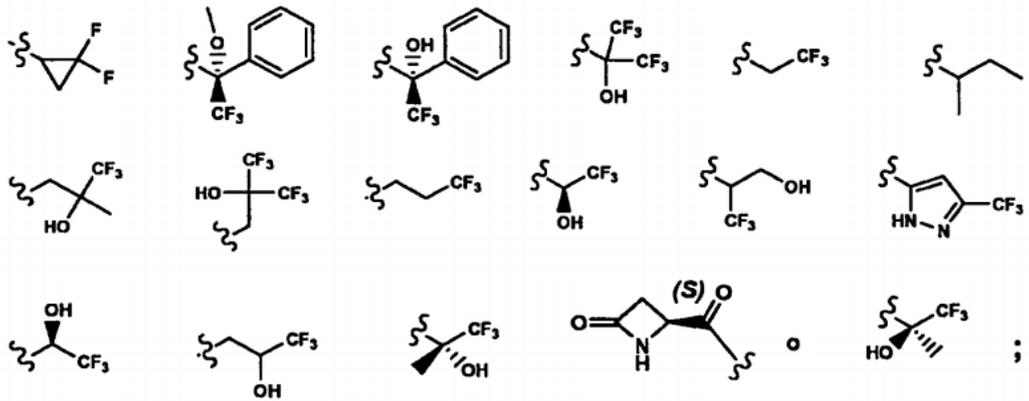




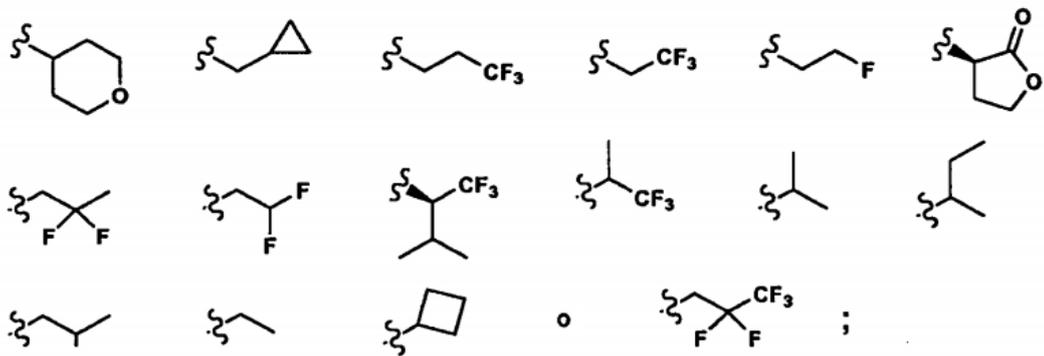


R₁ es:

(a) -C(O)R₃, en la que R₃ es:

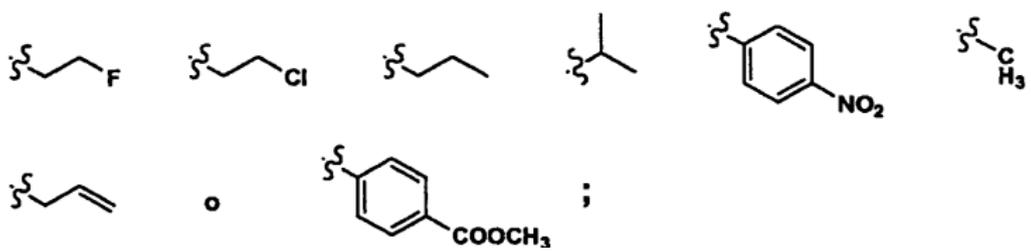


(b) $-C(O)NHR_3$, en la que R_3 es:

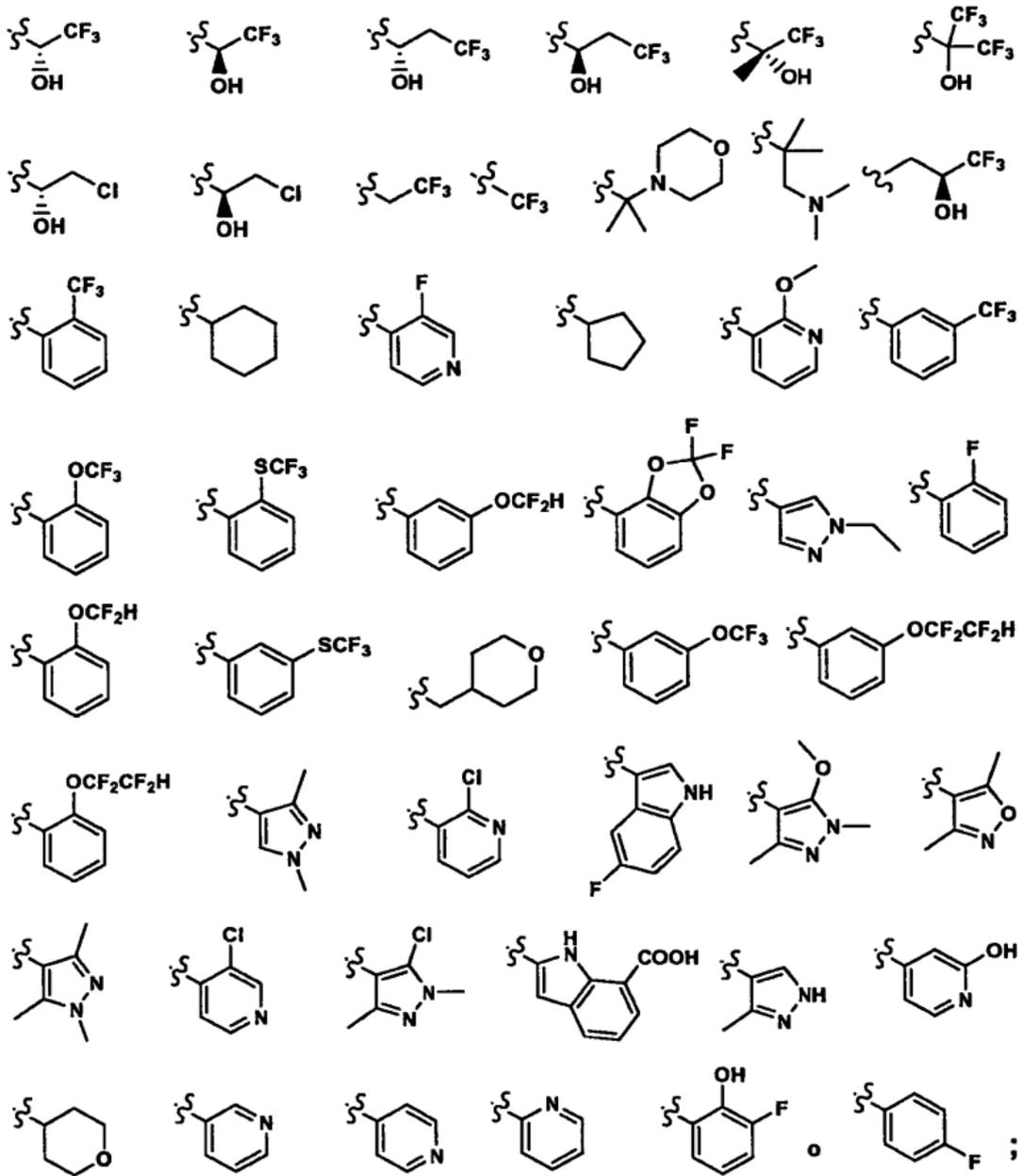


5

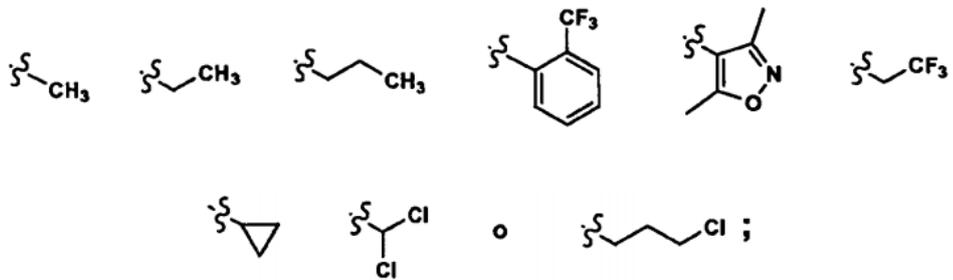
(c) $-C(O)OR_4$, en la que R_4 es:



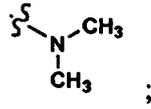
(d) $-CH_2R_8$, en la que R_8 es:



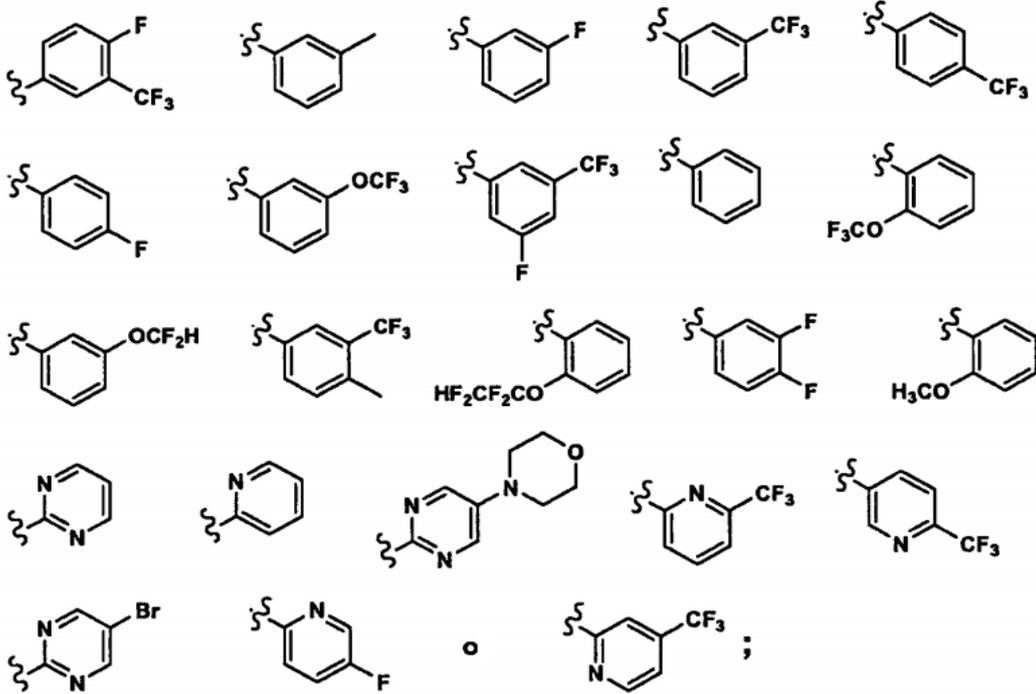
(e) -SO₂R₅, en la que R₅ es:



(f) -SO₂NR₂/R₃, en la que NR₂/R₃ es

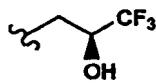


(g) -R₇, en la que R₇ es:



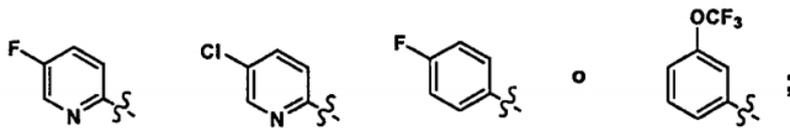
y

5 R₁₄ es H o

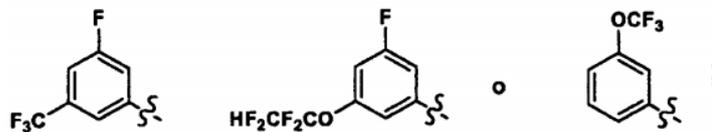


En otra realización, se proporcionan compuestos de la presente invención en los que:

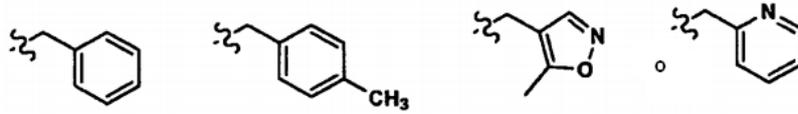
A es:



10 B es:

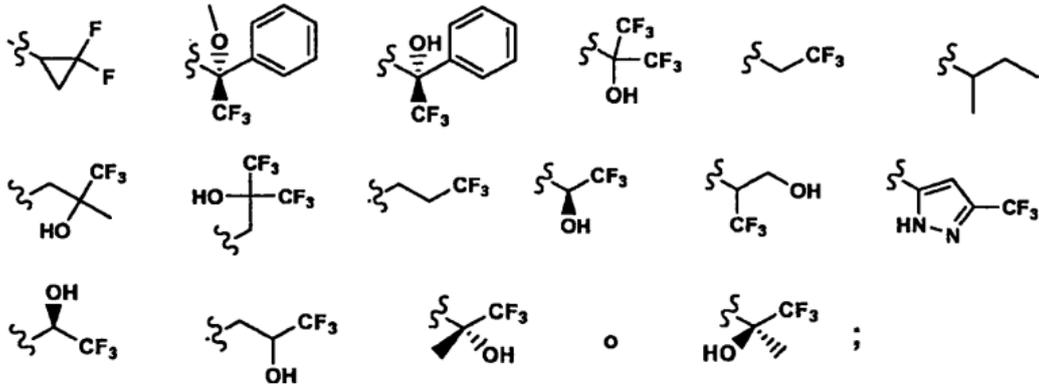


C es:



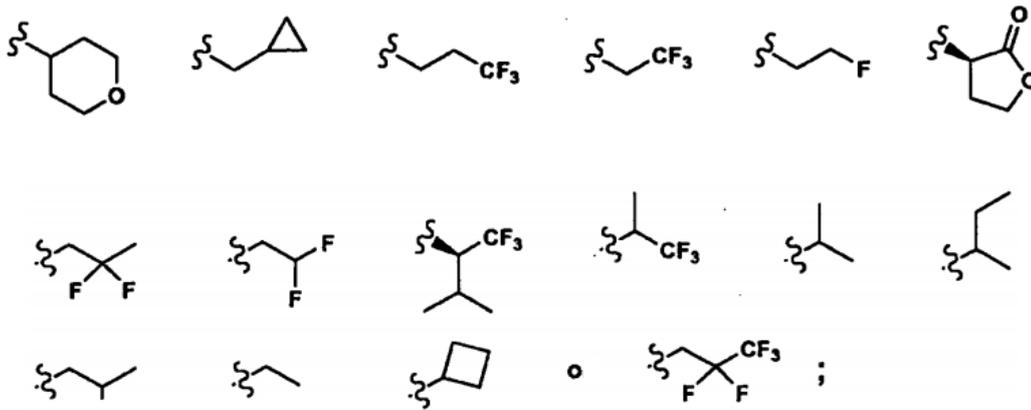
R₁ es:

(a) -C(O)R₃, en la que R₃ es:

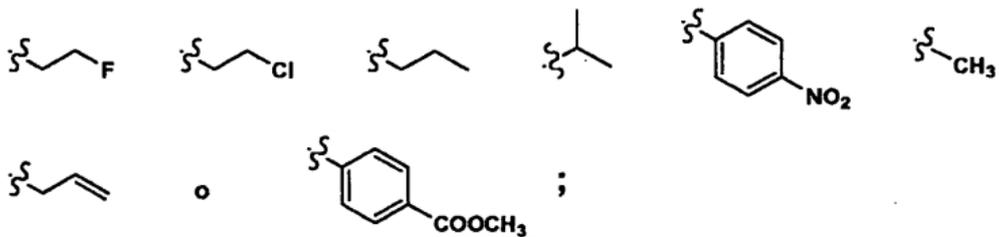


5

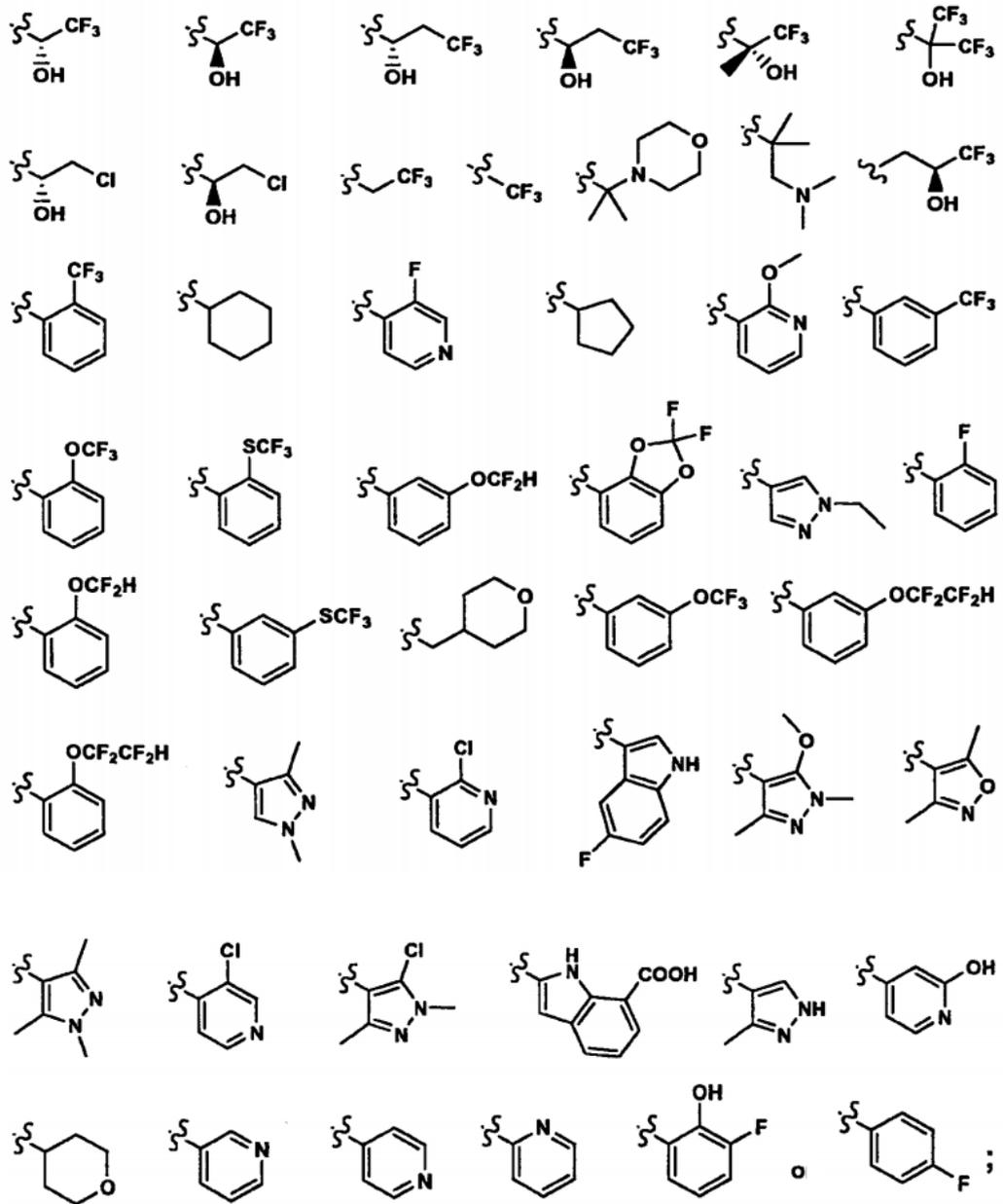
(b) -C(O)NHR₃, en la que R₃ es:



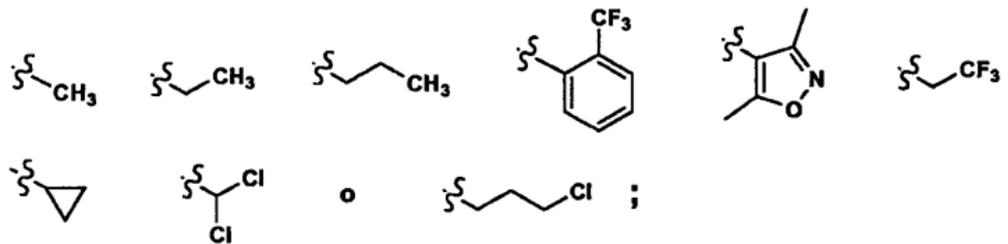
(c) -C(O)OR₄, en la que R₄ es:



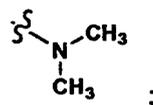
(d) -CH₂R₈, en la que R₈ es:



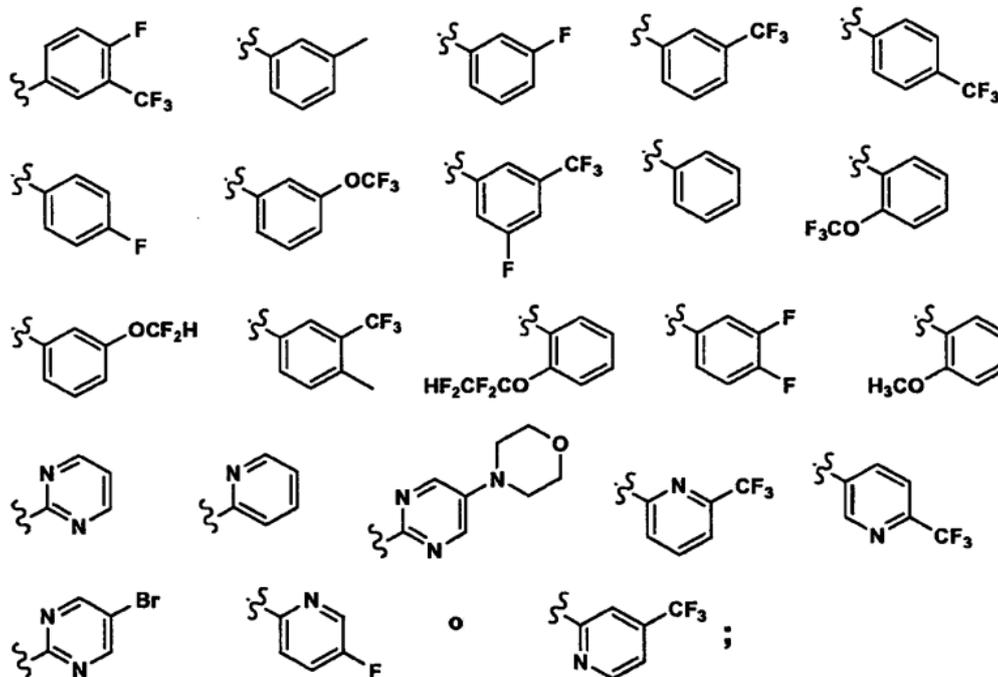
(e) $-\text{SO}_2\text{R}_5$, en la que R_5 es:



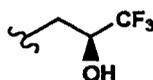
(f) $-\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_3$, en la que NR_2R_3 es:



(g) -R₇, en la que R₇ es:



R₁₄ es H o



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

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

10 En aún otra realización más, un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención se usa en un procedimiento para inhibir la proteína de transferencia del éster de colesterol.

15 En una realización, un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención se usa en un procedimiento para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de la enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis, trombosis venosa, enfermedad arterial coronaria, enfermedad coronaria, enfermedad vascular coronaria, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastornos cardiovasculares, angina de pecho, isquemia, isquemia cardiaca, apoplejía, infarto de miocardio, lesión por reperfusión, reestenosis angioplástica, hipertensión, complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia en un mamífero (incluyendo un ser humano varón o hembra).

En otra realización, un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención se usan en un procedimiento para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de la aterosclerosis en un mamífero.

20 En otra realización, un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención se usan en un procedimiento para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de la enfermedad vascular periférica en un mamífero.

En aún otra realización, un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención se usan en un procedimiento para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de la dislipidemia en un mamífero.

25 En aún otra realización más, un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención se usan en un procedimiento para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de la hiperbetalipoproteinemia en un mamífero.

En una realización, un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención se usan en un procedimiento para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de la hipoalfalipoproteinemia en un mamífero.

En otra realización, un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención se usan en un procedimiento para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de la hipercolesterolemia en un mamífero.

En aún otra realización, un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención se usan en un procedimiento para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de la hipertrigliceridemia en un mamífero.

- 5 En aún otra realización más, un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención se usan en un procedimiento para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de la hipercolesterolemia familiar en un mamífero.

En una realización, un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención se usan en un procedimiento para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de las enfermedades cardiovasculares en un mamífero.

- 10 En otra realización, un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención se usan en un procedimiento para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de la angina de pecho en un mamífero.

En aún otra realización, un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención se usan en un procedimiento para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de isquemia en un mamífero.

En aún otra realización más, un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención se usan en un procedimiento para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de la isquemia cardiaca en un mamífero.

- 15 En una realización, un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención se usan en un procedimiento para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de la apoplejía en un mamífero.

En una realización, un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención se usan en un procedimiento para tratar, prevenir o ralentizar el progreso del infarto de miocardio en un mamífero mediante su administración a un mamífero.

- 20 En otra realización, un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención se usan en un procedimiento para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de la lesión por reperfusión en un mamífero.

En otra realización, un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención se usan en un procedimiento para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de la reestenosis angioplástica en un mamífero.

- 25 En aún otra realización, un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención se usan en un procedimiento para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de la hipertensión en un mamífero.

En aún otra realización, un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención se usan en un procedimiento para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de las complicaciones vasculares de la diabetes en un mamífero.

- 30 En aún otra realización más, un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención se usan en un procedimiento para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de la obesidad en un mamífero.

En una realización, un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención se usan en un procedimiento para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de la endotoxemia en un mamífero.

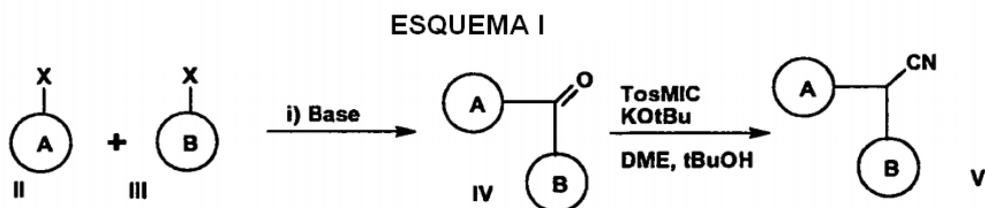
- 35 En otra realización, un compuesto de la presente invención se usa en un procedimiento para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de una enfermedad que requiere una terapia de inhibición de la proteína de transferencia del éster de colesterol mediante la administración simultánea o secuencial con al menos un agente terapéutico adicional.

En aún otra realización, un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención se usan en un procedimiento para inhibir la producción de lipoproteínas remanentes.

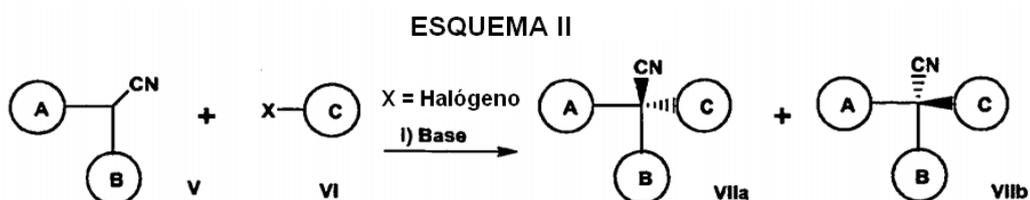
- 40 En aún otra realización más, un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención se usan en un procedimiento para aumentar el HDL colesterol en un mamífero.

Síntesis

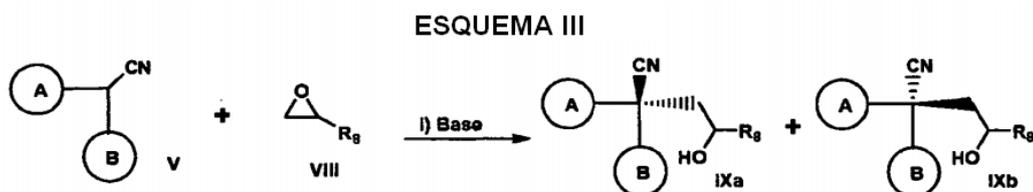
- 45 Generalmente, los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante procedimientos tales como los ilustrados en los siguientes Esquemas I a XIII. Los compuestos ejemplares de la presente invención se prepararon mediante los procedimientos ilustrados en los ejemplos expuestos a continuación. Se pueden seleccionar fácilmente los disolventes, temperaturas, presiones y otras condiciones de reacción por alguien habitualmente experto en la materia. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o se preparan fácilmente por alguien habitualmente experto en la materia. Se pueden emplear técnicas combinatorias en la preparación de los compuestos, por ejemplo, cuando los productos intermedios posean grupos adecuados para estas técnicas.



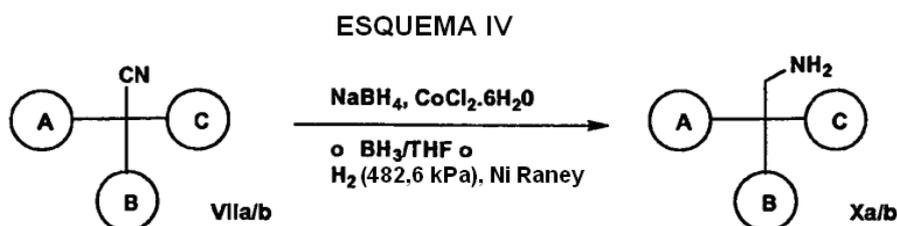
Como se ilustra en el Esquema I, un reactivo sustituido de Fórmula II, en la que la composición de A es como se describe en la Fórmula Ia y Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unidos al reactivo de Fórmula II sea un grupo nitrilo o un grupo halógeno, tal como bromo, se puede combinar con un reactivo de Fórmula III, en la que la composición de B es como se describe en la Fórmula Ia y Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unidos al reactivo de Fórmula III sea un grupo haluro, tal como bromo, o un grupo nitrilo, seguido del tratamiento con una base, tal como nBuLi, para obtener un producto intermedio de Fórmula IV. De forma alternativa, un reactivo sustituido de Fórmula II, en la que la composición de A es como se describe en la Fórmula Ia y Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unidos al reactivo de Fórmula II sea un grupo aldehído o un grupo halógeno, tal como bromo, se puede combinar con un reactivo de Fórmula III, en la que la composición de B es como se describe en la Fórmula Ia y Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unidos al reactivo de Fórmula III sea un grupo haluro, tal como bromo, o un grupo aldehído, seguido del tratamiento con una base, tal como nBuLi, seguido del tratamiento con un agente oxidante tal como, MnO₂ o Reactivo de Jones, para obtener un producto intermedio de Fórmula IV. De forma alternativa, un reactivo sustituido de Fórmula II, en la que la composición de A es como se describe en la Fórmula Ia y Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unidos al reactivo de Fórmula II sea un grupo éster de alquilo, tal como un éster de metilo o etilo o un grupo haluro, tal como bromo, se puede combinar con un reactivo de Fórmula III, en la que la composición de B es la que se describe en la Fórmula Ia y Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unidos al reactivo de Fórmula III sea un grupo haluro, tal como bromo, o un grupo éster de alquilo, tal como un éster de metilo o de etilo seguido del tratamiento con una base, tal como nBuLi, para obtener un producto intermedio de Fórmula IV. De forma alternativa, un reactivo sustituido de Fórmula II, en la que la composición de A es como se describe en la Fórmula Ia y Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unidos al reactivo de Fórmula II sea un grupo N-metoxi-N-metilacetamida o un grupo haluro, tal como bromo, se puede combinar con un reactivo de Fórmula III, en la que la composición de B es como se describe en la Fórmula Ia y Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes (X) unidos al reactivo de Fórmula III sea un grupo haluro, tal como bromo, o un grupo N-metoxi-N-metilacetamida seguido del tratamiento con una base, tal como nBuLi, para obtener un producto intermedio de Fórmula IV. Los productos intermedios de Fórmula IV, derivados como describe en el Esquema I o derivados de otra aproximación conocida por alguien experto en la materia, se pueden tratar con un reactivo, tal como isocianuro de tosilmtilo (TosMIC), en presencia de una base, tal como tercbutóxido potásico (KOtBu), en un sistema de mezcla de disolventes tal como, 1,2-dimetoxietano (DME) y alcohol terc-butílico (t-BuOH), para obtener un producto intermedio de Fórmula V. El producto intermedio de Fórmula V es un producto intermedio crítico en la ruta a los compuestos de Fórmula Ia y Ib.



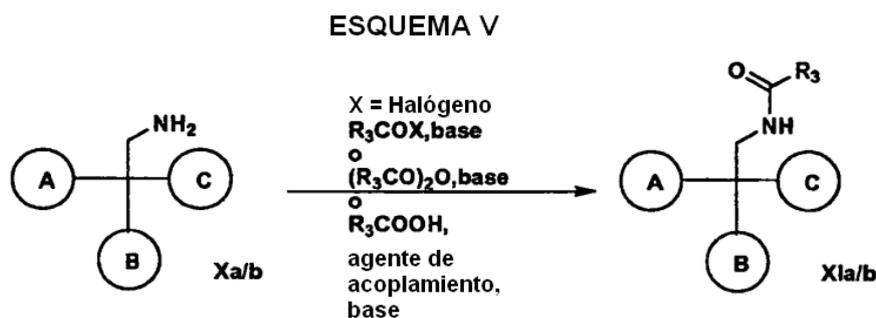
Como se ilustra en el Esquema II, un reactivo de Fórmula V, se puede combinar con un reactivo de Fórmula VI, en la que la composición de C encontrada en el reactivo de Fórmula VI es como se describe en la Fórmula Ia y Ib, con el requisito de que al menos uno de los sustituyentes unidos al reactivo de Fórmula VI sea un grupo haluro, tal como bromo, seguido del tratamiento con una base, tal como nBuLi, para obtener un producto intermedio de Fórmula VIIa y VIIb. Un producto intermedio de Fórmula VII es un producto intermedio crítico en la ruta a los compuestos de Fórmula Ia y Ib. La formación de un producto intermedio de Fórmula VIIa o VIIb a partir del producto intermedio de Fórmula V, como se ha descrito anteriormente, también se puede realizar en presencia de un catalizador quiral tal como, pero no limitado a, cloruro de N-bencilcinconinio o cloruro de N-bencilcinconidinio, para enriquecer la formación del producto intermedio de Fórmula VIIa sobre el producto intermedio de Fórmula VIIb o para enriquecer la formación del producto intermedio de Fórmula VIIb sobre el producto intermedio de Fórmula VIIa según se necesite para fabricar los compuestos de Fórmula Ia y Ib.



- 5 Como se ilustra en el Esquema III, un reactivo de Fórmula V, se puede combinar con un reactivo oxirano de Fórmula VIII, (CH₂OCHR₉), en la que la composición del reactivo de Fórmula VIII proporciona la funcionalidad que recae en la composición de C como se describe para la Fórmula Ia y Ib, seguido del tratamiento con una base, tal como nBuLi, para obtener un producto intermedio de Fórmula IXa y IXb. Un producto intermedio de Fórmula IXa y IXb, que está contenido en un producto intermedio de Fórmula VIIa y VIIb, es un producto intermedio crítico en la ruta a los compuestos de Fórmula Ia y Ib.

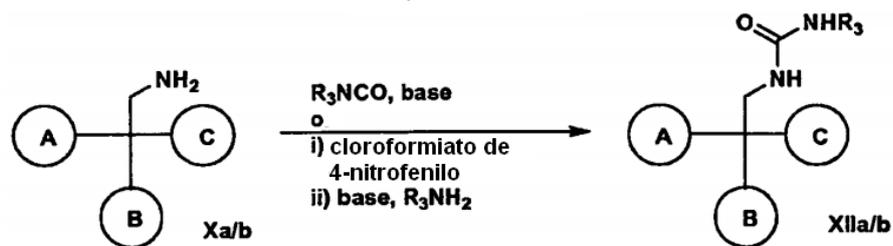


- 10 Como se ilustra en el Esquema IV, el producto intermedio de Fórmula VIIa/b, o el producto intermedio de Fórmula IXa/b que está contenido en el producto intermedio de Fórmula VIIa/b, se puede tratar con una diversidad de condiciones de reducción conocidas por alguien experto en la materia, tales como, pero sin limitarse a, borohidruro sódico y cloruro de cobalto (II) hexahidrato, o complejo tetrahidrofurano borano o gas hidrógeno sobre un catalizador de níquel Raney, para obtener un producto intermedio avanzado de Fórmula Xa/b. Un producto intermedio avanzado de Fórmula Xa/b es un producto intermedio crítico en la ruta a los compuestos de Fórmula Ia y Ib.



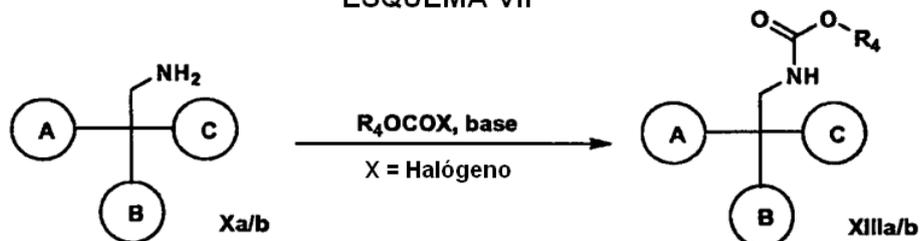
- 15 Como se ilustra en el Esquema V, un producto intermedio avanzado de Fórmula Xa/b se puede tratar con un agente de acilación, tal como un haluro de ácido de Fórmula R₃COX, en la que X es un haluro, o un anhídrido de Fórmula (R₃CO)₂O, con o sin la presencia de una base, tal como trietilamina, piridina o N-etil-N-isopropilpropan-2-amina, para generar un derivado de amida de Fórmula XIa/b, en la que R₃ deriva del reactivo agente de acilación mencionado anteriormente y es como se describe para la Fórmula Ia y Ib. De forma alternativa, se puede utilizar un carboxilato intermedio de Fórmula R₃COOH, en la que R₃ es como se describe para la Fórmula Ia y Ib, junto con un agente de acoplamiento, tal como EDCI, DCC u otros agentes conocidos por los expertos en la materia para facilitar la formación del enlace amida, junto con una base, tal como trietilamina, piridina o N-etil-N-isopropilpropan-2-amina, para generar un derivado de amida de Fórmula XIa/b, que es un compuesto de Fórmula Ia y Ib, en la que R₃ es como se describe para la Fórmula Ia y Ib.
- 20
- 25

ESQUEMA VI



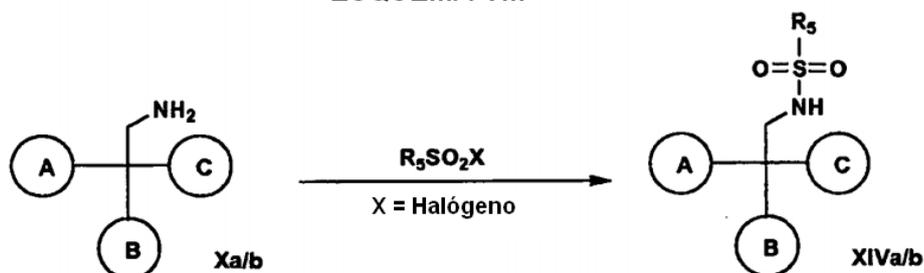
Como se ilustra en el Esquema VI, un producto intermedio avanzado de Fórmula Xa/b se puede tratar con un isocianato de Fórmula R_3NCO , con o sin la presencia de una base, tal como trietilamina, piridina o N-etil-N-isopropilpropan-2-amina, para generar un derivado de urea de Fórmula XIIa/b, en la que R_3 deriva del reactivo isocianato mencionado anteriormente y es como se describe para la Fórmula Ia y Ib. De forma alternativa, se puede hacer reaccionar un producto intermedio avanzado de Fórmula Xa/b con un agente tal como cloroformiato de 4-nitrofenilo o cloroformiato de prop-1-en-2-ilo, para crear un reactivo carbamato intermedio que se puede hacer reaccionar con un producto intermedio amina o sal de amina de Fórmula R_3NH_2 , con o sin la presencia de una base, tal como trietilamina, piridina o N-etil-N-isopropilpropan-2-amina, para generar un derivado de urea de Fórmula XIIa/b, que es un compuesto de Fórmula Ia y Ib, en la que R_3 es como se describe para la Fórmula Ia y Ib.

ESQUEMA VII



Como se ilustra en el Esquema VII, un producto intermedio avanzado de Fórmula Xa/b se puede tratar con un cloroformiato de Fórmula R_4OCOCI , en presencia de una base, tal como carbonato potásico, para generar un derivado de carbamato de Fórmula XIIIa/b, que es un compuesto de Fórmula Ia y Ib, en la que R_4 deriva de los reactivos cloroformiato mencionados anteriormente y es como se describe para la Fórmula Ia y Ib.

ESQUEMA VIII



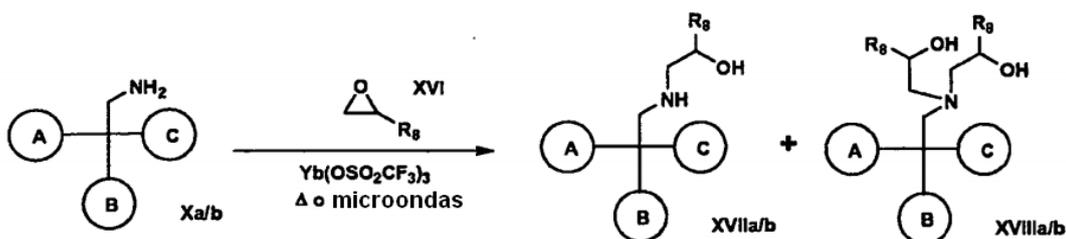
Como se ilustra en el Esquema VIII, un producto intermedio avanzado de Fórmula Xa/b se puede tratar con un cloruro de sulfonilo de Fórmula R_5SO_2Cl , en presencia de una base, tal como trietilamina, piridina o N-etil-N-isopropilpropan-2-amina, para generar un derivado de sulfonamida de Fórmula XIVa/b, que es un compuesto de Fórmula Ia y Ib, en la que R_5 deriva de los reactivos cloruro de sulfonilo mencionados anteriormente y es como se describe para la Fórmula Ia y Ib.

ESQUEMA IX



5 Como se ilustra en el Esquema IX, un producto intermedio avanzado de Fórmula Xa/b se puede tratar con un aldehído de Fórmula R_8CHO , con o sin una cantidad catalítica de un ácido, tal como ácido acético, seguido del tratamiento con un agente de reducción, tal como triacetoxiborohidruro sódico, para generar un derivado de alquilamina de Fórmula XVa/b, que es un compuesto de Fórmula Ia y Ib, en la que R_8 deriva de los reactivos aldehído mencionados anteriormente y es como se describe para la Fórmula Ia y Ib.

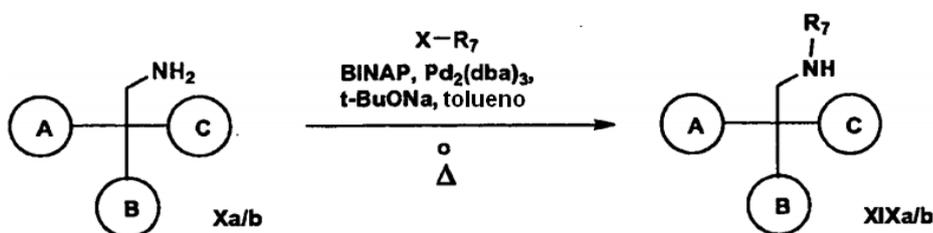
ESQUEMA X



10 Como se ilustra en el Esquema X, un producto intermedio avanzado de Fórmula Xa/b se puede tratar con un reactivo oxirano de Fórmula XVI, $(\text{CH}_2\text{OCHR}_8)$, en presencia de un catalizador, tal como trifluorometilsulfonato de iterbio ($\text{Yb(OSO}_2\text{CF}_3)_3$), con calentamiento estándar o mediante irradiación en un microondas, para generar los derivados de mono o dialquilhidroxi amina de Fórmula XVIIa/b y XVIIIa/b, que son compuestos de Fórmula Ia y Ib, en la que R_8 deriva de los reactivos oxirano mencionados anteriormente y es como se describe para la Fórmula Ia y Ib. La composición de la relación de los compuestos de Fórmula XVIIa/b y XVIIIa/b se puede alterar según se desee por alguien experto en la materia mediante la modificación de varias condiciones de reacción, tales como, pero sin limitarse a, la cantidad de reactivo de oxirano utilizada, el disolvente empleado, la temperatura utilizada o el tiempo de reacción.

15

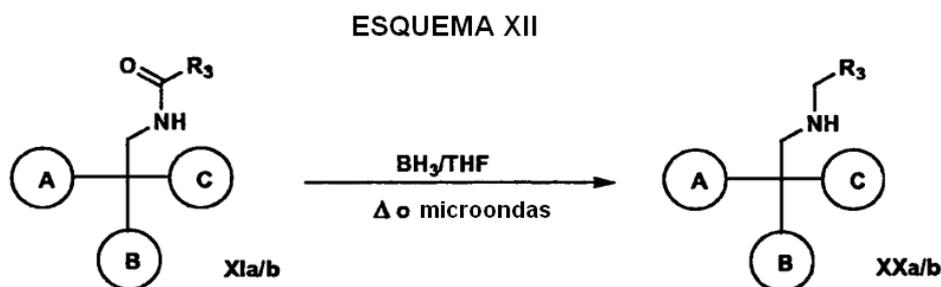
ESQUEMA XI



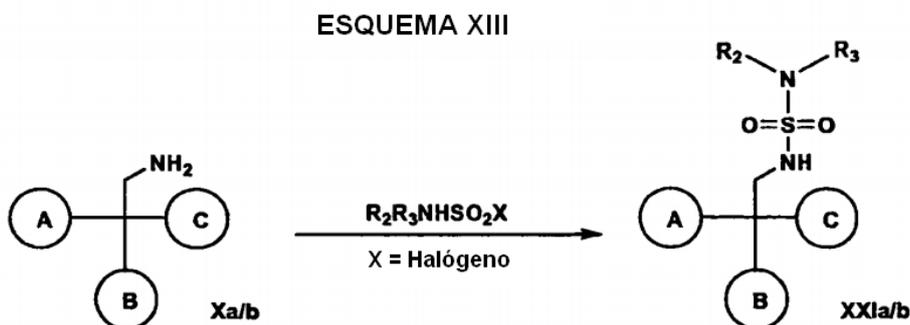
20 Como se ilustra en el Esquema XI, un producto intermedio avanzado de Fórmula Xa/b se puede tratar con un reactivo de haluro de arilo, haluro heterocíclico o haluro de heteroarilo, de Fórmula $\text{R}_7\text{-X}$, en la que X es un haluro, tal como bromo o yodo, y R_7 es como se define para Fórmula Ia y Ib, en presencia de una diversidad de agentes de acoplamiento conocidos por alguien experto en la materia, tales como, pero sin limitarse a, 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftil (BINAP) combinado con tris-(dibencilidenacetona) dipaladio (0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), junto con una base, tal como terc-butóxido sódico (t-BuONa), en un disolvente tal como tolueno, para producir un derivado de alquilamina de Fórmula XIXa/b, que es un compuesto de Fórmula Ia y Ib, en la que R_7 deriva del reactivo haluro de arilo, haluro heterocíclico o haluro de heteroarilo mencionado anteriormente de Fórmula $\text{R}_7\text{-X}$ y se define como se describe para la Fórmula Ia y Ib. De forma alternativa, un producto intermedio avanzado de Fórmula Xa/b se puede tratar con un reactivo de haluro de cicloalquilo o haluro heterocíclico, de Fórmula $\text{R}_7\text{-X}$, en la que X es un haluro, tal como bromo o yodo, y R_7 es como se define para la Fórmula Ia y Ib, con calentamiento, para producir un derivado de alquilamina de Fórmula XIXa/b, que es un compuesto de Fórmula Ia y Ib, en la que R_7 deriva del reactivo haluro de cicloalquilo o

25

haluro heterocíclico mencionado anteriormente de Fórmula R₇-X y es como se describe para la Fórmula Ia y Ib.



5 Como se ilustra en el Esquema XII, un derivado de amida de Fórmula Xla/b, que es un compuesto de Fórmula Ia y Ib, en la que R₃ es como se describe para la Fórmula I, se puede tratar con un agente de reducción, tal como complejo tetrahidrofurano borano, con calentamiento estándar o irradiación de microondas, para producir un compuesto de alquilamina de Fórmula XXa/b, que es un compuesto de Fórmula Ia y Ib, en la que R₃ es como se describe para la Fórmula Ia y Ib.



10 Como se ilustra en el Esquema XIII, un producto intermedio avanzado de Fórmula Xa/b se puede tratar con un cloruro de sulfonilo de Fórmula R₂R₃NHSO₂Cl, en presencia de una base, tal como trietilamina, piridina o N-etil-N-isopropilpropan-2-amina, para generar un derivado de sulfonamida de Fórmula XXIa/b, que es un compuesto de Fórmula Ia y Ib, en la que R₂ y R₃ derivan de los reactivos cloruro de sulfamoilo mencionados anteriormente y es como se describen para la Fórmula Ia y Ib.

15 Los esquemas incluidos proporcionan una visión general de varios procedimientos generales para la síntesis de los compuestos de Fórmula Ia y Ib. Se pueden preparar fácilmente compuestos adicionales de Fórmula Ia y Ib por alguien habitualmente experto en la materia mediante modificaciones adicionales de los grupos funcionales en las posiciones A, B, C, R₁ o R₁₄ de los compuestos de Fórmula Ia y Ib realizados mediante los procedimientos ilustrados en los esquemas incluidos.

Los siguientes ejemplos ilustran de forma adicional la presente invención.

20 Se usan las siguientes abreviaturas en el presente documento:

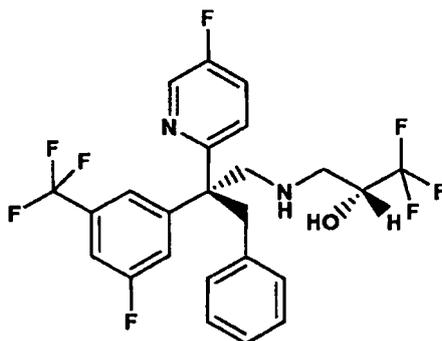
- ee = exceso enantiomérico
- DMF = dimetilformamida
- EtOAc = acetato de etilo
- LDA = diisopropilamiduro de litio
- 25 DIEA = N,N-diisopropiletilamina
- Me = metilo
- TR = tiempo de retención
- TFA = ácido trifluoroacético
- THF = tetrahidrofurano
- 30 TLC = cromatografía en capa fina
- TMS = trimetilsililo
- t-Bu = terc-butilo
- Mel = yoduro de metilo
- (BOC)₂O = dicarbonato de diterc-butilo
- 35 TEA = trietilamina

	n-BuLi = n-butil litio
	ta = temperatura ambiente
	LC = cromatografía líquida
	Ph = fenilo
5	EtOH = etanol
	DCE = dicloroetano
	DMSO = dimetilsulfóxido
	MS = tamices moleculares
10	MS(ES) = Espectrometría de Masas por Electro-Pulverización
	sat. = saturado
	AcOH = ácido acético
	MeOH = metanol
	Et ₂ O = éter dietílico
	Ac = acetilo
15	h = horas
	Et = etilo
	EDCI = hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, dicarbonil diimida soluble en agua
	HOAT = 1-hidroxi-7-azabenzotriazol
	HOBT = 1-hidroxi-benzotriazol
20	TBAF = fluoruro de tetrabutilamonio
	DMA = dimetilacetamida
	DME = 1,2-dimetoxietano
	HRMS = espectrometría de masas de alta resolución
	TBME = MTBE = metil terc-butil éter (es decir, 2-metoxi-2-metil-propano)
25	PyBroP = hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio
	DEA = dietilamina
	IPA = isopropilamina
	TMSC1 = cloruro de trimetilsililo
	MS = espectro de masas
30	RMN = resonancia magnética nuclear
	TMSI = yoduro de trimetilsililo
	PPA = ácido polifosfórico
	LDA = diisopropilamiduro de litio
	UV = ultravioleta
35	DCM = diclorometano
	DMAC = N,N-dimetilacetamida
	DAST = trifluoruro de dietilaminoazufre
	HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento
	TosMIC = isocianuro de tosilmetilo
40	BINAP = 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
	Pd ₂ (dba) ₃ = tris-(dibencilidenacetona) dipaladio (0)
	Ar = argón
	AcCN = acetonitrilo
45	t-BuOK = terc-butóxido potásico
	t-BuOH = alcohol terc-butílico
	BnBr = bromuro de bencilo
	t-BuONa = terc-butóxido sódico
	TBAB = bromuro de tetrabutilamonio

50 Los Ejemplos 1 a 134 se prepararon de la manera descrita en los Procedimientos 1 a 36. La estructura, el nombre del compuesto, el tiempo de retención, la masa molecular, y los procedimientos empleados, se exponen en la Tabla 1 a la Tabla 8. La configuración absoluta de los ejemplos quirales ejemplificados se asignó mediante cristalografía de rayos X de las correspondientes las sales del ácido (1R)-(-)-10-canforsulfónico de las aminas intermedias enantioméricamente puras. Las aminas intermedias enantioméricamente puras se obtuvieron mediante separación de mezclas racémicas utilizando la cromatografía quiral preparativa de fase normal.

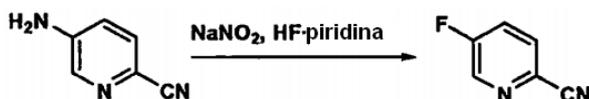
55 Las técnicas de cromatografía utilizadas para determinar los tiempos de retención de los compuestos de la Tabla 1 a 8 son las siguientes: (1) **LCMS** = columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 50 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 4 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 4 ml/min, monitorización a 220 nm; (2) **LCMS** = columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 30 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 2 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 5 ml/min, monitorización a 220 nm; (3) **LCMS** = columna C18 Waters Sunfire, 4,6 X 50 mm X 5µm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 4 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 4 ml/min, monitorización a 220 nm; (4) **LC** = columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 4 minutos conteniendo ácido fosfórico al 0,2%, 4 ml/min, monitorización a 220 nm. Las masas moleculares de los compuestos listados en Tablas 1 a 8 se determinaron mediante MS (ES) con la fórmula m/z.

Ejemplo 1



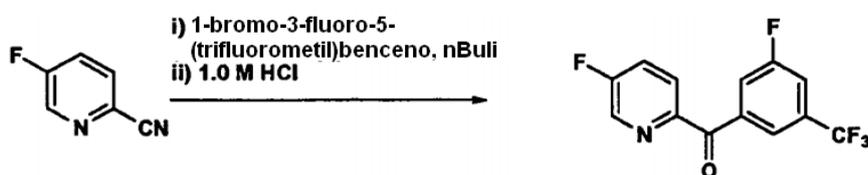
(R)-1,1,1-trifluoro-3-((S)-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-(5-fluoropiridin-2-il)-3-fenilpropilamino)propan-2-ol

5 Procedimiento 1



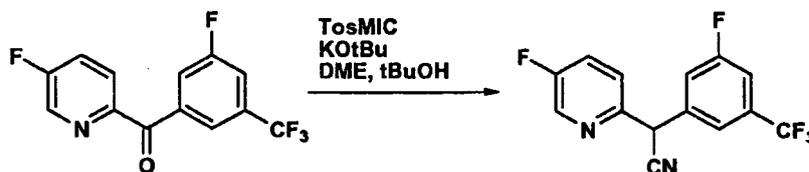
A un matraz redondo de 100 ml cargado con 5-aminopicolinonitrilo (285 mg, 2,44 mmol) a 0 °C se añadió hidruro de piridina (5 ml) en una atmósfera de N₂. Se formó una solución de color marrón claro. Se añadió NaNO₂ (250 mg, 3,62 mmol) en cuatro alcuotas con agitación. La solución se volvió de color verde y se liberó un gas de color marrón. Después de 20 min a 0 °C, se permitió que la solución alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos más. Se acopló un condensador de reflujo y la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 20 minutos y a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente. La suspensión de color naranja se inactivó mediante la adición de hielo picado y se extrajo la fase acuosa con DCM (3x10 ml). Las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se decantaron y se concentraron a presión reducida para producir 5-fluoropicolinonitrilo (152 mg, rendimiento del 52%) en forma de un polvo de color naranja claro. LCMS: TR = 0,63 min [M+H]⁺ 122,9 (2 min columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 30 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 2 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 5 ml/min, monitorización a 220 nm); HPLC: TR = 0,99 min (columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 50 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 4 minutos conteniendo PPA al 0,2%; 4 ml/min, monitorización a 220 nm, Pureza del 96%); RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) ppm 8,52 (d, J = 2,64 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 4,4 y J = 8,36 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H).

Procedimiento 2



Una solución de 1-bromo-3-fluoro-5-(trifluorometil)benzene (0,200 g, 0,826 mmol) en éter (2 ml) se agitó a -78 °C en atmósfera de Ar en un matraz de fondo redondo secado al horno. A esta solución, se añadió gota a gota n-BuLi (2,0 M en ciclohexano, 0,41 ml, 0,82 mmol, 1,0 equiv.). La solución resultante se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió 5-fluoropicolinonitrilo (0,101 g, 0,828 mmol, 1,0 equiv.), preparado como se describe en el Procedimiento 1, en forma de un sólido mediante un embudo de adición. Se agitó la solución de color rojo resultante a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con HCl (10 ml, 1,0 M) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se decantaron y el volumen se redujo a 5 ml a presión reducida. El aceite resultante se cargó directamente en un cartucho de gel de sílice ISCO (40 g). Un gradiente de elución del 0 - 70% de EtOAc en hexano durante 20 min produjo (3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)(5-fluoropiridin-2-il)metanona en forma de un aceite de color marrón claro con un tiempo de retención de 7 min (0,117 g, rendimiento del 49%). LCMS: TR = 1,91 min [M+H]⁺ 288,2 (2 min columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 30 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 2 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 5 ml/min, monitorización a 220 nm); HPLC: TR = 3,69 min (columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 50 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 4 minutos conteniendo PPA al 0,2%; 4 ml/min, monitorización a 220 nm, pureza del 97%); RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) ppm 8,50 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J = 4,0 y J = 8,0 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,57 (ddd, J = 3,08, J = 2,4 y J =

8,0 Hz).

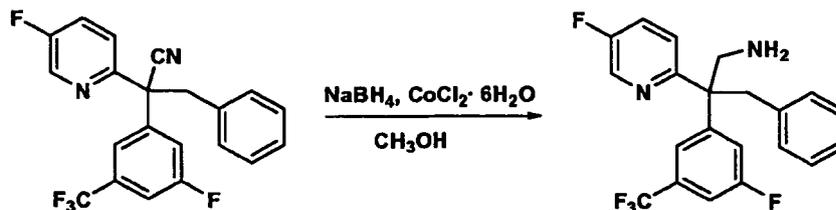
Procedimiento 3

5 A una solución de (3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)(5-fluoropiridin-2-il)metanona (2,43 g, 8,5 mmol), preparada como se describe en el Procedimiento 2, en DME (60 ml), se añadió TosMIC (2,23 g, 11,4 mmol). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo. Se añadió a través de un embudo en una corriente lenta una solución de terc-butóxido potásico (terc-butóxido potásico 1,0 M en terc-butanol, 22,8 mmol) en terc-butanol/DME (22 ml de t-BuOH, 20 ml de DME). Después de que se completara la adición, el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a ta
 10 durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (aprox. 50 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml) y las porciones orgánicas combinadas se lavaron con NaCl sat., se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un aceite de color amarillo. El aceite de color amarillo se disolvió en CH₂Cl₂ y se cargó directamente en un cartucho de gel de sílice ISCO (120 g) con una elución a 40 ml/min y gradiente de 0 al 15% de EtOAc en hexano durante 30 min (TR = 23-29 min). Se aisló 2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-(5-fluoropiridin-2-il)acetonitrilo (1,8 g, rendimiento del 72%) en forma de un aceite de color
 15 amarillo. LCMS: TR = 1,73 min [M+H]⁺ 298,99 (2 min columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 30 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 2 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 5 ml/min, monitorización a 220 nm); HPLC: TR = 3,98 min (columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 50 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 4 minutos conteniendo PPA al 0,2%; 4 ml/min, monitorización a 220 nm); RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) ppm 5,35 (s, 1 H), 7,31 (d, J = 7,91 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 8,79 Hz, 1 H), 7,46 - 7,47 (m, 2H), 7,50 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H).

Procedimiento 4

25 A una solución de LDA (2,0 M en THF, 3,7 ml) en THF (20 ml) a -78 °C en atmósfera de argón se añadió gota a gota una solución de 2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-(5-fluoropiridin-2-il)acetonitrilo (1,7 g, 5,7 mmol), preparada como se describe en el Procedimiento 3, en THF (4 ml). La solución resultante se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió bromuro de bencilo (0,88 ml, 7,4 mmol) a la mezcla de reacción y se permitió que se templara a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se concentró a presión reducida y se diluyó con EtOAc (aproximadamente 100 ml). La solución resultante se lavó con agua (30 ml) y NaCl sat. (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para producir un aceite de color amarillo. El
 30 aceite de color amarillo se disolvió en CH₂Cl₂ y se cargó directamente en un cartucho de gel de sílice ISCO (40 g) con elución al 35 ml/min y gradiente de 0 al 30% de EtOAc en hexano durante 35 min (TR = 27-32 min). Se aisló 2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-(5-fluoropiridin-2-il)-3-fenilpropanonitrilo (1,6 g, rendimiento del 72%) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS: TR = 2,17 min [M+H]⁺ 389,0 (2 min columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 30 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 2 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 5 ml/min, monitorización a 220 nm); HPLC: TR = 4,24 min (columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 50 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 4 minutos conteniendo PPA al 0,2%; 4 ml/min, monitorización a 220 nm); RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) ppm 3,59 (d, J = 13,18 Hz, 1 H), 3,90 (d, J = 13,62 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 6,59 Hz, 2 H), 7,09 - 7,15 (m, 3 H), 7,20 (d, J = 7,91 Hz, 1 H), 7,32 (td, J = 8,35, 3,08 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 9,23 Hz, 1 H), 7,45 - 7,48 (m, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 8,50 (d, J = 2,64 Hz, 1 H).

Procedimiento 5

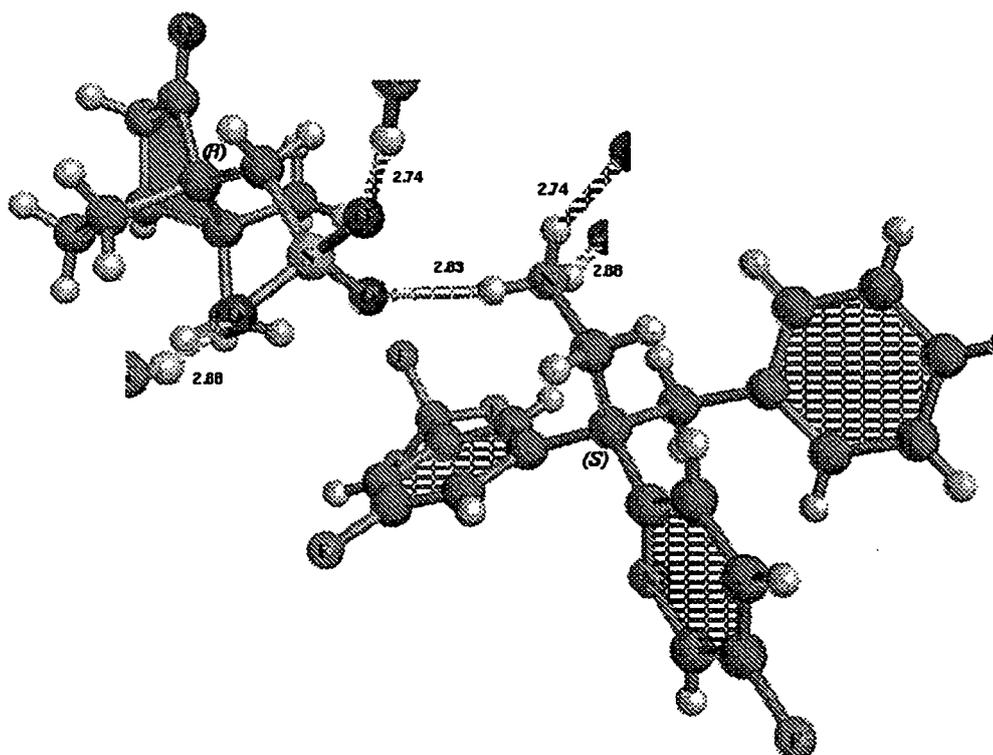


A una solución de 2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-(5-fluoropiridin-2-il)-3-fenilpropanonitrilo (1,6 g, 4,12 mmol), preparada como se describe en el Procedimiento 4, en CH₃OH (40 ml) se añadió CoCl₂·6H₂O (1,07 g, 8,25 mmol). La solución resultante se volvió de color morado. A continuación se añadió NaBH₄ (1,57 g, 41,2 mmol) en varias adiciones durante 10 min. La solución resultante de color negro se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se inactivó con HCl 6 N (4 ml), y se diluyó con cloruro de amonio sat. (40 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 50 ml). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con NaHCO₃ sat. (50 ml) y NaCl sat. (50 ml), después se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un aceite de color amarillo. El aceite de color amarillo se disolvió en CH₂Cl₂ y se cargó directamente en un cartucho de gel de sílice ISCO (40 g) con elución a 35 ml/min y gradiente de 0 al 5% de CH₃OH en CH₂Cl₂ durante 22 min (TR = 17-19 min). Se aisló 2-(3-fluoro-5-(trifluorometil) fenil)-2-(5-fluoropiridin-2-il)-3-fenilpropan-1-amina (1,0 g, rendimiento del 60%) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS: TR = 1,68 min [M+H]⁺ 393,04 (2 min columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 30 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 2 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 5 ml/min, monitorización a 220 nm); HPLC: TR = 3,31 min (columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 50 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 4 minutos conteniendo PPA al 0,2%; 4 ml/min, monitorización a 220 nm); RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) ppm 3,29 - 3,37 (m, 2 H), 3,59 (t, J = 13,2 Hz, 2 H), 6,62 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 6,97 (d, J = 10,1 Hz, 1 H), 7,06 - 7,14 (m, 5 H), 7,20 (d, J = 8,35 Hz, 1 H), 7,34 (td, J = 8,57, 3,08 Hz, 1 H), 8,45 (d, J = 3,08 Hz, 1 H). El racemato (1,0 g) se disolvió en CH₃OH y se resolvió mediante HPLC preparativa quiral (columna de 20 μ Chiralpak AD, 5 X 50 cm elución isocrática con 100% de EtOH/CH₃OH(50/50)/0,1% de DEA, 50 ml/min, monitorización a 254 nm). El Enantiómero 1 (470 mg) se aisló en forma de un aceite de color amarillo: HPLC quiral analítica (columna de 10 μ Diacel Chiralpak AD, 4,6 X 250 mm elución isocrática con 100% de EtOH/CH₃OH(50/50)/0,1% de DEA, 1 ml/min, monitorización a 254 nm), TR = 3,70 min. El Enantiómero 2 (470 mg) se aisló en forma de un aceite de color amarillo: HPLC quiral analítica (columna de 10 μ Diacel Chiralpak AD, 4,6 X 250 mm elución isocrática con 100% de EtOH/CH₃OH(50/50)/0,1% de DEA, 1 ml/min, monitorización a 254 nm), TR = 4,05 min.

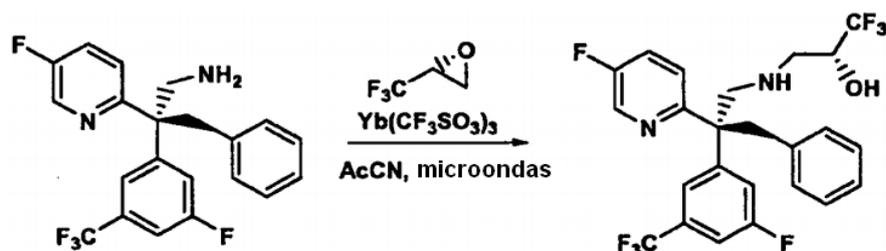
La sal del ácido (1R)-(-)-10-canforsulfónico de la 2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-(5-fluoropiridin-2-il)-3-fenilpropan-1-amina (Enantiómero 1) se cristalizó en etanol absoluto y se determinó su estructura cristalina mediante estudios de difracción de rayos X de rayo sencillo. La estereoquímica absoluta del centro cuaternario del Enantiómero 1 resultó ser de configuración S, y la estereoquímica absoluta del centro cuaternario del Enantiómero 2 se asignó a la configuración R.

ES 2 382 009 T3

T	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	V(Å ³)	Z'	Vm	sg	dcalc	pf(°C)	R	Flack
-50	14,7285(3)	7,1445(1)	14,7969(3)	90	111,599(1)	90	1447,71(5)	1	724	P2 ₁	1,433	185-240	,04	0,00(2)



Procedimiento 6

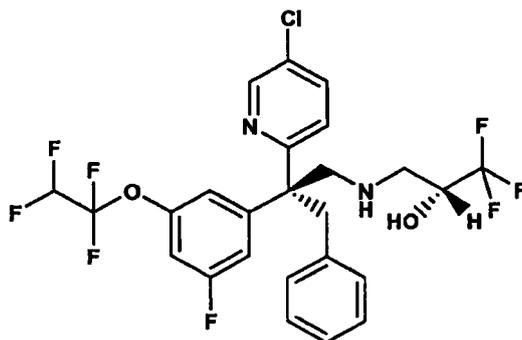


5 Se preparó (R)-2-(trifluorometil)oxirano como se describe en Ramachandran, P.V. et al., J. Org. Chem., 7:1307 (1995). y el % de ee se determinó como se describe en Schaus, S.E. et al., J. Am. Chem. Soc., 1:41-46 (2002).

10 Se disolvió (S)-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-(5-fluoropiridin-2-il)-3-fenilpropan-1-amina (40 mg, 0,1 mmol), preparada como se describe en el Procedimiento 5, en acetonitrilo anhidro (0,5 ml) en un vial para microondas. Se añadió (R)-2-(trifluorometil)oxirano (0,1 g, 0,9 mmol) a la solución, seguido de $\text{Yb}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$ (0,04 g, 0,06 mmol). La mezcla de reacción se cerró herméticamente en el vial y se calentó a 130 °C durante 20 min con irradiación microondas. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna de 5 μ YMC Sunfire, 30 X 100 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 10 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 40 ml/min, monitorización a 220 nm) para proporcionar el Ejemplo 1 en forma de un aceite incoloro (25 mg, rendimiento del 48%). LCMS: TR = 1,65 min [M+H] 505,03 (2 min columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 30 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 2 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 5 ml/min, monitorización a 220 nm); HPLC: TR = 3,3 min (columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 50 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 4 minutos conteniendo PPA al 0,2%; 4 ml/min, monitorización a 220 nm); RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) ppm 3,00 (t, J = 11,21 Hz, 1 H), 3,28 (dd, J = 11,86, 3,08 Hz, 1 H), 3,50 - 3,58 (m, 3 H), 3,71 - 3,77 (m, 1 H), 4,37 (d, J = 6,15 Hz, 1 H), 6,71 (d, J = 7,03 Hz, 2 H), 6,85 (d, J = 9,67 Hz, 1 H), 7,16 - 7,21 (m, 3 H), 7,22 - 7,29 (m, 4 H), 7,53 (dd, J = 8,79, 3,95 Hz, 1 H), 7,65 - 7,70 (m, 1 H), 8,40 (d, J = 3,08 Hz, 1 H).

20

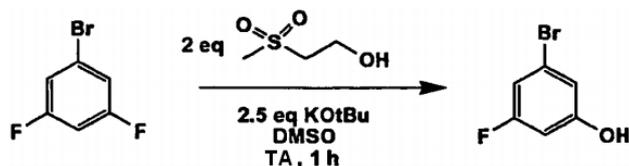
Ejemplo 2



(R)-3-((R)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-3-fenilpropilamino)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

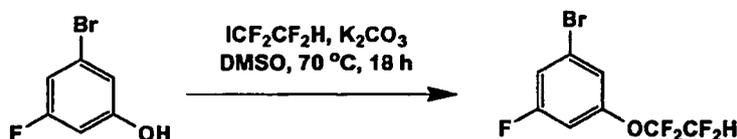
5 Procedimiento 7

Etapa 1



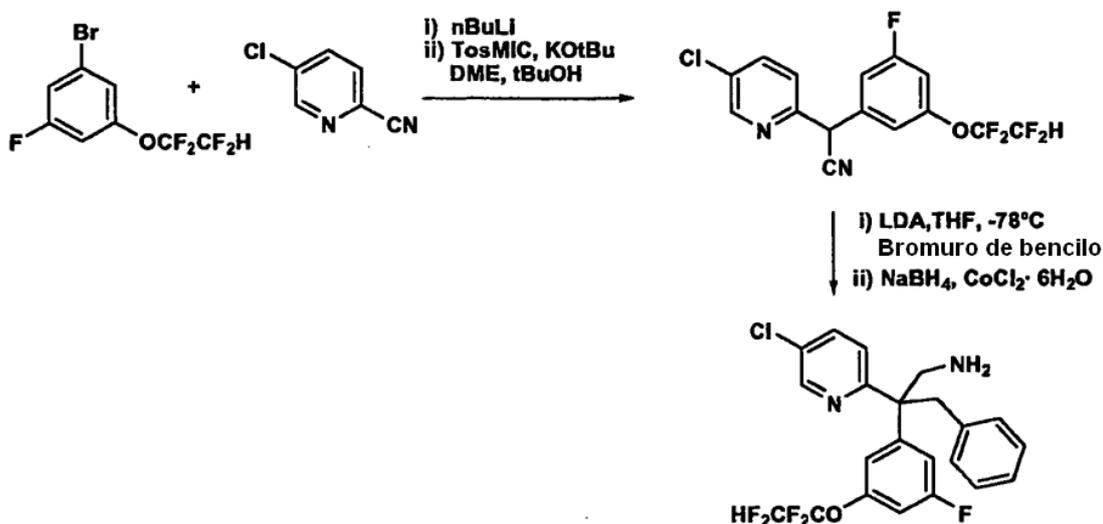
Una solución de 1-bromo-3,5-difluorobenceno (20,0 g, 104 mmol) se enfrió en un baño de agua con hielo y se añadió 2-(metil-sulfonil)etanol (26,0 g, 207 mmol) en DMSO (100 ml). Se añadió KOtBu (29,0 g, 260 mmol) a la mezcla de reacción en varias adiciones. La mezcla de reacción se volvió de color negro. Después de que se completó la adición, se retiró el baño de agua con hielo y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. A continuación de este periodo, la solución se ajustó a pH 1 mediante la adición de HCl 1 N, y la mezcla de reacción se extrajo con éter (3 x 200 ml). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con NaOH acuosa 1 N (2 x 200 ml). Las fases de NaOH combinadas se acidificaron a pH 1 y se extrajeron con éter (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El volumen del disolvente del filtrado se concentró a presión reducida, pero se tuvo cuidado de no concentrar hasta sequedad completa debido a la volatilidad del 3-bromo-5-fluorofenol. La mezcla se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) ppm 6,81 (dt, J = 8,35 Hz y 1,98 Hz, 1 H), 6,78 (m, 1 H), 6,50 (dt, J = 9,67 Hz y 2,20 Hz, 1 H).

Etapa 2



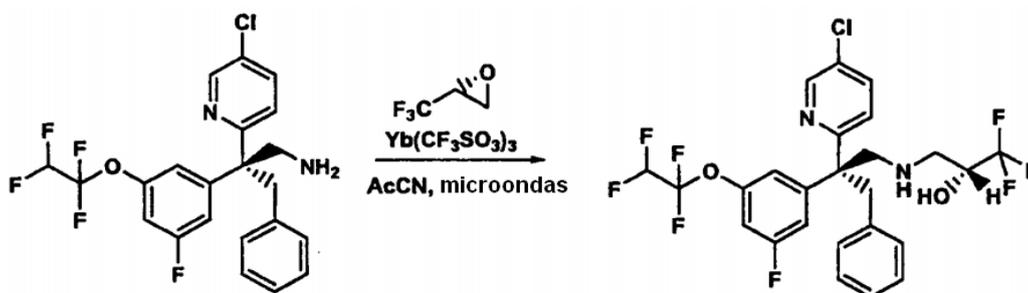
A una solución de 3-bromo-5-fluorofenol (104 mmol en bruto), preparada como se describe en la Etapa 1, Procedimiento 7, y yodo-1,1,2,2,-tetrafluoroetano (28,4 g, 125 mmol) en DMSO (80 ml) se añadió K₂CO₃ (57,0 g, 420 mmol). La mezcla de reacción se cerró herméticamente en un matraz de fondo redondo de vidrio de presión de paredes gruesas y se calentó a 70 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con éter (3 x 200 ml). Las fases de éter combinadas se lavaron con NaOH 1 N (2 x 200 ml), agua (2 x 200 ml) y NaCl sat. (200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un residuo. El residuo se disolvió en éter (150 ml) y se filtró a través de un lecho de alúmina básica activada. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 1-bromo-3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benceno en forma de un aceite de color amarillo claro (27,2 g, 88% para dos etapas) que se usó sin purificación adicional. LCMS: TR = 1,91 min, [M+H] Pico No Ionizable (2 min columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 30 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 2 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 5 ml/min, monitorización a 220 nm); HPLC: TR = 3,76 min (columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 50 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 4 minutos conteniendo PPA al 0,2%; 4 ml/min, monitorización a 220 nm, Pureza del 100%); RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) ppm 7,19 (m, 2 H), 6,92 (d, J = 8,35 Hz, 1 H), 5,88 (tt; J = 52,95 Hz y J = 2,64 Hz, 1 H).

Etapa 3



Siguiendo los Procedimientos 2, 3, 4 y 5, se preparó 2-(5-cloropiridin-2-il)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-3-fenilpropan-1-amina (550 mg, rendimiento del 22% para 4 etapas). LCMS: TR = 1,74 min [M+H] 457,04 (2 min columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 30 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 2 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 5 ml/min, monitorización a 220 nm); HPLC: TR = 3,47 min (columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 50 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 4 minutos conteniendo PPA al 0,2%; 4 ml/min, monitorización a 220 nm); RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) ppm 3,24 - 3,34 (m, 2 H), 3,46 - 3,54 (m, 1 H), 3,56 - 3,63 (m, 1 H), 4,12 (c, J = 7,03 Hz, 2 H), 5,86 (tt, J = 52,95 Hz y J = 2,64 Hz, 1 H), 6,65 (d, J = 6,59 Hz, 2 H), 6,71 (s, 1 H), 6,74 (d, J = 9,67 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 8,79 Hz, 1 H), 7,01 - 7,15 (m, 4 H), 7,56 - 7,62 (m, 1 H), 8,54 (d, J = 2,20 Hz, 1 H). El racemato (550 mg) se disolvió en CH₃OH y se resolvió mediante HPLC preparativa quiral (columna de 20 μ Chiralpak AD, 5 X 50 cm elución isocrática con 100% de EtOH/CH₃OH(50/50)/0,1% de DEA, 50 ml/min, monitorización a 254 nm). El Enantiómero 1 (160 mg) se aisló en forma de un aceite de color amarillo: HPLC quiral analítica (columna de 10 μ Diacel Chiralpak AD, 4,6 X 250 mm elución isocrática con 100% de EtOH/CH₃OH (50/50)/0,1% de DEA, 1 ml/min, monitorización a 254 nm), TR = 3,89 min. El Enantiómero 2 (160 mg) se aisló en forma de un aceite de color amarillo: HPLC quiral analítica (columna de 10 μ Diacel ChiralpakAD, 4,6 X 250 mm elución isocrática con 100% de EtOH/CH₃OH(50/50)/0,1% de DEA, 1 ml/min, monitorización a 254 nm), TR = 4,33 min. De forma análoga al Procedimiento 5, el primer enantiómero eluido (Enantiómero 1) se asignó a la configuración S y el segundo enantiómero eluido (Enantiómero 2) se asignó a la configuración R.

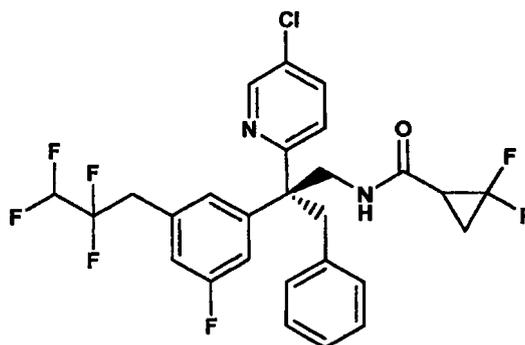
Etapa 4



Siguiendo el Procedimiento 6, se preparó el Ejemplo 2 (6 mg, rendimiento del 20%). LCMS: TR = 1,74 min [M+H] 567,0 (2 min columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 30 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 2 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 5 ml/min, monitorización a 220 nm); HPLC: TR = 3,49 min (columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 50 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 4 minutos conteniendo PPA al 0,2%; 4 ml/min, monitorización a 220 nm); RMN: 400 MHz ¹H, (CDCl₃) ppm 2,78 - 2,89 (m, 2 H), 3,18 - 3,26 (m, 2 H), 3,43 - 3,49 (m, 1 H), 3,58 - 3,63 (m, 1 H), 3,87 - 3,94 (m, 1 H), 5,87 (tt, J = 52,95 Hz y J = 2,64 Hz, 1 H), 6,60 (d, J = 6,59 Hz, 2 H), 6,73 (s, 1 H), 6,76 (d, J = 10,11 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 8,79 Hz, 1 H), 7,04 - 7,16 (m, 4 H), 7,62 (dd, J = 8,35, 2,64 Hz, 1 H), 8,51 (d, J = 2,64 Hz, 1 H).

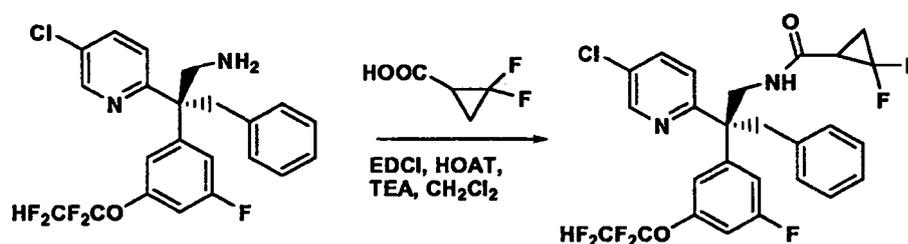
30

Ejemplo 3



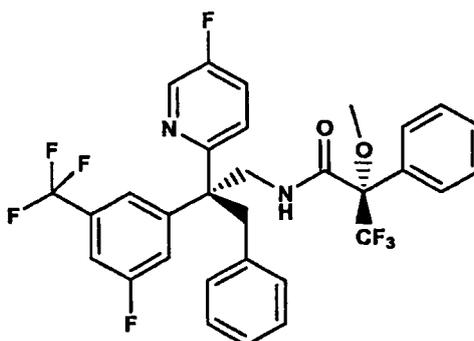
N-((R)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-(3-fluoro-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropil)fenil)-3-fenilpropil)-2,2-difluorociclopropanocarboxamida

5 Procedimiento 8



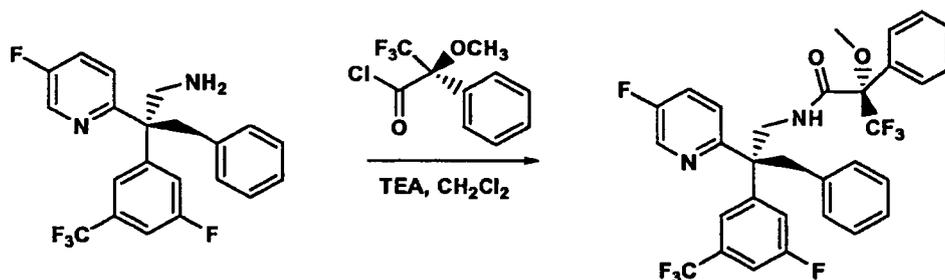
Se disolvió (R)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-(3-fluoro-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropil)fenil)-3-fenilpropan-1-amina (30 mg, 0,07 mmol), preparada como se describe en el Procedimiento 7, en CH_2Cl_2 anhidro (2 ml), a continuación se añadieron a la solución ácido 2,2-difluorociclopropanocarboxílico (10 mg, 0,08 mmol, racemato), EDCI (15 mg, 0,08 mmol) y HOAT (11 mg, 0,08 mmol) seguido de TEA (0,027 ml, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h para producir un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante un cartucho de gel de sílice ISCO (12 g) con elución a 25 ml/min y gradiente de 0 al 30% de EtOAc en hexano durante 16 min (TR = 12-14 min) para producir el Ejemplo 3 en forma de un sólido de color blanco (35 mg, rendimiento del 94%, mezcla de diastereómeros 1:1 RS:RR). LCMS: TR = 2,11 min [M+H] 561,1 (2 min columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 30 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 2 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 5 ml/min, monitorización a 220 nm); HPLC: TR = 4,16 min (columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 50 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 4 minutos conteniendo PPA al 0,2%; 4 ml/min, monitorización a 220 nm); RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) ppm 1,45 - 1,55 (m, 1 H), 1,82 - 1,91 (m, 1 H), 1,97 - 2,06 (m, 1 H), 3,30 - 3,38 (m, 1 H), 3,48 (dd, J = 13,40, 2,86 Hz, 1 H), 3,73 (ddd, J = 13,84, 5,05, 4,83 Hz, 1 H), 3,97 - 4,08 (m, 1 H), 5,79 (tt, J = 52,95 Hz y J=2,64 Hz, 1 H), 6,36 (d, J = 5,71 Hz, 1 H), 6,58 - 6,66 (m, 4H), 6,82 (d, J = 8,79 Hz, 1 H), 7,01 - 7,10 (m, 4 H), 7,60 (dd, J = 8,79, 2,64 Hz, 1 H), 8,44 - 8,47 (m, 1 H).

Ejemplo 4



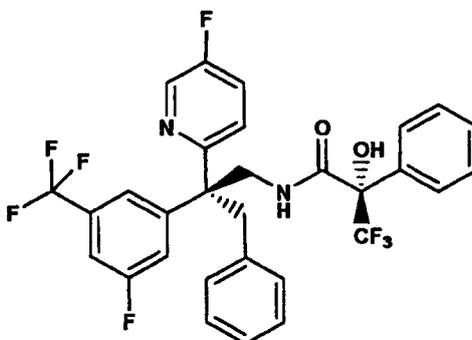
(S)-3,3,3-trifluoro-N-((S)-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-(5-fluoropiridin-2-il)-3-fenilpropil)-2-metoxi-2-fenilpropanamida

Procedimiento 9



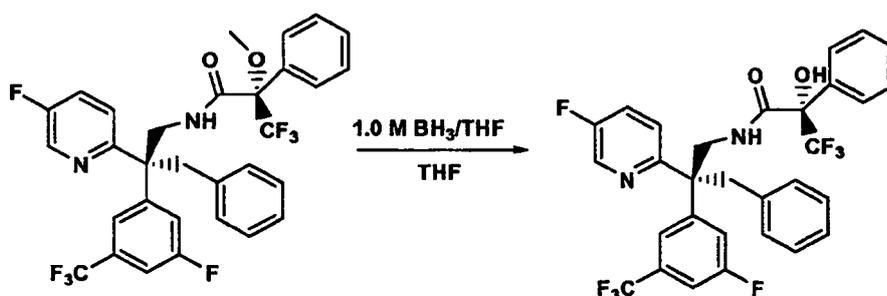
Se disolvió (S)-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-(5-fluoropiridin-2-il)-3-fenilpropan-1-amina (39 mg, 0,1 mmol), preparada como se describe en el Procedimiento 5, en CH_2Cl_2 anhidro (2 ml), y a continuación se añadieron a la solución cloruro de (R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoilo (30 mg, 0,12 mmol) y TEA (0,04 ml, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h para producir un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante un cartucho de gel de sílice ISCO (12 g) con elución a 25 ml/min y gradiente de 0 al 20% de EtOAc en hexano durante 15 min (TR = 8,5-10,5 min) para producir el Ejemplo 4 en forma de un aceite transparente (35 mg, rendimiento del 57%). LCMS: TR = 2,20 min [M+H] 608,94 (2 min columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 30 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/ H_2O durante 2 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 5 ml/min, monitorización a 220 nm); RMN: 400 MHz ^1H (CDCl_3) ppm 3,20 (s, 3 H), 3,39 - 3,44 (m, 1 H), 3,54 - 3,58 (m, 1 H), 3,83 (dd, J = 13,62, 4,83 Hz, 1 H), 4,15 (dd, J = 13,62, 7,03 Hz, 1 H), 6,60 (d, J = 7,03 Hz, 2 H), 6,93 (d, J = 10,11 Hz, 1 H), 7,06 - 7,18 (m, 5 H), 7,24 (d, J = 7,91 Hz, 1 H), 7,32 - 7,41 (m, 7 H), 8,38 (d, J = 3,08 Hz, 1 H).

Ejemplo 5



(S)-3,3,3-trifluoro-N-((R)-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-(5-fluoropiridin-2-il)-3-fenilpropil)-2-hidroxi-2-fenilpropanamida

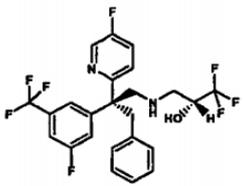
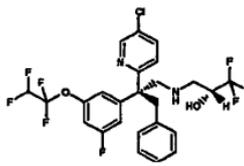
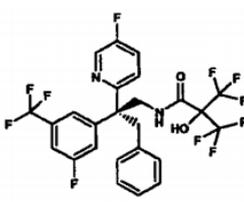
Procedimiento 10



Se disolvió (S)-3,3,3-trifluoro-N-((R)-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-(5-fluoropiridin-2-il)-3-fenilpropil)-2-metoxi-2-fenilpropanamida (15 mg, 0,025 mmol), preparada como se describe en el Procedimiento 8, en THF anhidro (2 ml), seguido de la adición de una solución 1,0 M de BH_3 en THF (0,15 ml, 0,15 mmol). La reacción se calentó a 70 °C durante una noche, a continuación se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con NaCl sat., se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna de 5 μ YMC Sunfire, 30 X 100 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/ H_2O durante 10 minutos

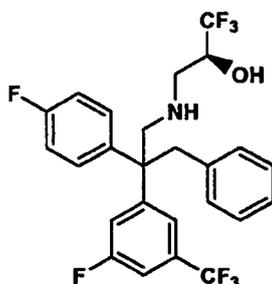
5 conteniendo TFA al 0,1%, 40 ml/min, monitorización a 220 nm) para producir el Ejemplo 5 en forma de un sólido de color blanco (6 mg, rendimiento del 40%). LCMS: TR = 2,13 min [M+H]⁺ 595,2 (2 min columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 30 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 2 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 5 ml/min, monitorización a 220 nm); HPLC: TR = 4,22 min (columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 50 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 4 minutos conteniendo PPA al 0,2%; 4 ml/min, monitorización a 220 nm); RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) ppm 3,24 - 3,29 (m, 1 H), 3,35 - 3,43 (m, 1 H), 3,62 (dd, J = 113,62, 3,52 Hz, 1 H), 4,04 - 4,12 (m, 1 H), 6,48 (d, J = 7,03 Hz, 2 H), 6,75 (d, J = 10,11 Hz, 1 H), 6,97 - 7,15 (m, 6 H), 7,23 - 7,28 (m, 1 H), 7,30 - 7,42 (m, 4 H), 7,44 (m, 2 H), 8,18 (d, J = 3,08 Hz, 1 H).

Tabla 1

Ej. N°	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
6		(R)-1,1,1-trifluoro-3-((R)-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-(5-fluoropiridin-2-il)-3-fenilpropilamino)propan-2-ol	3,391 LC (4) 505,03 [M+H] ⁺	Procedimiento 1,2,3,4,5,6
7		(R)-3-((S)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-3-fenilpropilamino)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol	1,738 LC (2) 568,96 [M+H] ⁺	Procedimiento 2,3,4,5,6,7
8		(R)-3,3,3-trifluoro-N-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-(5-fluoropiridin-2-il)-3-fenilpropil)-2-hidroxi-2-(trifluorometil)propanamida	4,145 LC (4) 587,1 [M+H] ⁺	Procedimiento 1,2,3,4,5,8

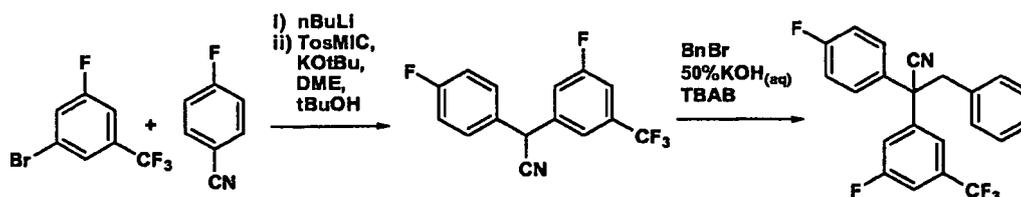
10

Ejemplo 9



(2S)-1,1,1-trifluoro-3-(2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-fluorofenil)-3-fenilpropilamino)propan-2-ol

Procedimiento 11



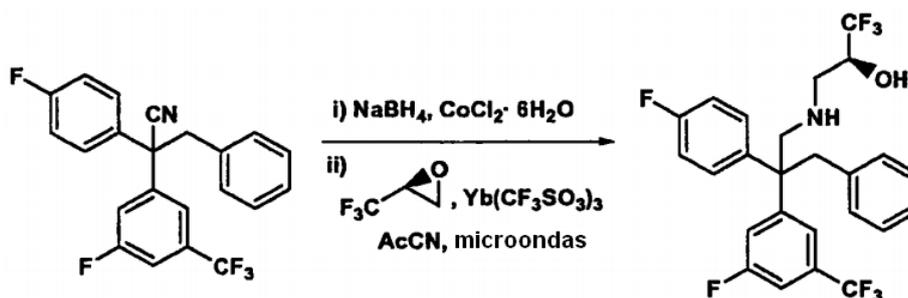
Etapa 1

5 Siguiendo los Procedimientos 2 y 3, se preparó 2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-fluorofenil)acetonitrilo en forma de un aceite incoloro transparente (2,2 g, rendimiento del 61%). LCMS: TR = 1,93 min [M-CN] 271,2 (2 min columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 30 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 4 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 5 ml/min, monitorización a 220 nm); RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) ppm 5,18 (s, 1 H), 7,09 - 7,16 (m, J = 8,57 Hz, 2 H), 7,22 - 7,28 (m, 1 H), 7,30 - 7,36 (m, 3 H), 7,41 (s, 2 H).

Etapa 2

10 A una solución de 2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-fluorofenil)acetonitrilo (200 mg, 0,67 mmol) en tolueno (7 ml) se añadió bromuro de tetrabutilamonio (65 mg, 0,20 mmol) y bromuro de bencilo (0,095 ml, 0,80 mmol) seguido de una solución acuosa de KOH al 50% (2,2 ml). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 5 min, a continuación se vertió en H₂O (20 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 x 20 ml). Las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un residuo. El residuo se cristalizó en metanol para dar 2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-fluorofenil)-3-fenilpropanonitrilo (153 mg, rendimiento del 59%) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: TR = 2,11 min [M+H] 388,3 (2 min columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 30 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 2 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 5 ml/min, monitorización a 220 nm); RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) ppm 3,59 (d, J = 12,75 Hz, 1 H), 3,65 (d, J = 13,18 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 7,03 Hz, 2 H), 7,08 (t, J = 8,35 Hz, 2 H), 7,18 - 7,32 (m, 8 H).

20 Procedimiento 12



Etapa 1

25 Siguiendo el Procedimiento 5, se preparó 2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-fluorofenil)-3-fenilpropan-1-amina en forma de un vidrio incoloro claro (22 mg, rendimiento del 43%). LCMS: TR = 1,80 min [M+H] 392,3 (2 min columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 30 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 2 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 5 ml/min, monitorización a 220 nm); RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) ppm 3,21 (s, 2 H), 3,41 (d, J = 12,31 Hz, 1 H), 3,47 (d, J = 12,74 Hz, 1 H), 6,59 (d, J = 7,91 Hz, 2 H), 6,93 - 7,22 (m, 10 H).

Etapa 2

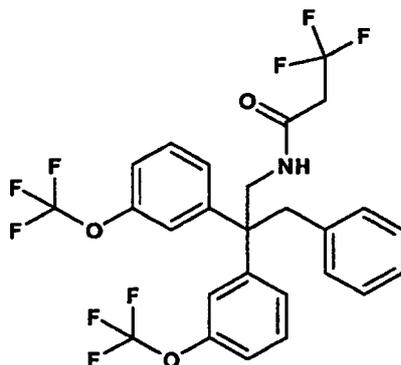
30 Se preparó (S)-2-(trifluorometil)oxirano como se describe en Ramachandran, P.V. et al., J. Org. Chem., 7:1307 (1995) y el % de ee se determinó como se describe en Schaus, S.E. et al., J. Am. Chem. Soc., 1:41-46 2002,

Etapa 3

35 Siguiendo el Procedimiento 6, se preparó el Ejemplo 9 en forma de un vidrio incoloro transparente (rendimiento del 75%, mezcla de diastereómeros 1:1). LCMS: TR = 1,85 min [M+H] 504,3 (2 min columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 30 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 2 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 5 ml/min, monitorización a 220 nm); RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) ppm 2,78 - 2,94 (m, 2 H), 3,05 - 3,16 (m, 2 H), 3,32 (d, J = 12,31, 0,5 H, protón bencílico del diastereómero 1), 3,47 (s, 1H, protones bencílicos del diastereómero 2), 3,62 (d, J = 12,75 Hz, 0,5 H, protón bencílico del diastereómero 1), 3,87 - 4,02 (m, 1 H), 6,50 - 6,57 (m, 2 H), 6,86 - 7,25 (m, 10

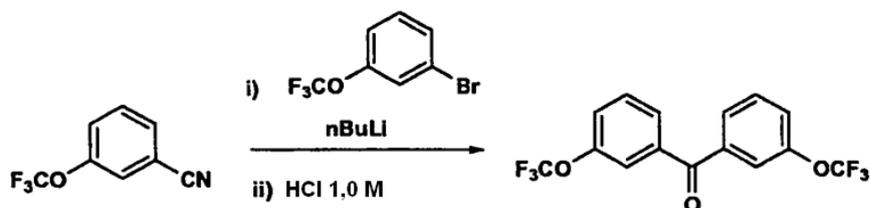
H).

Ejemplo 10



3,3,3-trifluoro-N-(3-phenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)propanamida

5 Procedimiento 13



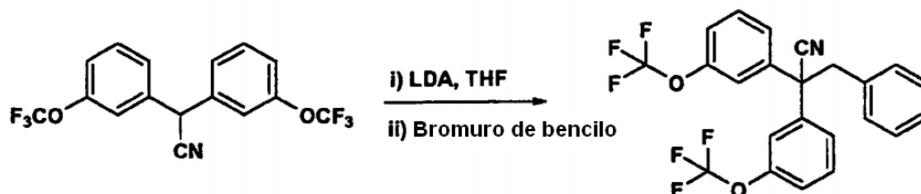
A una solución de 1-bromo-3-(trifluorometoxi)benceno (1,52 g, 6,3 mmol) en éter dietílico (50 ml) se añadió gota a gota a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ una solución 1,6 M de n-BuLi en hexano (4,2 ml, 6,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 min. Se añadió gota a gota una solución de 3-(trifluorometoxi)benzonitrilo (1,23 g, 6,6 mmol) en éter dietílico (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1,5 h. Se añadió HCl 3N (40 ml) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (40 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un residuo. El residuo se purificó mediante un cartucho de gel de sílice ISCO con elución a un gradiente del 10% de EtOAc/hexano para dar bis(3-(trifluorometoxi)fenil)metanona (1,99 g, rendimiento de 90%) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: TR = 2,10 min [M+H] 351,3 (2 min columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 30 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/ H_2O durante 2 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 5 ml/min, monitorización a 220 nm); RMN: 400 MHz ^1H (CDCl_3) ppm 7,46 (d, J = 8,35 Hz, 1 H), 7,54 (t, J = 7,91 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 7,91 Hz, 1 H).

Procedimiento 14



A una solución de bis(3-(trifluorometoxi)fenil)metanona (9,94 g, 28,4 mmol), preparada como se describe en el Procedimiento 13, en DME (200 ml) se añadió TosMIC (7,49 g, 38,3 mmol). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió una solución 1,0 M de t-BuOK en t-BuOH (77 ml, 77 mmol) en DME (77 ml) mediante una cánula con una corriente lenta. Después de que se completara la adición, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. Después de este tiempo, se añadió TosMIC adicional (3,75 g, 19,2 mmol) a ta y la mezcla de reacción se agitó durante una hora más. A continuación de este período, la reacción se vertió en H_2O (150 ml) y se extrajo con hexano (3 x 200 ml). Las porciones orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un residuo. El residuo se purificó en un cartucho de gel de sílice ISCO con una elución de 0 al 15% de EtOAc/hexano para dar 2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)acetoniitrilo (6,7 g, rendimiento del 67%) en forma de un aceite de color amarillo transparente. LCMS: TR = 3,90 min [M-H] 360,2 (2 min columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 50 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/ H_2O durante 4 minutos conteniendo NH_4OAc al 0,1%; 4 ml/min, monitorización a 220 nm); RMN: 400 MHz ^1H (CDCl_3) ppm 5,18 (s, 1 H), 7,18 (s, 2 H), 7,24 (d, J = 9,67 Hz, 2 H), 7,30 (d, J = 7,91 Hz, 2 H), 7,46 (t, J = 7,9 Hz, 2 H).

Procedimiento 15



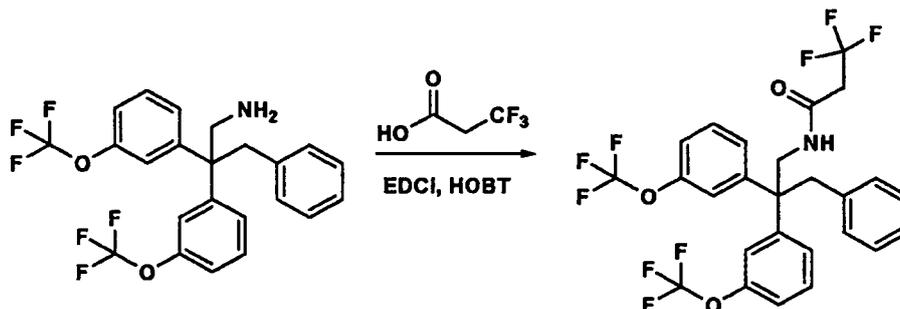
A una solución de diisopropilamina (2,48 ml, 17,5 mmol) en THF (60 ml) se añadió gota a gota a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ n-BuLi (1,6 M en hexano, 11,5 ml, 18,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. Se añadió gota a gota a la mezcla de reacción una solución de (2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)acetoniitrilo (5,51 g, 15,3 mmol), preparada como se describe en el Procedimiento 14, en THF (5 ml) y se agitó durante 1 h. Se añadió gota a gota bromuro de bencilo (2,17 ml, 18,3 mmol), a continuación se retiró el baño de refrigeración y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 45 min. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (75 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 x 75 ml). Las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un residuo. El residuo se purificó en un cartucho de gel de sílice ISCO con una elución del 5 al 15% de Et_2O /hexano para dar 3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propanonitrilo (6,75 g, rendimiento del 98%) en forma de un aceite de color amarillo transparente. LCMS: TR = 2,18 min [M-CN] 425,1 (2 min columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 30 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/ H_2O durante 2 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 5 ml/min, monitorización a 220 nm); RMN: 400 MHz ^1H (CDCl_3) ppm 3,63 (s, 2 H), 6,87 (d, J = 7,03 Hz, 2 H), 7,15 - 7,26 (m, 9 H), 7,40 (t, J = 8,13 Hz, 2 H).

Procedimiento 16



A una solución de 3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)-propanonitrilo (2,20 g, 4,88 mmol), preparada como se describe en el Procedimiento 15, en EtOH (45 ml) se añadió una suspensión acuosa de níquel Raney 2800 (4 ml). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno (482,6 kPa) durante 42 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se concentró a presión reducida para dar 3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-amina (2,04 g, rendimiento del 92%) en forma de un aceite incoloro transparente. LCMS: TR= 1,87 min [M+H] 456,2 (2 min columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 30 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/ H_2O durante 2 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 5 ml/min, monitorización a 220 nm); RMN: 400 MHz ^1H (CDCl_3) ppm 3,21 (s, 2 H), 3,45 (s, 2 H), 6,59 (d, J = 7,03 Hz, 2 H), 6,92 (s, 2 H), 7,01 -7,15 (m, 7 H), 7,31 (t, J = 8,13 Hz, 2 H).

Procedimiento 17



Se disolvió 3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-amina (23 mg, 0,05 mmol), preparado como se describe en el Procedimiento 16, en DMF anhidra, y a continuación se añadieron a la solución N,N-diisopropiletilamina (0,043 ml, 0,25 mmol), EDCI (12 mg, 0,06 mmol) y HOBT (8,5 mg, 0,06 mmol) seguido de ácido 3,3,3-trifluoropropanoico (8,1 mg, 0,06 mmol). La mezcla de reacción se calentó a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante una noche. A continuación de este

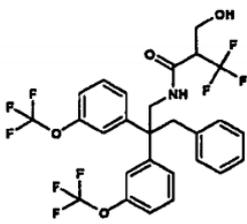
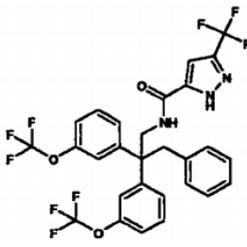
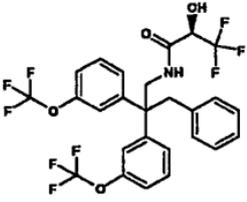
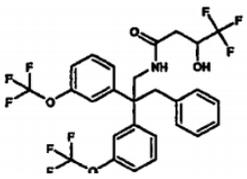
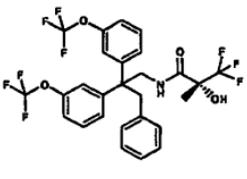
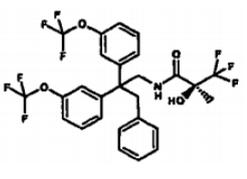
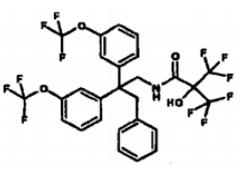
5

período, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el aceite resultante se disolvió en DMF y se purificó por HPLC preparativa (columna OBD C18 Waters SunFire, 19 X 100 mm X 5 µm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 10 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 20 ml/min, monitorización a 220 nm) para proporcionar el Ejemplo 10 (17 mg, rendimiento del 60%). LCMS: [M+H]⁺ 566,17 (4 min columna C18 Waters Sunfire, 4,6 X 50 mm X 5 µm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 4 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 4 ml/min, monitorización a 220 nm); HPLC: TR = 4,24 min (4 min columna C18 Waters Sunfire, 4,6 X 50 mm X 5 µm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 4 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 4 ml/min, monitorización a 220 nm).

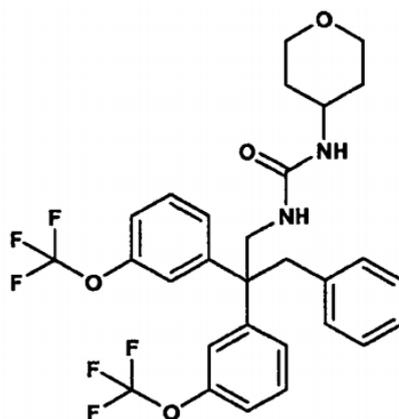
Tabla 2

Ej. N°.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
11		2,2-difluoro-N-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)ciclopropanocarboxamida	4,24 LC (3) 560,19 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 17
12		2-metil-N-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)butanamida	4,28 LC (3) 540,2 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 17
13		4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-metil-N-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)butanamida	4,21 LC (3) 610,2 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 17
14		4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-N-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)-3-(trifluorometil)butanamida	4,32 LC (3) 664,2 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 17
15		4,4,4-trifluoro-N-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)butanamida	4,23 LC (3) 580,22 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 17
16		(S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-N-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)propanamida	4,17 LC (3) 582,15 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 17

(continúa)

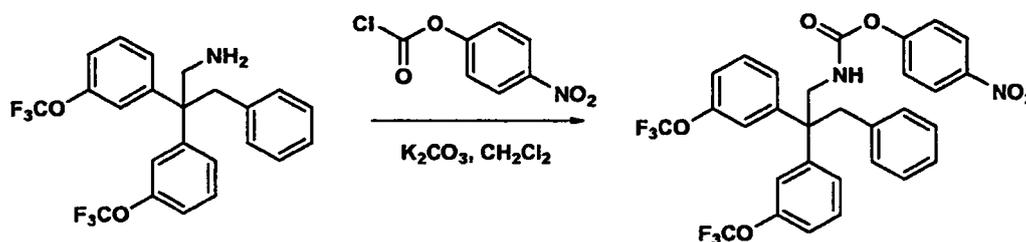
Ej. N°.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
17		3,3,3-trifluoro-2-(hidroximetil)-N-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)propanamida	4,15 LC (3) 596,16 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 17
18		N-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida	4,27 LC (3) 618,17 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 17
19		(R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-N-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)propanamida	4,17 LC (3) 582,15 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 17
20		4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-N-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)butanamida	4,16 LC (3) 596,16 [M+H] ⁺	Procedimiento 13,14,15,16,17
21		(R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-N-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)propanamida	4,351 LC (4) 596,09 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 17
22		(S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-N-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)propanamida	4,351 LC (4) 596,09 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 17
23		3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-N-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)-2-(trifluorometil)propanamida	4,398 LC (4) 650,1 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 17

Ejemplo 24



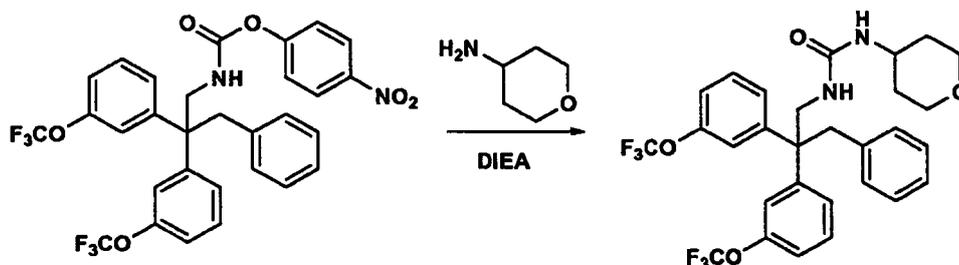
1-(3-phenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)urea

Procedimiento 18



- 5 A una solución de 3-phenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-amina (1,37 g, 3,00 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 10 (Procedimiento 13, 14, 15, y 16), en CH₂Cl₂ (35 ml) se añadió K₂CO₃ (2,1 g, 15 mmol) seguido de cloroformato de 4-nitrofenilo (806 mg, 4,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (25 ml) y se lavó con Na₂CO₃ 1N (6 x 50 ml), después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para producir un residuo. El residuo se purificó en un cartucho de gel de sílice ISCO con una elución de 0 al 40% de EtOAc/hexano para producir el éster de 4-nitrofenilo del ácido [3-phenil-2,2-bis(3-trifluorometoxi-fenil)-propil]-carbámico (1,50 g, rendimiento del 81%) en forma de un aceite incoloro transparente. LCMS: TR = 2,30 min [M+H]⁺ 620,94 (2 min columna C18 Phenomenex, 4,6 X 30 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 2 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 5 ml/min, monitorización a 220 nm); RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) ppm 3,42 (s, 2 H), 3,92 (d, J = 6,15 Hz, 2 H), 4,72 (t, J = 5,71 Hz, 1 H), 6,60 (d, J = 7,03 Hz, 2 H), 7,05 - 7,26 (m, 9 H), 7,37 (t, J = 8,13 Hz, 2 H), 8,23 (d, J = 9,23 Hz, 2 H).

Procedimiento 19



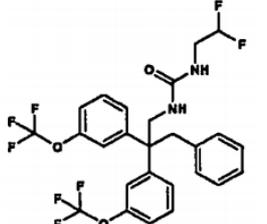
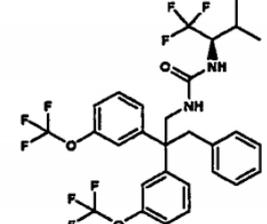
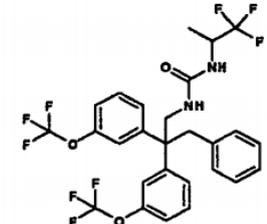
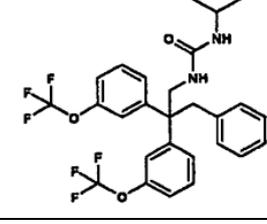
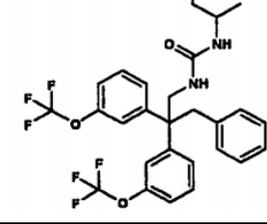
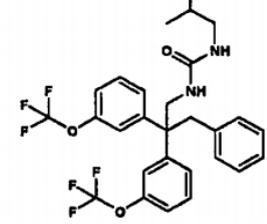
- Se disolvió el éster de 4-nitrofenilo del ácido 3-phenil-2,2-bis(3-trifluorometoxi-fenil)-propil]-carbámico (31 mg, 0,05 mmol), preparado como se describe en el Procedimiento 18, en DCE anhidro, y a continuación se añadieron a la solución N,N-diisopropiletilamina (0,022 ml, 0,13 mmol) y tetrahidro-2H-piran-4-amina (10 mg, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en DMF y se purificó por HPLC preparativa (columna OBD C18 Waters SunFire, 19 X 100 mm X 5 μm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 10 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 20 ml/min, monitorización a 220 nm) para proporcionar el Ejemplo 24 (16 mg, rendimiento del 56%). LCMS: [M+H]⁺ 583,22 (4 min columna C18 Waters Sunfire, 4,6 X 50 mm X 5 μm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 4 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 4 ml/min,

monitorización a 220 nm); HPLC: TR = 4,22 min (4 min columna C18 Waters Sunfire, 4,6 X 50 mm X 5 µm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 4 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 4 ml/min, monitorización a 220 nm).

Tabla 3

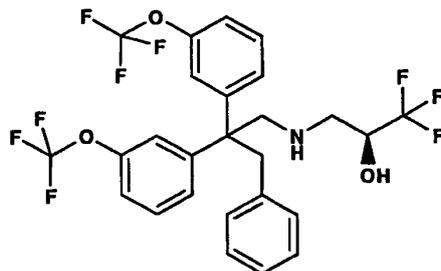
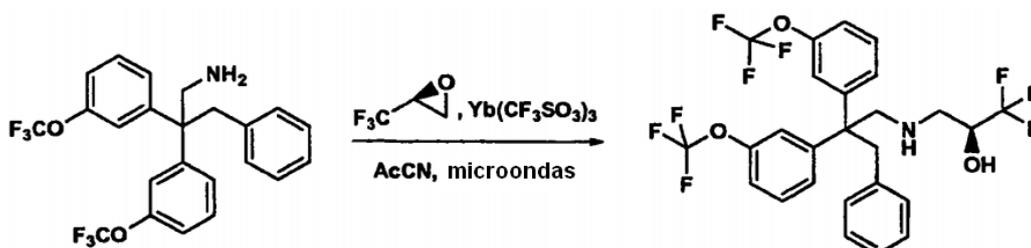
Ej. Nº.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
25		1-(ciclopropilmetil)-3-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)urea	4,22 LC (3) 583,22 [M+H] ⁺	Procedimiento 18, 19
26		1-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)-3-(3,3,3-trifluoropropil)urea	4,29 LC (3) 595,17 [M+H] ⁺	Procedimiento 18, 19
27		1-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	4,25 LC (3) 581,15 [M+H] ⁺	Procedimiento 18, 19
28		1-(2-fluoroetil)-3-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)urea	4,19 LC (3) 545,2 [M+H] ⁺	Procedimiento 18, 19
29		(R)-1-(2-oxo-tetrahidrofurano-3-il)-3-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)urea	4,11 LC (3) 583,2 [M+H] ⁺	Procedimiento 18,19
30		1-(2,2-difluoropropil)-3-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)urea	4,26 LC (3) 577,22 [M+H] ⁺	Procedimiento 18,19

(continúa)

Ej. N°.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
31		1-(2,2-difluoroetil)-3-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)urea	4,21 LC (3) 563,2 [M+H] ⁺	Procedimiento 18,19
32		(R)-1-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)-3-(1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-il)urea	4,38 LC (3) 623,24 [M+H] ⁺	Procedimiento 18,19
33		1-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)-3-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)urea	4,28 LC (3) 595,22 [M+H] ⁺	Procedimiento 18, 19
34		1-isopropil-3-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)urea	4,27 LC (3) 541,2 [M+H] ⁺	Procedimiento 18, 19
35		1-sec-butil-3-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)urea	4,32 LC (3) 555,21 [M+H] ⁺	Procedimiento 18,19
36		1-isobutil-3-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)urea	4,34 LC (3) 555,25 [M+H] ⁺	Procedimiento 18, 19

(continúa)

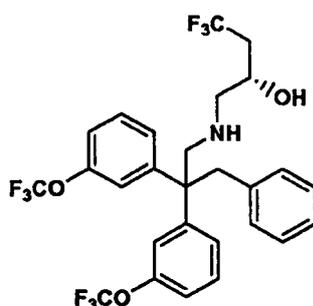
Ej. N°.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
37		1-etil-3-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)urea	4,25 LC (3) 527,2 [M+H] ⁺	Procedimiento 18,19
38		1-ciclobutil-3-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)urea	4,31 LC (3) 553,21 [M+H] ⁺	Procedimiento 18,19
39		1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-3-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)urea	4,33 LC (3) 631,15 [M+H] ⁺	Procedimiento 18,19

Ejemplo 40**5 (S)-1,1,1-trifluoro-3-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propilamino)propan-2-ol****Procedimiento 20**

10 Se disolvió 3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-amina (60 mg, 0,1 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 10 (Procedimiento 13, 14, 15, y 16), en acetonitrilo anhidro (1 ml) en un en un vial para microondas. Se añadió a la solución (S)-2-(trifluorometil)oxirano (0,78 g, 7 mmol, 70% de ee, adquirido a TCI America) seguido de Yb(CF₃SO₃)₃ (60 mg, 0,1 mmol). El vial cerrado herméticamente se calentó a 130 °C durante 10 minutos con

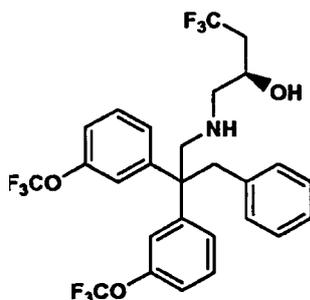
irradiación de microondas. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se disolvió en CH_2Cl_2 y se purificó mediante un cartucho de gel de sílice ISCO (12 g) con una elución a 25 ml/min y gradiente de 0% al 15% de EtOAc en hexano durante 20 min (TR = 11-13,5 min) para proporcionar el Ejemplo 40 en forma de un aceite transparente (40 mg, rendimiento del 53%, 70% de ee). LCMS: TR = 1,88 min [M+H] 568,35 (2 min columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 30 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 2 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 5 ml/min, monitorización a 220 nm); HPLC: TR = 3,91 min (columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 50 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 4 minutos conteniendo PPA al 0,2%; 4 ml/min, monitorización a 220 nm); RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) ppm 2,76 - 2,82 (m, 1 H), 2,84 - 2,89 (m, 1H), 3,05 - 3,13 (m, 2 H), 3,36 (d, J = 12,74 Hz, 1 H), 3,53 (d, J = 12,74 Hz, 1 H), 3,90 - 3,95 (m, 1 H), 6,52 (d, J = 7,03 Hz, 2 H), 6,84 (s, 1 H), 6,94 - 6,98 (m, 2 H), 7,03 - 7,14 (m, 6 H), 7,31 (ddd, J = 12,19, 8,02, 7,91 Hz, 2 H).

Ejemplo 41



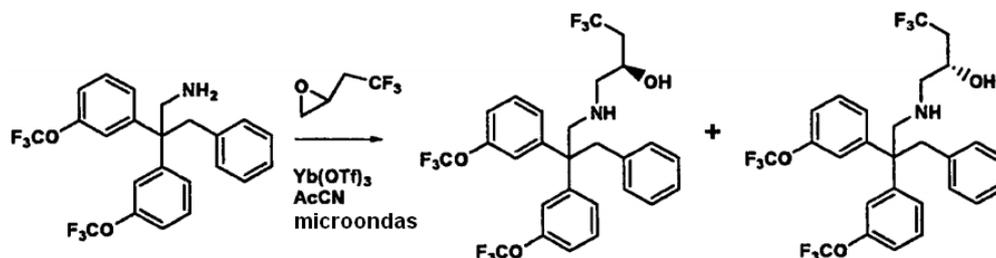
(S)-4,4,4-trifluoro-1-(3-phenyl-2,2-bis(3-(trifluoromethoxy)fenil)propilamino)butan-2-ol

Ejemplo 42



(R)-4,4,4-trifluoro-1-(3-phenyl-2,2-bis(3-(trifluoromethoxy)fenil)propilamino)butan-2-ol

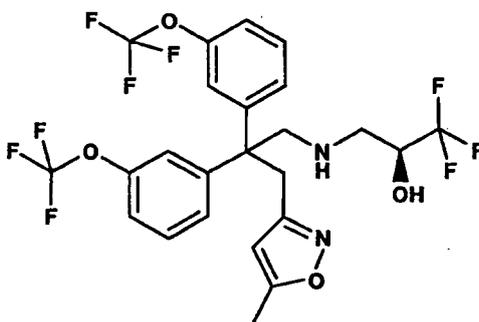
Procedimiento 21



Se disolvió 3-phenyl-2,2-bis(3-(trifluoromethoxy)fenil)propan-1-amina (40 mg, 0,09 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 10 (Procedimiento 13, 14, 15, y 16), en acetonitrilo anhidro (0,5 ml) en un vial para microondas. Se añadió a la solución 2-(2,2,2-trifluoroetil)oxirano (0,51 g, 4 mmol) seguido de $\text{Yb}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$ (0,04 g, 0,06 mmol). El vial sellado herméticamente se calentó a 130 °C durante 12 min con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna de 5 μ YMC Sunfire, 30 X 100 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 10 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 40 ml/min, monitorización a 220 nm) para obtener una mezcla racémica de R/S-4,4,4-trifluoro-1-(3-phenyl-2,2-bis(3-(trifluoromethoxy)fenil)propilamino)-butan-2-ol en forma de un sólido de color blanco (50 mg, rendimiento del 95%). LCMS: TR = 1,93 min [M+H] 581,96 (2 min columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 30 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 2 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 5 ml/min, monitorización a 220 nm); HPLC: TR = 3,686 min

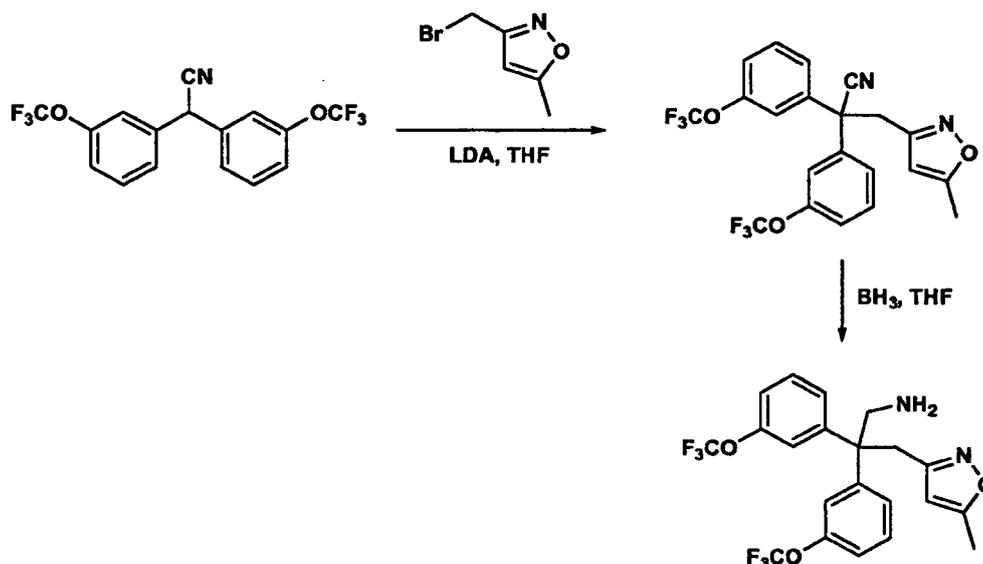
(columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 50 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 4 minutos conteniendo PPA al 0,2%; 4 ml/min, monitorización a 220 nm). La mezcla racémica (50 mg) se disolvió en CH₃OH y se resolvió mediante HPLC preparativa quiral (columna de 20 μ Chiralpak AD, 5 X 50 cm elución isocrática con 5% de isopropanol/heptano, 50 ml/min, monitorización a 254 nm) para proporcionar el Ejemplo 41 (18 mg) en forma de un aceite incoloro: HPLC quiral analítica (columna de 10 μ Diacel Chiralpak AD, 4,6 X 250 mm elución isocrática con 5% de isopropanol/heptano, 1 ml/min, monitorización a 254 nm), TR = 5,03 min; RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) ppm 2,14 (ddd, J = 15,27, 11,10, 4,39 Hz, 1 H), 2,29 (ddd, J = 14,94, 10,99, 7,47 Hz, 1 H), 2,48 (dd, J = 12,08, 9,01 Hz, 1 H), 2,73 (dd, J = 11,86, 3,08 Hz, 1 H), 3,02 - 3,08 (m, 1 H), 3,13 - 3,20 (m, 1 H), 3,39 - 3,45 (m, 1 H), 3,47 - 3,52 (m, 1 H), 3,91 (ddd, J = 8,02, 4,17, 4,06 Hz, 1 H), 6,53 (d, J = 7,03 Hz, 2 H), 6,89 (d, J = 10,11 Hz, 2 H), 6,98 - 7,08 (m, 4 H), 7,11 (d, J = 7,47 Hz, 3 H), 7,31 (td, J = 8,13, 3,52 Hz, 2 H); y el Ejemplo 42 (22 mg) en forma de un aceite incoloro: HPLC quiral analítica (columna de 10 μ Diacel ChiralpakAD, 4,6 X 250 mm elución isocrática con 5% de isopropanol/heptano, 1 ml/min, monitorización a 254 nm), TR = 5,46 min; RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) ppm 2,05 - 2,16 (m, 1 H), 2,33 (ddd, J = 15,16, 10,77, 6,59 Hz, 1 H), 2,63 (t, J = 11,42 Hz, 1 H), 2,95 (dd, J = 12,08, 2,86 Hz, 1 H), 3,33 (d, J = 11,86 Hz, 1 H), 3,49 - 3,55 (m, 1 H), 3,57 - 3,65 (m, 2 H), 4,19 (d, J = 6,59 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 7,03 Hz, 2 H), 6,83 (s, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 6,96 (d, J = 7,91 Hz, 1 H), 7,09 (t, J = 7,25 Hz, 3 H), 7,14 - 7,22 (m, 3 H), 7,32 - 7,42 (m, 2 H).

Ejemplo 43



(S)-1,1,1-trifluoro-3-(3-(5-metilisoxazol-3-il)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propilamino)propan-2-ol

20 Procedimiento 22

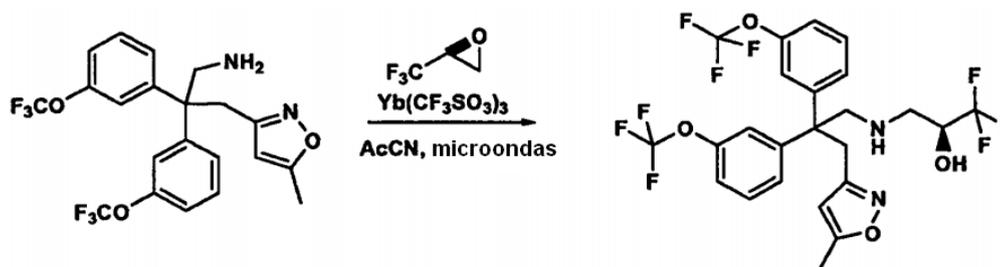


Etapa 1

Se preparó 3-(5-metilisoxazol-3-il)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)-propanonitrilo (476 mg, rendimiento del 94%) como se describe en el Ejemplo 10 (Procedimiento 13 y 14). LCMS: TR = 2,05 min [M+H] 456,97 (2 min columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 30 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 2 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 5 ml/min, monitorización a 220 nm); HPLC: TR = 4,113 min (columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 50 mm eluyendo

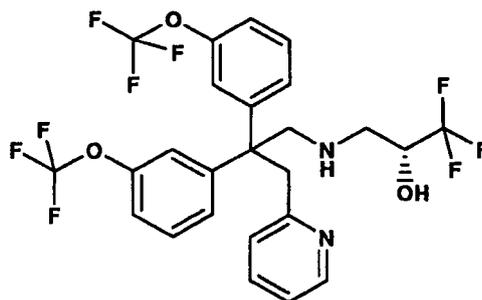
con 10-90% de MeOH/H₂O durante 4 minutos conteniendo PPA al 0,2%; 4 ml/min, monitorización a 220 nm). A una solución de 3-(5-metilisoxazol-3-il)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propanonitrilo (0,172 g, 3,77 mmol) en THF se añadió BH₃ (1,0 M en THF, 1,5 ml, 9,05 mmol) y la reacción se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N y el pH se ajustó a pH > 10 mediante la adición de NaOH 4N. La parte acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, NaCl sat., se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 3-(5-metilisoxazol-3-il)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-amina en forma de un aceite transparente (112 mg, rendimiento del 65%) que se usó sin purificación adicional. LCMS: TR= 1,78 min [M+H] 461,1 (2 min columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 30 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 2 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 5 ml/min, monitorización a 220 nm).

Etapa 2



Se convirtió 3-(5-metilisoxazol-3-il)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-amina, preparada como se ha descrito anteriormente, en el Ejemplo 43 (10 mg, rendimiento del 15%) como se describe en el Procedimiento 6. LCMS: TR = 1,82 min [M+H] 573,2 (2 min columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 30 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 2 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 5 ml/min, monitorización a 220 nm); HPLC: TR = 3,65 min (columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 50 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 4 minutos conteniendo PPA al 0,2%; 4 ml/min, monitorización a 220 nm); RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) ppm 2,19 (s, 3 H), 2,82 - 2,87 (m, 2 H), 3,11 - 3,19 (m, 2 H), 3,47 (d, J = 12,74 Hz, 1 H), 3,68 (d, J = 12,74 Hz, 1 H), 3,93 - 4,01 (m, 1 H), 4,57 (s, 1 H), 6,95 (d, J = 15,82 Hz, 2 H), 7,06 (dd, J = 14,94, 7,91 Hz, 2 H), 7,14 (d, J = 8,35 Hz, 2 H), 7,34 (td, J = 8,13, 2,64 Hz, 2 H).

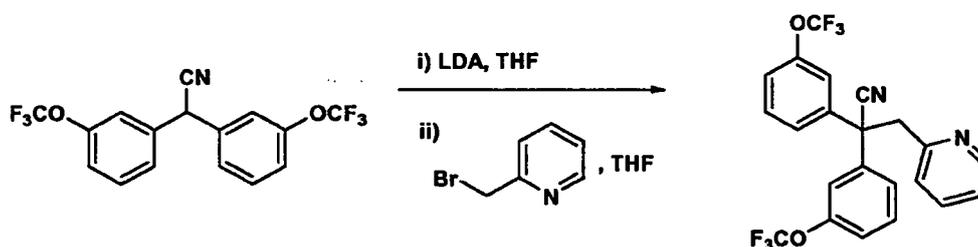
Ejemplo 44



(R)-1,1,1-trifluoro-3-(3-(piridin-2-il)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propilamino)propan-2-ol

Procedimiento 23

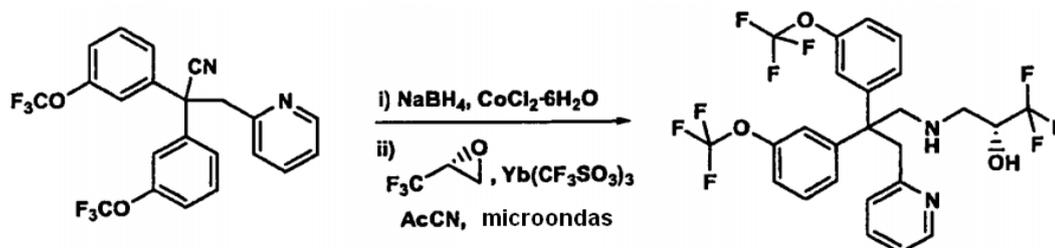
25 **Etapa 1**



Se convirtió 2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)acetoniitrilo (100 mg, 0,3 mmol), preparado como se describe en el

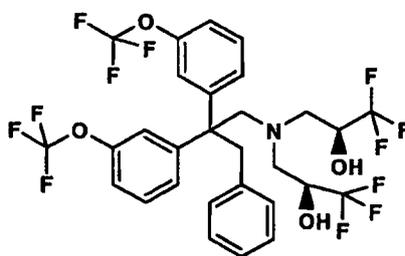
Ejemplo 10 (Procedimiento 13 y 14), en 3-(piridin-2-il)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propanonitrilo en bruto como se describe en el Procedimiento 15. El 3-(piridin-2-il)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)-propanonitrilo en bruto se purificó mediante un cartucho de gel de sílice ISCO con elución a un gradiente de 0 al 100% de EtOAc en hexano para producir un aceite incoloro transparente (87 mg, rendimiento del 69%). LCMS: TR = 1,92 min [M+H] 452,96 (2 min columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 30 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 2 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 5 ml/min, monitorización a 220 nm); RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) ppm 3,85 (s, 2 H), 7,07 (d, J = 7,91 Hz, 1 H), 7,13 (dd, J = 6,59, 4,83 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 7,03 Hz, 2 H), 7,23 (s, 2 H), 7,30 (d, J = 7,03 Hz, 2 H), 7,40 (t, J = 8,13 Hz, 2 H), 7,54 (td, J = 7,69, 1,76 Hz, 1 H), 8,44 (d, J = 4,83 Hz, 1 H).

Etapa 2



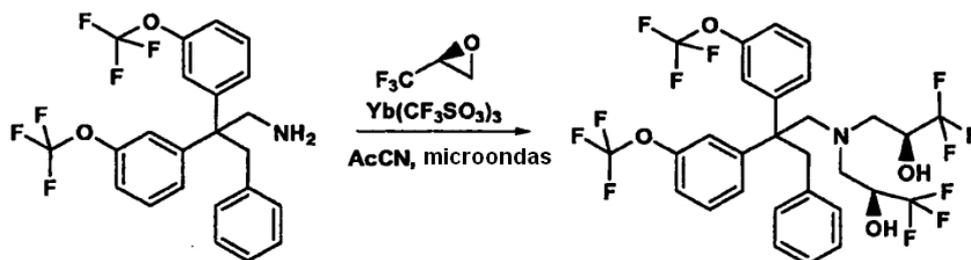
Se convirtió 3-(piridin-2-il)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propanonitrilo (100 mg, 0,2 mmol) purificado en 3-(piridin-2-il)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-amina en bruto como se describe en el Procedimiento 5. Se purificó la 3-(piridin-2-il)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-amina mediante un cartucho de gel de sílice ISCO (12 g) con elución a 25 ml/min y gradiente de 0 al 5% de MeOH/CH₂Cl₂ para producir un aceite transparente (50 mg, rendimiento del 63%). LCMS: TR = 1,71 min [M+H] 457,13 (2 min columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 30 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 2 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 5 ml/min, monitorización a 220 nm). Posteriormente, se convirtió la 3-(piridin-2-il)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-amina purificada en el Ejemplo 44 como se describe en el Procedimiento 6. La mezcla de reacción se purificó primero mediante HPLC preparativa (columna de 5 μ YMC Sunfire, 30 X 100 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 10 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 40 ml/min, monitorización a 220 nm), y a continuación se purificó adicionalmente usando un cartucho de gel de sílice ISCO (12 g) con elución 25 ml/min y gradiente de 0 al 5% de MeOH en CH₂Cl₂ durante 16 min para proporcionar el Ejemplo 44 en forma de un aceite incoloro (7 mg, rendimiento del 16%). LCMS: TR = 1,77 min [M+H] 568,94 (2 min columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 30 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 2 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 5 ml/min, monitorización a 220 nm); RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) ppm 2,79 - 2,90 (m, 2 H), 3,07 - 3,12 (m, 1 H), 3,15 - 3,21 (m, 1 H), 3,59 (d, J = 11,86 Hz, 1 H), 3,78 (d, J = 11,86 Hz, 1 H), 3,99 - 4,07 (m, 1 H), 5,99 (d, J = 7,91 Hz, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 6,91 (d, J = 7,91 Hz, 1 H), 6,98 (d, J = 7,91 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 6,15 Hz, 3 H), 7,18 - 7,28 (m, 3 H), 8,42 (d, J = 3,95 Hz, 1 H).

Ejemplo 45



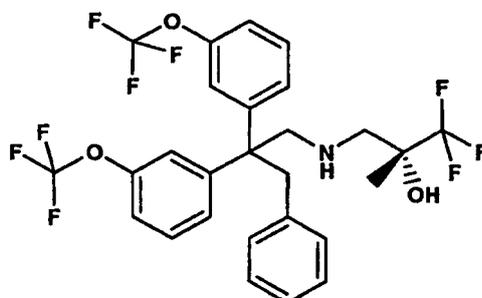
(2S,2'S)-3,3'-(3-phenyl-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propilazanodiil)bis(1,1,1-trifluoropropan-2-ol)

Procedimiento 24



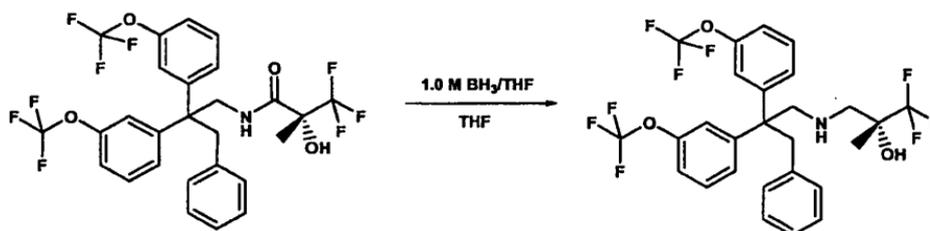
[0148] Se disolvió 3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-amina (40 mg, 0,09 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 10 (Procedimiento 13, 14, 15, y 16), en acetonitrilo anhidro (0,5 ml) en un vial para microondas. Se añadió a la solución (S)-2-(trifluorometil)oxirano (0,78 g, 7 mmol, 70% de ee, adquirido a TCI America) seguido de Yb(CF₃SO₃)₃ (50 mg, 0,08 mmol). El vial cerrado herméticamente se calentó a 135 °C durante 30 min con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (columna de 5 μ YMC Sunfire, 30 X 100 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 10 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 40 ml/min, monitorización a 220 nm) para proporcionar el Ejemplo 45 en forma de un aceite incoloro (15 mg, rendimiento del 25%, mezcla de diastereómeros). LCMS: TR = 2,29 min [M+H] 680,2 (2 min columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 30 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 2 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 5 ml/min, monitorización a 220 nm); HPLC: TR = 4,516 min (columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 50 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 4 minutos conteniendo PPA al 0,2%; 4 ml/min, monitorización a 220 nm); RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) ppm 2,64 - 2,80 (m, 5 H), 3,34 - 3,40 (m, 1 H), 3,49 - 3,60 (m, 4 H), 3,63 - 3,68 (m, 1 H), 6,59 (d, J = 7,03 Hz, 2 H), 6,90 (s, 1 H), 7,02 - 7,20 (m, 8 H), 7,33 (dc, J = 8,13, 7,98 Hz, 2 H).

15 Ejemplo 46



((R)-1,1,1-trifluoro-2-metil-3-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propilamino)propan-2-ol

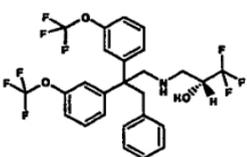
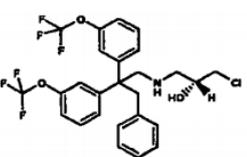
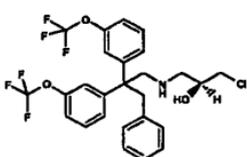
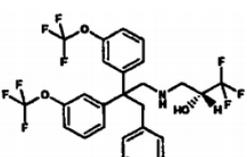
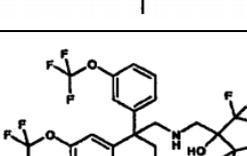
Procedimiento 25



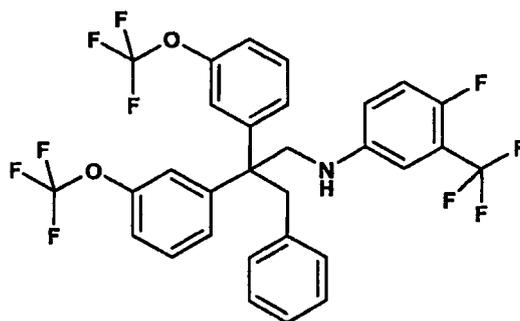
20 Se convirtió 3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-amina, preparada como se describe en el Ejemplo 7 (Procedimiento 13, 14, 15, y 16), en (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-N-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)propanamida (33 mg, rendimiento del 58%) como se describe en el Procedimiento 8. Se disolvió la (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-N-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)propanamida (24 mg, 0,04 mmol) en THF anhidro (2 ml), y a continuación se añadió a la solución anterior una solución 1,0 M de BH₃ en THF (0,16 ml, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 4 h, se enfrió a ta y se inactivó con agua. La parte acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y las porciones orgánicas combinadas se lavaron con NaCl sat., se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna de 5 μ YMC Sunfire, 30 X 100 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 10 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 40 ml/min, monitorización a 220 nm) para proporcionar el Ejemplo 46 en forma de un sólido de color blanco (12 mg, rendimiento del 52%). LCMS: [M+H] 582,2 (2 min columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 30 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 2 minutos conteniendo TFA al

0,1%; 5 ml/min, monitorización a 220 nm); HPLC: TR = 4,280 min (columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 50 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 4 minutos conteniendo PPA al 0,2%; 4 ml/min, monitorización a 220 nm); RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) ppm 1,40 (s, 3 H), 3,08 (d, J = 13,18 Hz, 1 H), 3,29 - 3,40 (m, 3 H), 3,74 (d, J = 12,30 Hz, 1 H), 3,83 (d, J = 13,18 Hz, 1 H), 6,63 (d, J = 7,47 Hz, 2 H), 6,70 (s, 1 H), 6,86 (d, J = 7,91 Hz, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 7,11 (t, J = 7,47 Hz, 2 H), 7,16 - 7,25 (m, 4 H), 7,29 (d, J = 8,35 Hz, 1 H), 7,36 (t, J = 8,13 Hz, 2 H), 7,50 (t, J = 7,91 Hz, 1 H).

Tabla 4

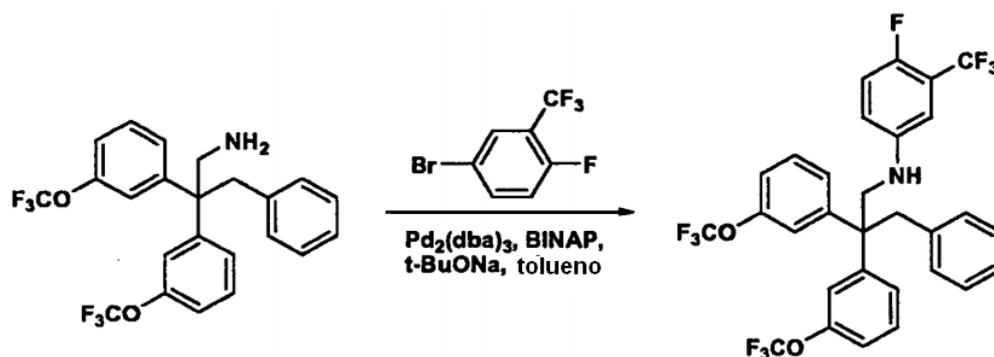
Ej. N°	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
47		(R)-1,1,1-trifluoro-3-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propilamino)propan-2-ol	3,896 LC (1) 568,11 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16,
48		(R)-1-cloro-3-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propilamino)propan-2-ol	1,90 LC (2) 548,08 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 6
49		(S)-1-cloro-3-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propilamino)propan-2-ol	1,90 LC (2) 548,08 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 6
50		(R)-1,1,1-trifluoro-3-(3-p-tolil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propilamino)propan-2-ol	2,002 LC (2) 581,98 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 6
51		1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-((3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propilamino)metil)propan-2-ol	4,768 LC (4) 636,1 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 8, 25

Ejemplo 52



4-fluoro-N-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)-3-(trifluorometil)benzenamina

Procedimiento 26

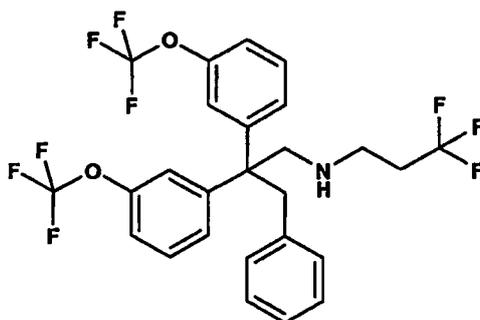


5 A una solución de 3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-amina (45 mg, 0,1 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 7 (Procedimiento 13, 14, 15, y 16), en tolueno (1 ml) se añadieron 4-bromo-1-fluoro-2-(trifluorometil)benceno (29 mg, 0,1 mmol), t-butoxido sódico (29 mg, 0,3 mmol), BINAP (10 mg, 0,016 mmol) y tri(dibencilidenacetona) dipaladio (10 mg, 0,011 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C

10 durante una noche, se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc (aprox. 20 ml). La porción orgánica se lavó con NaHCO₃ sat., NaCl sat., se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite. El aceite se disolvió en CH₂Cl₂ y se cargó directamente en un cartucho de gel de sílice ISCO (12 g) con elución a 25 ml/min y gradiente de 0 al 20% de EtOAc en hexano durante 22 min para proporcionar el Ejemplo 52 en forma de un aceite incoloro (20 mg, rendimiento del 32%). LCMS: TR = 2,52 min [M+H]⁺ 618,11 (2 min columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 30 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 2 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 5 ml/min, monitorización a 220 nm); HPLC: TR = 4,97 min (columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 50 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 4 minutos conteniendo PPA al 0,2%; 4 ml/min, monitorización a 220 nm); RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) ppm 3,48 (s, 2 H), 3,51 (s, 2 H), 6,47 (d, J = 7,91 Hz, 2 H), 6,60 - 6,67 (m, 2 H), 6,94 - 7,00 (m, 3 H), 7,03 - 7,08 (m, 4 H), 7,10 - 7,19 (m, 3 H), 7,35 (t, J = 7,25 Hz, 2 H).

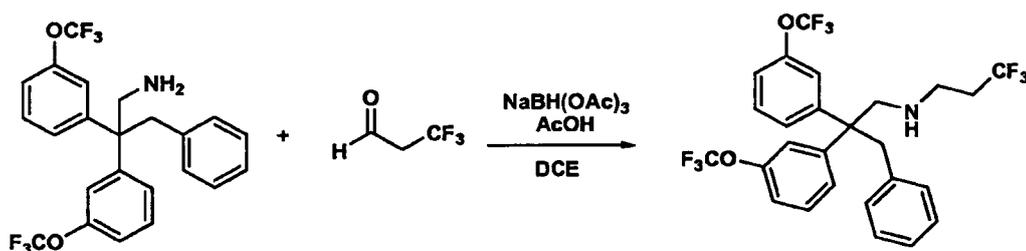
15

Ejemplo 53



3,3,3-trifluoro-N-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)propan-1-amina

Procedimiento 27



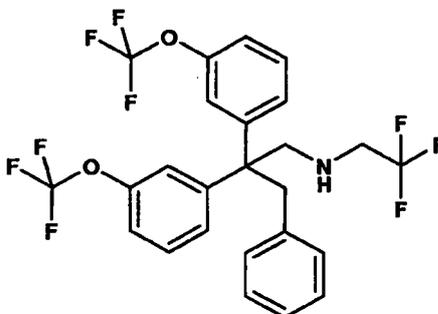
20

A una solución de 3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-amina (21 mg, 0,05 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 10 (Procedimiento 13, 14, 15, y 16), en DCE (0,5 ml) se añadieron 3,3,3-trifluoropropanal (8 mg, 0,07 mmol), NaBH(OAc)₃ (15 mg, 0,07 mmol) y ácido acético (3 uL, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4,5 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NaOH 1 N (1 ml) y se extrajo con Et₂O (aprox. 20 ml). La porción orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para producir un residuo. El residuo se purificó primero mediante un cartucho de gel de sílice ISCO (12 g) con elución a

25

25 ml/min y gradiente de 0 al 5% de EtOAc en hexano, y a continuación se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (columna de 5 μ YMC Sunfire, 30 X 100 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 10 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 40 ml/min, monitorización a 220 nm) para proporcionar el Ejemplo 53 en forma de un aceite incoloro (5 mg, rendimiento del 18%). LCMS: TR = 1,88 min [M+H] 552,11 (2 min columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 30 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 2 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 5 ml/min, monitorización a 220 nm); RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) ppm 2,22 (ddd, J = 18,02, 10,77, 3,74 Hz, 2 H), 2,81 (t, J = 7,03 Hz, 2 H), 3,01 (s, 2 H), 3,49 (s, 2 H), 6,58 (d, J = 7,03 Hz, 2 H), 6,92 (s, 2 H), 7,01 (d, J = 7,91 Hz, 2 H), 7,05 - 7,15 (m, 5 H), 7,31 (t, J = 8,13 Hz, 2 H).

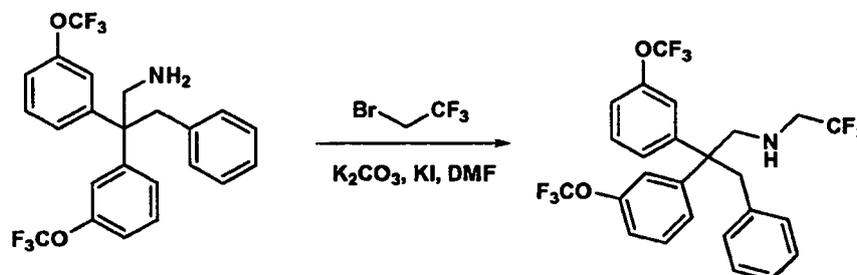
Ejemplo 54



10

3-fenil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-amina

Procedimiento 28



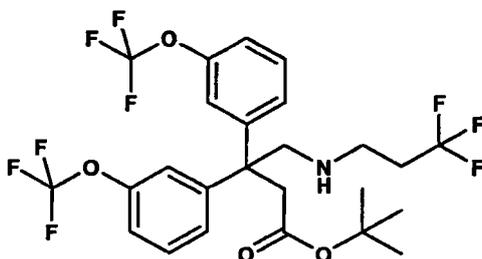
15

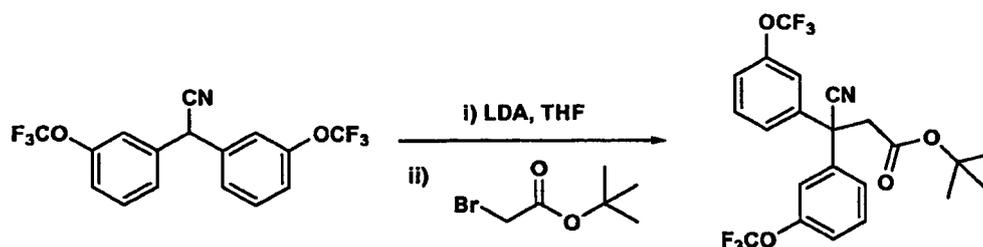
20

25

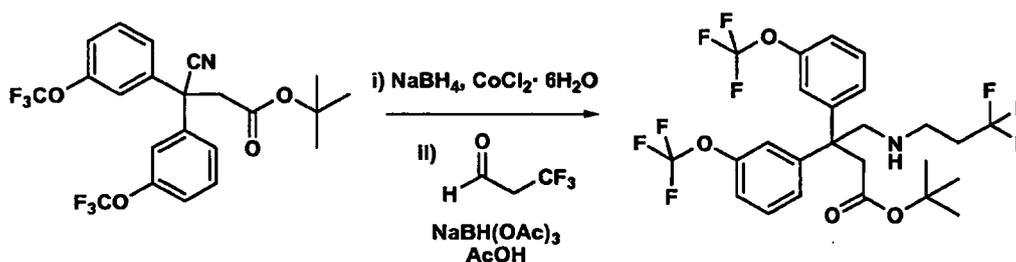
Se disolvió 3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-amina (45 mg, 0,1 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 10 (Procedimiento 13, 14, 15, y 16), en DMF (1 ml) en un vial para microondas, seguido de la adición de 2-bromo-1,1,1-trifluoroetano (24 mg, 0,2 mmol), K₂CO₃ (41 mg, 0,3 mmol) y KI (2 mg, 0,012 mmol). El vial cerrado herméticamente se calentó a 230 °C durante 1,5 h con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se purificó primero por HPLC preparativa (columna de 5 μ YMC Sunfire, 30 X 100 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 10 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 40 ml/min, monitorización a 220 nm), y a continuación se purificó adicionalmente usando un cartucho de gel de sílice ISCO (4 g) con elución a 15 ml/min y gradiente de 0 al 15% de EtOAc en hexano para proporcionar el Ejemplo 54 en forma de un aceite incoloro (6 mg, rendimiento del 11%). LCMS: TR = 2,193 min [M+H] 538,08 (2 min columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 30 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 2 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 5 ml/min, monitorización a 220 nm); RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) ppm 3,01 - 3,09 (m, 4 H), 3,42 (s, 2 H), 6,51 (d, J = 7,03 Hz, 2 H), 6,84 (s, 2 H), 6,95 (d, J = 7,91 Hz, 2 H), 6,98 - 7,09 (m, 5 H), 7,25 (t, J = 8,13 Hz, 2 H).

Ejemplo 55



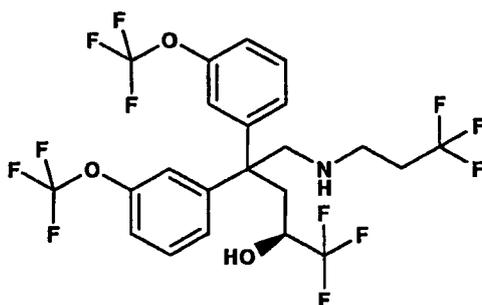
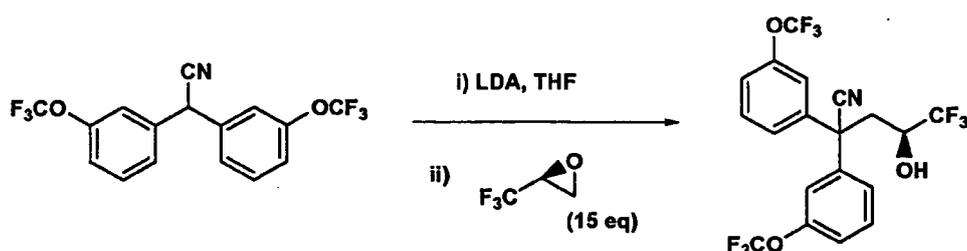
3,3-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)4-(3,3,3-trifluoropropilamino)butanoato de terc-butilo**Procedimiento 29****Etapas 1**

5 Se preparó 2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)acetone nitrilo (100 mg, 0,3 mmol) como se describe en el Ejemplo 10 (Procedimiento 13 y 14). A una solución de diisopropilamina (0,146 ml, 1,04 mmol) en THF (3 ml) se añadió gota a gota a -78 °C n-BuLi (1,6 M en hexano, 0,675 ml, 1,08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. Se añadió gota a gota a la mezcla de reacción una solución de (2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)acetone nitrilo (300 mg, 0,83 mmol) en THF (0,5 ml) y se agitó durante 1 h. Se añadió gota a gota 2-bromoacetato de terc-butilo (0,159 ml, 1,08 mmol), a continuación se retiró el baño de refrigeración y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 45 min. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (15 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 x 15 ml). Las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el 3-ciano-3,3-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propanoato de terc-butilo en bruto. El 3-ciano-3,3-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propanoato de terc-butilo en bruto se purificó mediante un cartucho de gel de sílice ISCO (12 g) con elución a 25 ml/min y gradiente de 0 al 25% de EtOAc en hexano para producir un sólido de color blanco (84 mg, rendimiento del 63%). LCMS: TR = 2,18 min [M+H] 476,02 (2 min columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 30 mm eluyendo con 75-90% de MeOH/H₂O durante 2 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 5 ml/min, monitorización a 220 nm); RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) ppm 1,30 (s, 9 H), 3,33 (s, 2 H), 7,21 - 7,24 (m, 4 H), 7,36 (d, J = 8,35 Hz, 2 H), 7,45 (t, J = 8,35 Hz, 2 H).

Etapas 2

20 Se convirtió el 3-ciano-3,3-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propanoato de terc-butilo purificado (80 mg, 0,2 mmol) en 4-amino-3,3-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)butanoato de terc-butilo en bruto (50 mg, rendimiento del 61%) como se describe en el Procedimiento 5. El 4-amino-3,3-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)butanoato de terc-butilo en bruto se purificó mediante un cartucho de gel de sílice ISCO (12 g) con elución a 25 ml/min y gradiente de 0 al 5% de MeOH en CH₂Cl₂ para producir un aceite transparente. LCMS: TR = 1,94 min [M+H] 479,98 (2 min columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 30 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 2 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 5 ml/min, monitorización a 220 nm). El 4-amino-3,3-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)butanoato de terc-butilo purificado se convirtió en 3,3-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)4-(3,3,3-trifluoropropilamino)butanoato de terc-butilo en bruto como se describe en el Procedimiento 27. La mezcla de reacción en bruto se purificó primero por HPLC preparativa (columna de 5 μ YMC Sunfire, 30 X 100 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 10 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 40 ml/min, monitorización a 220 nm), y a continuación se purificó adicionalmente usando un cartucho de gel de sílice ISCO (12 g) con elución a 25 ml/min y gradiente de 0 al 20% de EtOAc en hexano para dar el Ejemplo 55 en forma de un aceite incoloro (12 mg, rendimiento del 21%). LCMS: TR = 1,96 min [M+H] 576,0 (2 min columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 30 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 2 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 5 ml/min, monitorización a 220 nm); HPLC: TR = 3,85 min (columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 50 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 4 minutos conteniendo PPA al 0,2%; 4 ml/min, monitorización a 220 nm); RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) ppm 1,10 - 1,14 (s, 9 H), 2,16 - 2,24 (m, 2 H), 2,81 (t, J = 7,03 Hz, 2 H), 3,17 (s, 2 H), 3,46 (s, 2 H), 6,97 (s, 2 H), 7,04 (d, J = 7,91 Hz, 2 H), 7,09 (d, J = 7,91 Hz, 2 H), 7,30 (t, J = 8,13 Hz, 2 H).

Ejemplo 56

**(S)-1,1,1-trifluoro-4,4-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)-5-(3,3,3-trifluoropropilamino)pentan-2-ol****Procedimiento 30****Etapa 1**

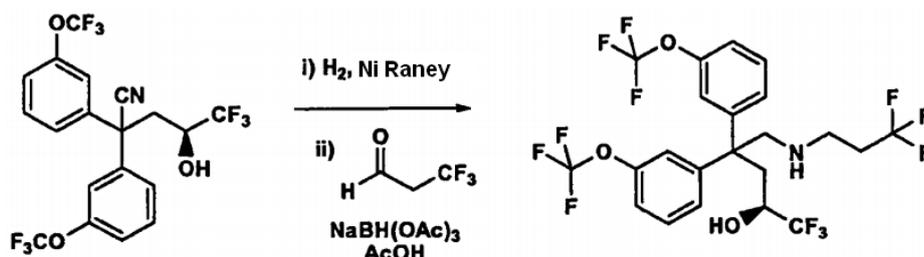
5

A una solución de diisopropilamina (0,305 ml, 2,16 mmol) en THF (6 ml) se añadió gota a gota a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ una solución 1,6 M de n-BuLi en hexano (1,35 ml, 2,16 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. A esta mezcla se añadió una solución de 2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)acetonitrilo (600 mg, 1,7 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 10 (Procedimiento 13 y 14). La mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h y a continuación se añadió gota a gota a la mezcla (S)-2-(trifluorometil)oxirano (2,8 g, 25,0 mmol, 70% de ee, adquirido a TCI America). Se retiró del baño de refrigeración y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. Se añadió (S)-2-(trifluorometil)oxirano adicional (0,12 g, 1,1 mmol, 70% de ee, adquirido a TCI America) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h más y a continuación se vertió en H_2O y se extrajo con EtOAc (50 ml). Las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (TR = 23,65 min, columna de $5\ \mu\text{m}$ YMC Sunfire, $30\ \text{X}\ 100\ \text{mm}$ eluyendo con 20-100% de MeOH/ H_2O durante 25 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 30 ml/min, monitorización a 220 nm) para dar (S)-5,5,5-trifluoro-4-hidroxi-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)pentanonitrilo (280 mg, rendimiento del 36%, 70% de ee) en forma de un aceite incoloro transparente. LCMS: TR = 3,898 min [M+H] 474,0 (4 min columna C18 Phenomenex Luna, $4,6\ \text{X}\ 50\ \text{mm}$ eluyendo con 10-90% de MeOH/ H_2O durante 4 minutos conteniendo NH_4OAc 10 mM; 4 ml/min, monitorización a 220 nm); RMN: 400 MHz ^1H (CDCl_3) ppm 2,55 - 2,64 (m, 1 H) 2,66 - 2,78 (m, 2 H) 3,87 - 3,95 (m, 1 H) 7,10 - 7,21 (m, 4 H) 7,23 - 7,27 (m, 1 H) 7,30 - 7,42 (m, 3 H).

10

15

20

Etapa 2

25

30

Se convirtió (S)-5,5,5-trifluoro-4-hidroxi-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)pentanonitrilo (120 mg, 0,25 mmol, 70% de ee), preparado como se describe en el Procedimiento 30, en (S)-5-amino-1,1,1-trifluoro-4,4-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)pentan-2-ol (60 mg, rendimiento del 50%, 70% de ee) como se describe en el Procedimiento 16. LCMS: TR = 3,07 min [M+H] 478,1 (4 min columna C18 Phenomenex Luna, $4,6\ \text{X}\ 50\ \text{mm}$ eluyendo con 10-90% de MeOH/ H_2O durante 4 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 4 ml/min, monitorización a 220 nm). A continuación se convirtió el (S)-5-amino-1,1,1-trifluoro-4,4-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)pentan-2-ol (70% de ee) en el Ejemplo 56 (10 mg, rendimiento del 11%, 70% de ee) como se describe en el Procedimiento 27. LCMS: TR = 1,89 min [M+H] 574,1 (2 min columna C18 Phenomenex Luna, $4,6\ \text{X}\ 30\ \text{mm}$ eluyendo con 10-90% de MeOH/ H_2O durante 2 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 5 ml/min, monitorización a 220 nm); HPLC: TR = 3,61 min (columna C18 Phenomenex

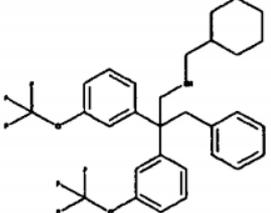
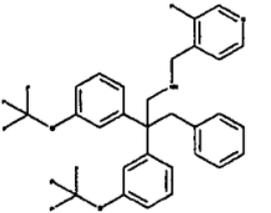
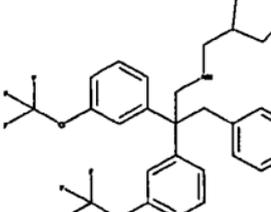
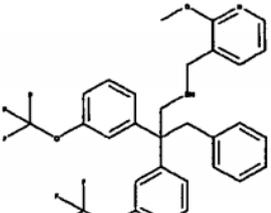
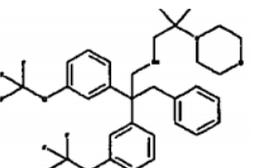
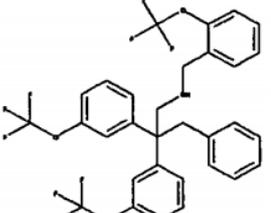
Luna, 4,6 X 50 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 4 minutos conteniendo PPA al 0,2%; 4 ml/min, monitorización a 220 nm). RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) ppm 2,24 - 2,35 (m, J = 10,58, 10,58, 10,58, 7,03, 6,92 Hz, 2 H), 2,54 - 2,60 (m, 1 H), 2,62 - 2,70 (m, 1 H), 2,86 - 2,96 (m, 2 H), 3,24 (d, J = 11,42 Hz, 1 H), 3,63 (d, J = 11,42 Hz, 1 H), 3,76 - 3,83 (m, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 7,03 (d, J = 7,91 Hz, 1 H), 7,12 (d, J = 7,91 Hz, 2 H), 7,19 (d, J = 7,47 Hz, 1 H), 7,35 (t, J = 8,13 Hz, 1 H), 7,44 (t, J = 7,91 Hz, 1 H).

5

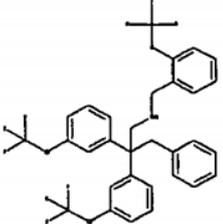
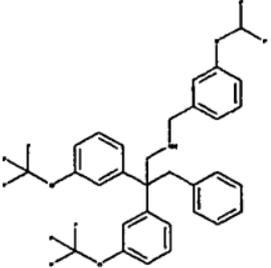
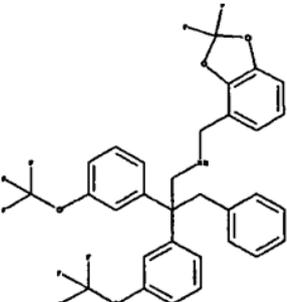
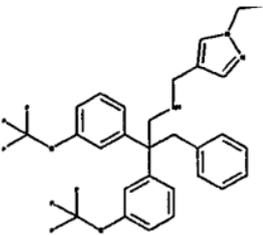
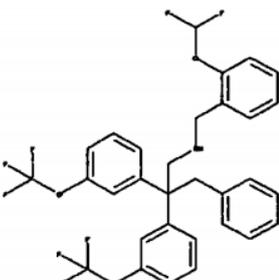
Tabla 5

Ej. N°	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
57		3,3,3-trifluoro-N-(3-(5-metilisoxazol-3-il)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)propan-1-amina	3,62 LC (4) 557,2 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 22, 27
58		N-(4-fluorobencil)-3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-amina	3,70 LC (3) 564,21 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 27
59		N-(2-fluorobencil)-3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-amina	3,67 LC (3) 564,23 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 5, 16, 27
60		3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)-N-(3-(trifluorometil)encil)propan-1-amina	3,81 LC (3) 614,17 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 27
61		N1,N1,2,2-tetrametil-N3-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)propano-1,3-diamina	3,64 LC (3) 569,3 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 27
62		3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)-N-(2-(trifluorometil)encil)propan-1-amina	3,89 LC (3) 614,7 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 27

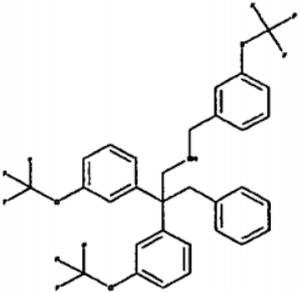
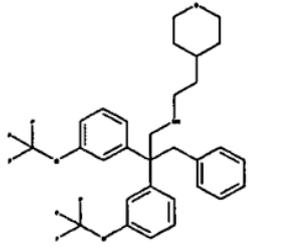
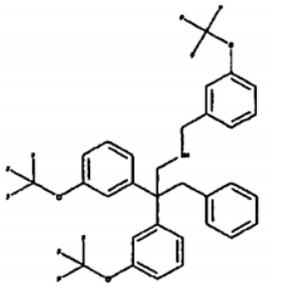
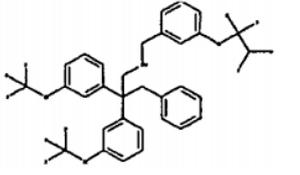
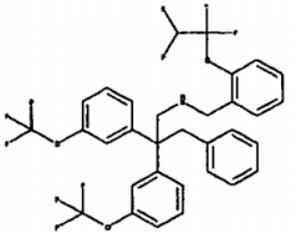
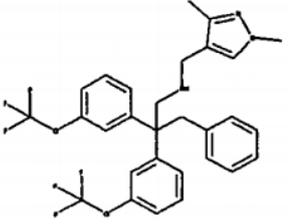
(continúa)

Ej. N°	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
63		N-(ciclohexilmetil)-3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil) propan-1-amina	3,77 LC (3) 552,30 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 27
64		N-((3-fluoropiridin-4-il) metil)-3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil) propan-1-amina	3,69 LC (3) 565,22 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 27
65		N-(ciclopentilmetil)-3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil) propan-1-amina	3,71 LC (3) 538,29 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15,16, 27
66		N-((2-metoxipiridin-3-il) metil)-3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil) propan-1-amina	3,64 LC (3) 577,22 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 27
67		N-(2-metil-2-morfolinopropil)-3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi) fenil) propan-1-amina	3,73 LC (3) 597,25 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 27
68		3-fenil-N-(2-(trifluorometoxi) bencil)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi) fenil) propan-1-amina	3,82 LC (3) 630,17 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 27

(continúa)

Ej. N°	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
69		3-fenil-2,2-bis (3-(trifluorometoxi) fenil)-N-(2-(trifluorometilto) bencil) propan-1-amina	3,90 LC (3) 646,13 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 27
70		N-(3-(difluorometoxi)bencil)-3-fenil-2,2-bis (3-(trifluorometoxi)fenil) propan-1-amina	3,73 LC (3) 612,18 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 27
71		N-((2,2-difluorobenzo[d][1,3] dioxol-4-il)metil)-3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi) fenil) propan-1-amina	3,82 LC (3) 626,15 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 27
72		N-((1-etil-1H-pirazol-4-il) metil)-3-fenil-2,2-bis (3-(trifluorometoxi)fenil) propan-1-amina	3,59 LC (3) 564,25 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 27
73		N-(2-(difluorometoxi)bencil)-3-fenil-2,2-bis (3-(trifluorometoxi)fenil) propan-1-amina	3,71 LC (3) 612,17 [M+M] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 27

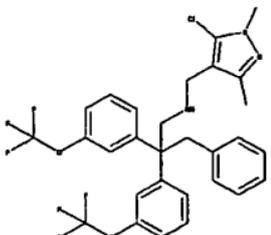
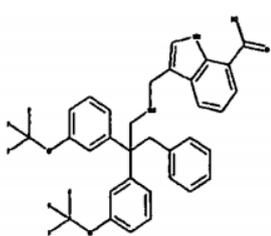
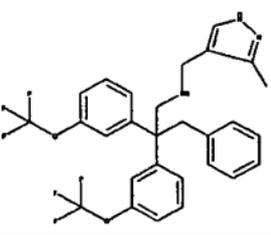
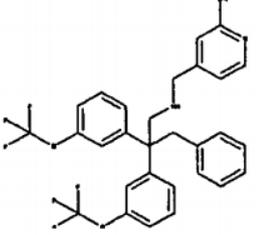
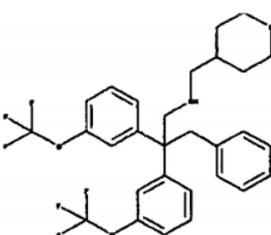
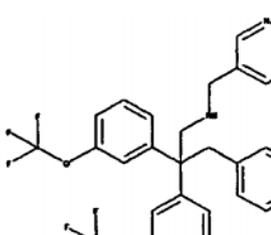
(continúa)

Ej. N°	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
74		3-fenil-2,2-bis (3-(trifluorometoxi) fenil)-N-(3-(trifluorometilto) bencil) propan-1-amina	3,91 LC (3) 646,13 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 27
75		3-fenil-N-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-2,2-bis (3-(trifluorometoxi)fenil) propan-1-amina	3,62 LC (3) 568,26 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 27
76		3-fenil-N-(3-(trifluorometoxi) bencil)-2,2-bis (3-(trifluorometoxi)fenil) propan-1-amina	3,83 LC (3) 630,16 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 27
77		3-fenil-N-(3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)bencil)-2,2-bis (3-(trifluorometoxi)fenil) propan-1-amina	3,77 LC (3) 662,17 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 27
78		3-fenil-N-(2-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)bencil)-2,2-bis (3-(trifluorometoxi)fenil) propan-1-amina	3,80 LC (3) 662,16 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 27
79		N-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il) metil)-3-fenil-2,2-bis (3-(trifluorometoxi)fenil) propan-1-amina	3,55 LC (3) 564,25 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 27

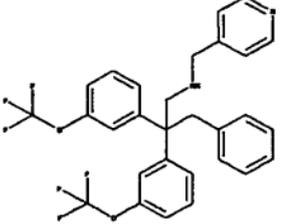
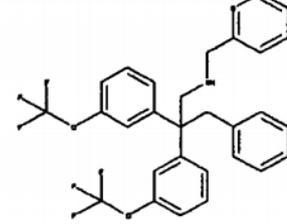
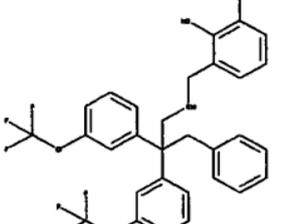
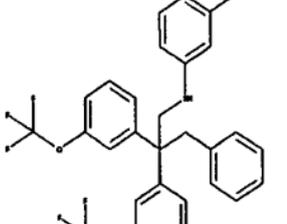
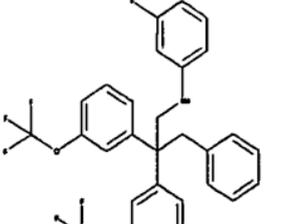
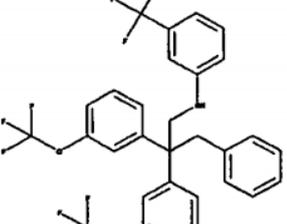
(continúa)

Ej. N°	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
80		N-((2-cloropiridin-3-il) metil)-3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-amina	3,70 LC (3) 581,17 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 27
81		N-((5-fluoro-1H-indol-3-il) metil)-3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-amina	3,72 LC (3) 603,18 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 27
82		N-((5-metoxi-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)-3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-amina	3,56 LC (3) 594,23 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 27
83		N-((3,5-dimetilisoxazol-4-il) metil)-3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-amina	3,62 LC (3) 565,24 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 27
84		3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)-N-((1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)metil)propan-1-amina	3,56 LC (3) 578,24 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 27
85		N-((3-cloropiridin-4-il) metil)-3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-amina	3,87 LC (3) 581,18 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 27

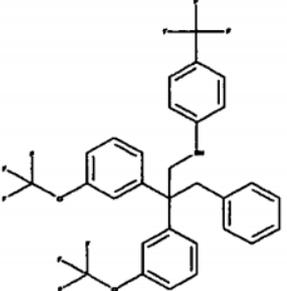
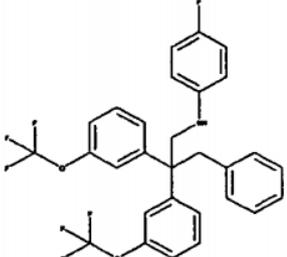
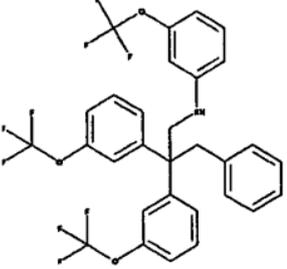
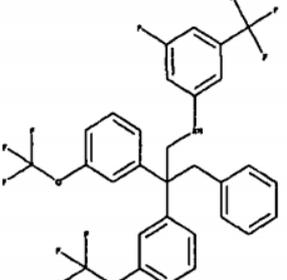
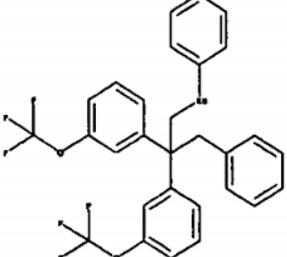
(continúa)

Ej. N°	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
86		N-((5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)-3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-amina	3,59 LC (3) 598,20 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 27
87		Ácido 3-((3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propilamino)metil)-1H-indolo-7-carboxílico	3,63 LC (3) 629,17 [M+M] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 27
88		N-((3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-amina	3,52 LC (3) 552,26 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 27
89		4-((3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propilamino)metil)piridin-2-ol	3,53 LC (3) 563,19 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 27
90		3-fenil-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-amina	3,62 LC (3) 554,26 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 27
91		3-fenil-N-(piridin-3-ilmetil)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-amina	3,54 LC (3) 547,26 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 27

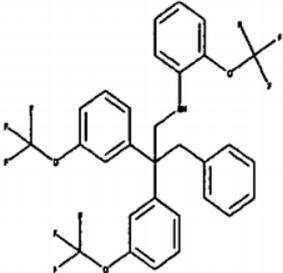
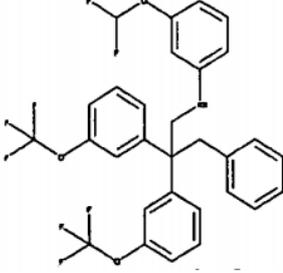
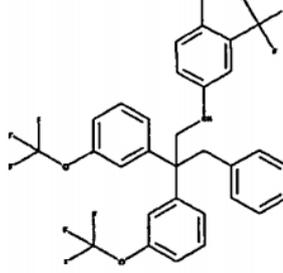
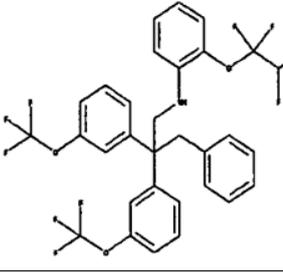
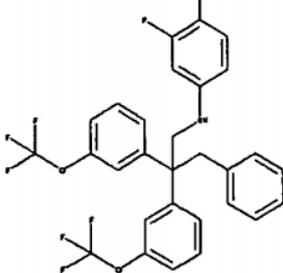
(continúa)

Ej. N°	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
92		3-fenil-N-(piridin-4-ilmetil)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil) propan-1-amina	3,60 LC (3) 547,26 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 27
93		3-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil) propan-1-amina	3,62 LC (3) 547,25 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 27
94		2-fluoro-6-((3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propilamino)metil)fenol	3,63 LC (3) 580,21 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 27
95		3-metil-N-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)anilina	5,04 LC (3) 546,22 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 26
96		3-fluoro-N-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)anilina	4,72 LC (3) 550,28 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 26
97		3-fluoro-N-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)anilina	4,86 LC (3) 600,28 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 26

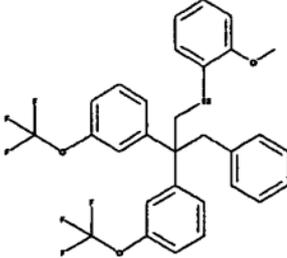
(continúa)

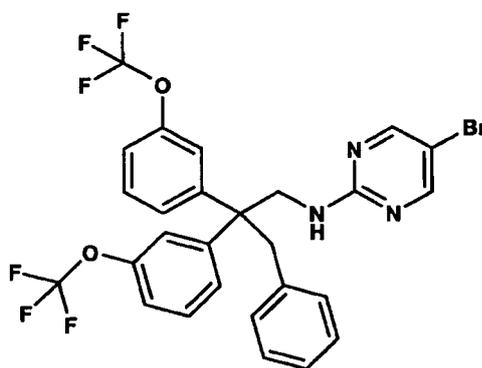
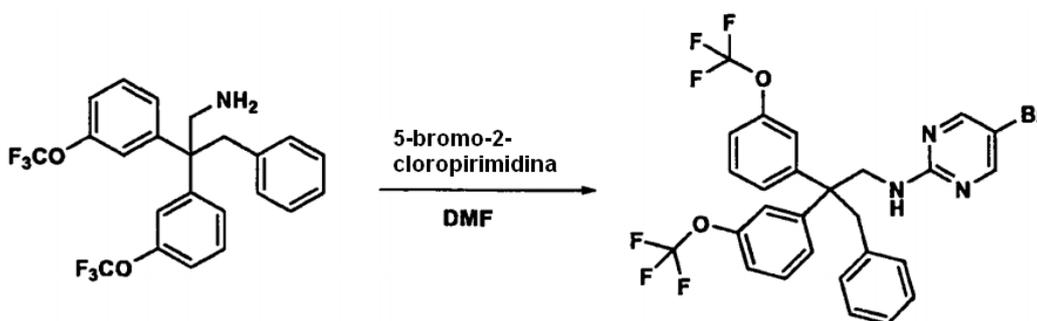
Ej. N°	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
98		N-(3-fenil-2,2-bis (3-(trifluorometoxi)fenil) propil)-4-(trifluorometil) anilina	4,80 LC (3) 600,28 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 26
99		4-fluoro-N-(3-fenil-2,2-bis (3-(trifluorometoxi)fenil) propil)anilina	4,73 LC (3) 550,29 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 26
100		N-(3-fenil-2,2-bis (3-(trifluorometoxi)fenil) propil)-3-(trifluorometoxi) anilina	4,95 LC (3) 616,26 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 26
101		3-fluoro-N-(3-fenil-2,2-bis (3-(trifluorometoxi)fenil) propil)-5-(trifluorometil) anilina	4,92 LC (3) 618,24 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 26
102		N-(3-fenil-2,2-bis (3-(trifluorometoxi)fenil) propil)anilina	4,79 LC (3) 532,29 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 26

(continúa)

Ej. N°	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
103		N-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)-2-(trifluorometoxi)anilina	5,12 LC (3) 616,10 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 26
104		3-(difluorometoxi)-N-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)anilina	4,62 LC (3) 598,25 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 26
105		4-metil-N-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)-3-(trifluorometil)anilina	5,16 LC (3) 614,28 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 26
106		N-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)anilina	4,79 LC (3) 648,26 [M+M] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 26
107		3,4-difluoro-N-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)anilina	4,73 LC (3) 568,27 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 26

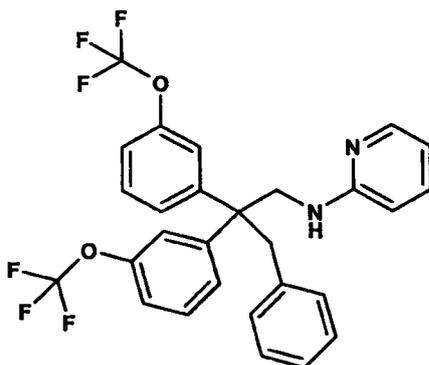
(continúa)

Ej. N°	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
108		2-metoxi-N-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)anilina	4,91 LC (3) 562,3 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 26

Ejemplo 109**5-bromo-N-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)pirimidin-2-amina****Procedimiento 31**

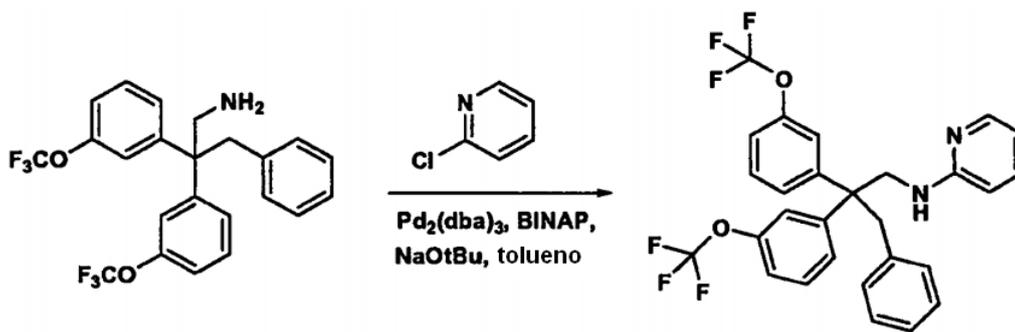
A una solución de 3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-amina (118 mg, 0,3 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 10 (Procedimiento 13, 14, 15, y 16), en DMF (1 ml) se añadió 5-bromo-2-cloropirimidina (100 mg, 0,5 mmol) y la reacción se calentó a 150 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en NaHCO₃ sat. (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un residuo. El residuo se purificó en un cartucho de gel de sílice ISCO con elución a un gradiente de 0 al 20% de EtOAc en hexano para proporcionar el Ejemplo 109 en forma de un aceite incoloro transparente (94 mg, rendimiento del 59%). LCMS: TR = 2,49 min [M+H]⁺ 613,81 (2 min columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 30 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 2 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 5 ml/min, monitorización a 220 nm); RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) ppm 3,43 (s, 2 H), 4,00 (d, J = 5,71 Hz, 2 H), 4,76 (t, J = 5,49 Hz, 1 H), 6,51 (d, J = 7,03 Hz, 2 H), 6,98 (s, 2 H) 7,03 - 7,15 (m, 7 H), 7,32 (t, J = 8,13 Hz, 2 H), 8,25 (s, 2 H).

Ejemplo 110



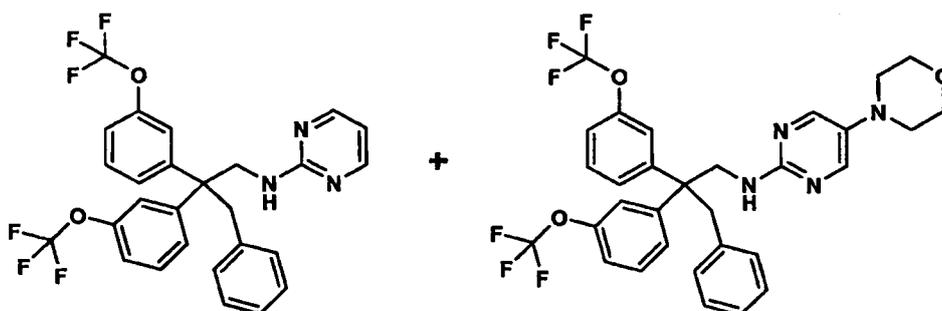
N-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)piridin-2-amina

Procedimiento 32



- 5 A una solución de 3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-amina (34 mg, 0,08 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 10 (Procedimiento 13, 14, 15, y 16), en tolueno (1 ml) se añadieron 2-cloropiridina (0,007 ml, 0,08 mmol), Pd₂(dba)₃ (4 mg, 0,004 mmol), BINAP (5 mg, 0,006 mmol) y t-butóxido sódico (13,5 mg, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h para producir un producto en bruto. El producto en bruto se purificó en un cartucho de gel de sílice ISCO con elución a un gradiente de 0 al 30% de EtOAc en hexano para proporcionar el Ejemplo 110 en forma de una espuma de color blanco (34 mg, rendimiento del 85%). LCMS: TR = 1,92 min [M+H] 533,07 (2 min columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 30 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 2 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 5 ml/min, monitorización a 220 nm); RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) ppm 3,48 (s, 2 H), 3,83 (d, J = 5,71 Hz, 2 H), 6,29 (d, J = 8,35 Hz, 1 H), 6,53 (d, J = 7,47 Hz, 2 H), 6,58 - 6,62 (m, 1 H), 6,99 - 7,06 (m, 4 H), 7,09 - 7,16 (m, 5 H), 7,33 (t, J = 7,91 Hz, 2 H), 7,37 - 7,43 (m, 1 H), 8,08 (d, J = 3,95 Hz, 1 H).

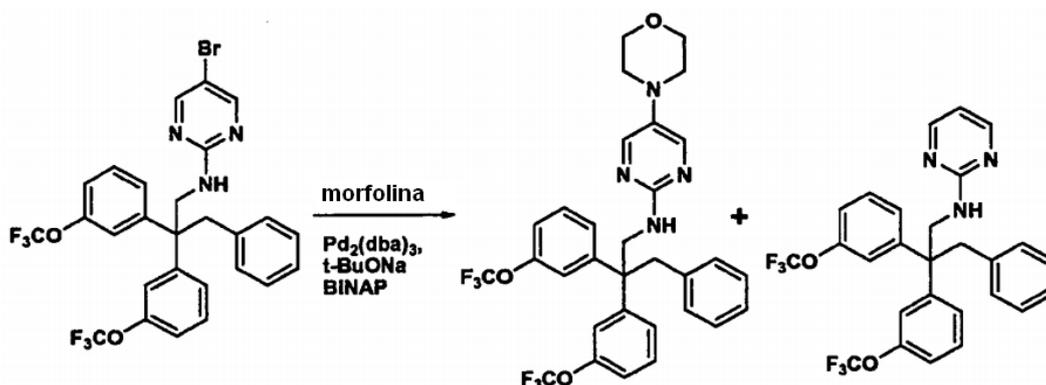
15 **Ejemplos 111 y 112**



N-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)pirimidin-2-amina (trifluorometoxi)fenil)propil)pirimidin-2-amina, respectivamente

y 5-morfolino-N-(3-fenil-2,2-bis(3-

Procedimiento 33

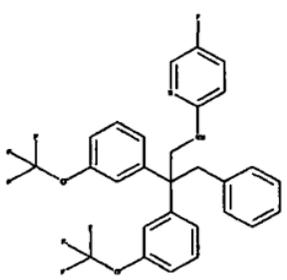
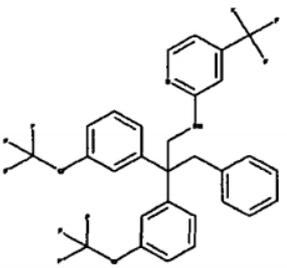


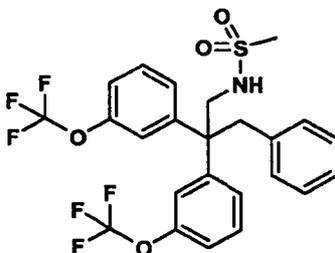
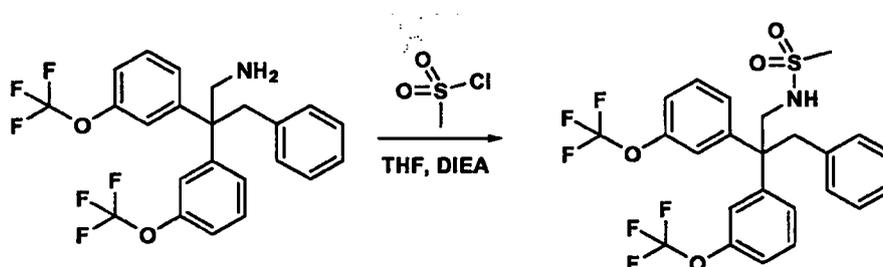
5 A una solución del Ejemplo 109 (41 mg, 0,068 mmol) en tolueno (0,5 ml) se añadieron morfolina (0,006 ml, 0,068 mmol), Pd₂(dba)₃ (4 mg, 0,004 mmol), BINAP (5 mg, 0,008 mmol) y t-butóxido sódico (14 mg, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h para producir los productos en bruto. Los productos en bruto se purificaron en un cartucho de gel de sílice ISCO con elución a un gradiente de 0 al 100% de EtOAc en hexano para proporcionar el Ejemplo 112 en forma de un aceite de color amarillo claro (10 mg, rendimiento del 24%): LCMS: TR = 2,16 min [M+H]⁺ 619,10 (2 min columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 30 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 2 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 5 ml/min, monitorización a 220 nm); RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) ppm 2,98 - 3,02 (m, 4 H) 3,45 (s, 2 H) 3,83 - 3,88 (m, 4 H) 4,00 (d, J = 5,71 Hz, 2 H) 4,50 (t, J = 5,71 Hz, 1 H) 6,55 (d, J = 7,03 Hz, 2 H) 6,99 - 7,06 (m, 4 H) 7,08 - 7,14 (m, 5 H) 7,31 (t, J = 8,13 Hz, 2 H) 8,02 (s, 2 H); y el Ejemplo 111 en forma de un aceite de color amarillo claro (8 mg, rendimiento del 22%): LCMS: TR = 2,10 min [M+H]⁺ 534,00 (2 min columna C18 Phenomenex Luna, 4,6 X 30 mm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 2 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 5 ml/min, monitorización a 220 nm); RMN: 400 MHz ¹H (CDCl₃) ppm 3,45 (s, 2 H) 4,05 (d, J = 5,71 Hz, 2 H) 4,73 (t, J = 5,71 Hz, 1 H) 6,54 - 6,59 (m, 3 H) 6,98 - 7,07 (m, 4 H) 7,08 - 7,15 (m, 5 H) 7,31 (t, J = 8,13 Hz, 2 H) 8,25 (d, J = 4,83 Hz, 2 H).

Tabla 6

Ej. N°	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
113		N-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)-6-(trifluorometil)piridin-2-amina	4,64 LC (3) 601,24 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 32
114		N-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)-6-(trifluorometil)piridin-3-amina	4,41 LC (3) 601,24 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 32

(continúa)

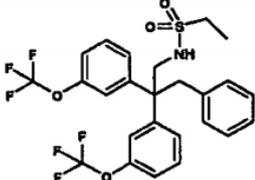
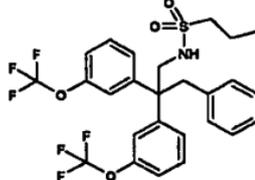
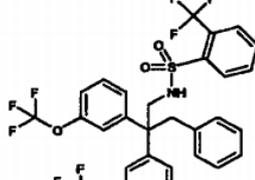
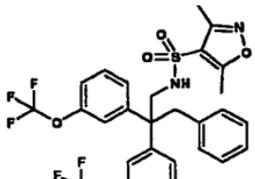
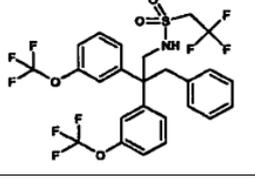
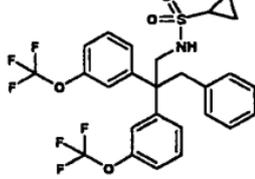
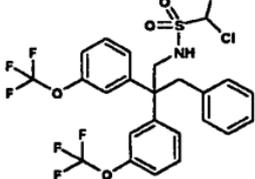
Ej. N°	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
115		5-fluoro-N-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)piridin-2-amina	3,91 LC (3) 551,24 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 32
116		N-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina	4,20 LC (3) 601,23 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 32

Ejemplo 117**5 N-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)metanosulfonamida****Procedimiento 34**

Se disolvió 3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-amina (18 mg, 0,04 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 10 (Procedimiento 13, 14, 15, y 16), en THF anhidro (1,4 ml), y a continuación se añadieron a la solución N,N-diisopropiletilamina (0,021 ml, 0,12 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (6,8 mg, 0,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se disolvió en DMF seguido de purificación por HPLC preparativa (columna OBD C18 Waters SunFire, 19 X 100 mm X 5 µm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 10 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 20 ml/min, monitorización a 220 nm) para proporcionar el Ejemplo 117 (13 mg, rendimiento del 62%). LCMS: [M+H]⁺ 534,13 (4 min columna C18 Waters Sunfire, 4,6 X 50 mm X 5 µm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 4 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 4 ml/min, monitorización a 220 nm); HPLC: TR = 4,14 min (4 min columna C18 Waters Sunfire, 4,6 X 50 mm X 5 µm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 4 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 4 ml/min, monitorización a

220 nm).

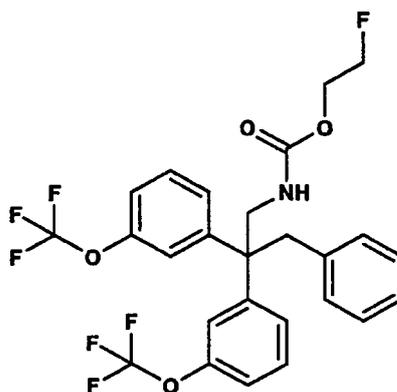
Tabla 7

Ej. N°	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
118		N-(3-fenil-2,2-bis (3-(trifluorometoxi) fenil)propil) etanosulfonamida	4,17 LC (3) 548,14 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 34
119		N-(3-fenil-2,2-bis (3-(trifluorometoxi) fenil)propil) propano-1- sulfonamida	4,23 LC (3) 562,14 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 34
120		N-(3-fenil-2,2-bis (3-(trifluorometoxi) fenil)propil)- 2-(trifluorometil) benzenosulfonamida	4,32 LC (3) 664,13 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 34
121		3,5-dimetil-N-(3-fenil- 2,2-bis (3-(trifluorometoxi) fenil) propil)isoxazol- 4-sulfonamida	4,25 LC (3) 615,14 [m+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 34
122		2,2,2-trifluoro-N-(3- fenil-2,2-bis (3-(trifluorometoxi) fenil) propil) etanosulfonamida	4,21 LC (3) 602,10 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 34
123		N-(3-fenil-2,2- bis-(trifluorometoxi) fenil)propil) ciclopropanosulfonamida	4,19 LC (3) 560,14 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 34
124		dicloro-N-(3-fenil-2,2- bis(3-(trifluorometoxi) fenil)propil) metanosulfonamida	4,26 LC (3) 602,00 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 34

(continúa)

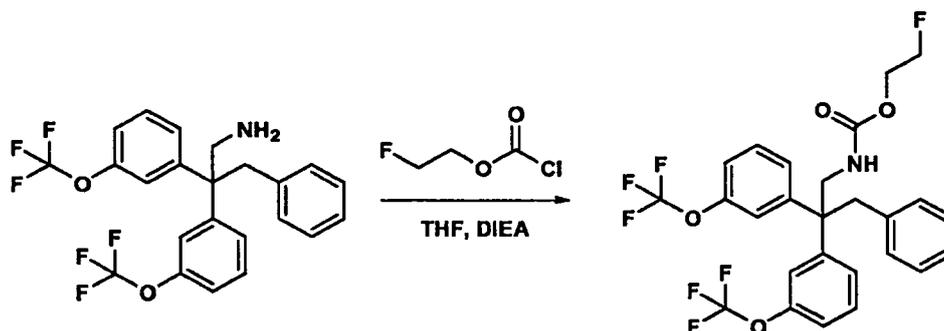
Ej. N°	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
125		3-cloro-N-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil) propano-1-sulfonamida	4,25 LC (3) 596,12 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 34

Ejemplo 126



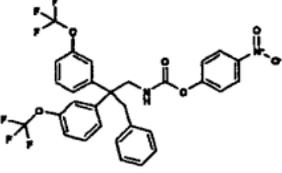
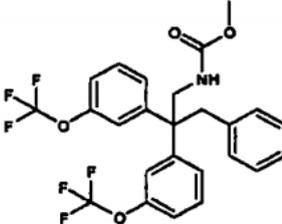
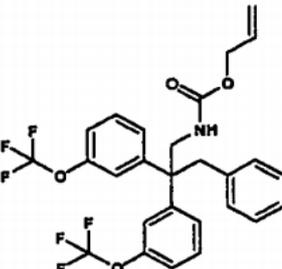
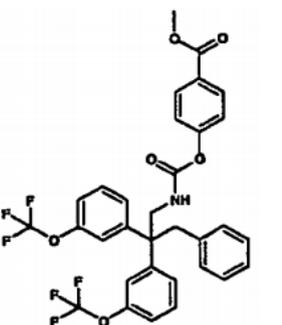
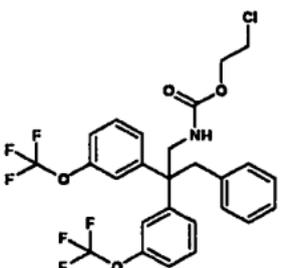
5 3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propilcarbamato de 2-fluoroetilo

Procedimiento 35

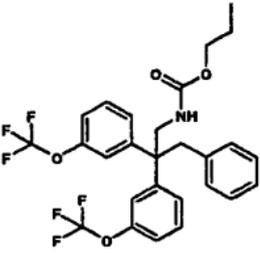
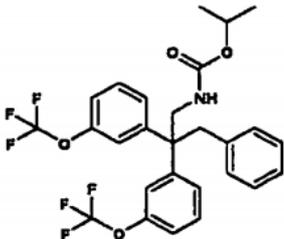


Se disolvió 3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-amina (18 mg, 0,04 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 10 (Procedimiento 13, 14, 15, y 16), en THF anhidro (1,4 ml), y a continuación se añadieron una solución de N,N-diisopropiletilamina (0,035 ml, 0,20 mmol) y cloroformiato de 2-fluoroetilo (7,6 mg, 0,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se disolvió en DMF seguido de purificación por HPLC preparativa (columna OBD C18 Waters SunFire, 19 X 100 mm X 5 µm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 10 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 20 ml/min, monitorización a 220 nm) para proporcionar el Ejemplo 126 (14 mg, rendimiento del 64%). LCMS: [M+H]⁺ 546,14 (4 min columna C18 Waters Sunfire, 4,6 X 50 mm X 5 µm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 4 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 4 ml/min, monitorización a 220 nm); HPLC: TR = 4,20 min (4 min columna C18 Waters Sunfire, 4,6 X 50 mm X 5 µm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 4 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 4 ml/min, monitorización a 220 nm).

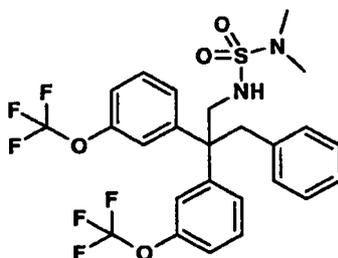
Tabla 8

Ej. N°	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
127		3-fenil-2,2-bis (3-(trifluorometoxi) fenil) propilcarbamato de 4-nitrofenilo	2,30 LC (3) 620,9 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 35
128		3-fenil-2,2-bis (3-(trifluorometoxi) fenil) propilcarbamato de metilo	4,21 LC (3) 514,13 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 35
129		3-fenil-2,2-bis (3-(trifluorometoxi) fenil) propilcarbamato de alilo	4,29 LC (3) 540,14 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 35
130		4-(3-fenil-2,2-bis (3-(trifluorometoxi) fenil) propilcarbamoiloxi) benzoato de metilo	4,32 LC (3) 634,11 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 35
131		3-fenil-2,2-bis (3-(trifluorometoxi) fenil) propilcarbamato de 2-cloroetilo	4,28 LC (3) 562,08 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 35

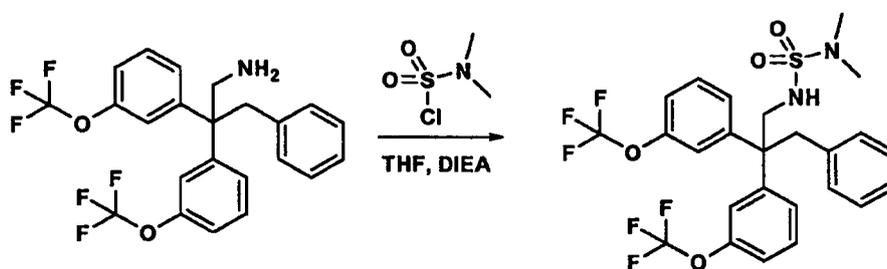
(continúa)

Ej. N°	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
132		3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propilcarbamato de propilo	4,34 LC (3) 542,14 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 35
133		3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propilcarbamato de isopropilo	4,34 LC (3) 542,14 [M+H] ⁺	Procedimiento 13, 14, 15, 16, 35

Ejemplo 134

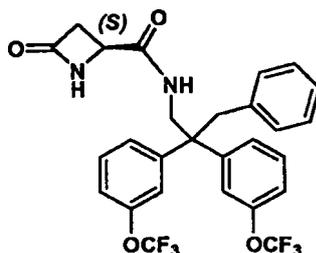
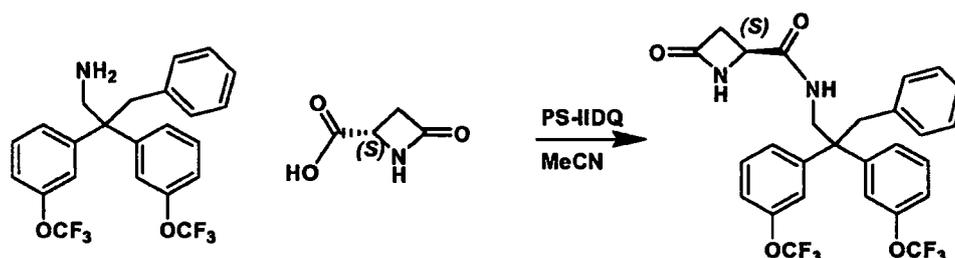
5 *N,N*-dimetil-*N'*-(3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil)sulfamida

Procedimiento 36



Se disolvió 3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-amina (18 mg, 0,04 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 10 (Procedimiento 13, 14, 15, y 16), en THF anhidro (1,4 ml), y a continuación se añadieron a la solución *N,N*-diisopropiletilamina (0,02 ml, 0,12 mmol) y cloruro de dimetilsulfamoilo (8,6 mg, 0,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se disolvió en DMF seguido de purificación por HPLC preparativa (columna OBD C18 Waters SunFire, 19 X 100 mm X 5 μm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 10 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 20 ml/min, monitorización a 220 nm) para proporcionar el Ejemplo 134 (18 mg, rendimiento del 78%). LCMS: [M+H]⁺ 563,15 (4 min columna C18 Waters Sunfire, 4,6 X 50 mm X 5 μm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 4 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 4 ml/min, monitorización a 220 nm); HPLC: TR = 4,21 min (4 min columna C18 Waters Sunfire, 4,6 X 50 mm X 5 μm eluyendo con 10-90% de MeOH/H₂O durante 4 minutos conteniendo TFA al 0,1%; 4 ml/min, monitorización a 220 nm).

Ejemplo 135

**(S)-4-oxo-N-(3-fenil-2,2-bis(3-trifluorometoxi)fenil)propil)azetidina-2-carboxamida****Procedimiento 37**

5

Referencia: Valeur, E. y M. Bradley, "PS-IIDQ: an efficient polymer-supported amide coupling reagent", Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom), 9:1164-1166 (2005).

Se hincharon 1,6 mmol/g de polímero soportado IIDQ (250 mg, 0,400 mmol, NovaBioChem) en acetonitrilo (1333 μ l) y se añadieron 3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-amina (91 mg, 0,2 mmol) y ácido (S)-4-oxoazetidina-2-carboxílico (34,5 mg, 0,300 mmol) en un vial de 2 dram (2 dracmas, 7,39 ml) y la mezcla se agitó durante 3h. La técnica de HPLC (Phenominex, Onyx C18, 4,6 X 100 mm, 2 min de gradiente desde un 10% de MeCN, 90% de agua, TFA al 0,1% hasta un 90% de MeCN, 10% de agua, TFA al 0,1%) mostró la conversión completa de la amina de partida (1,59 min) y la formación de un nuevo pico principal a 1,86 min (75% de pureza). La muestra se filtró, se lavó con DCM (3 X 8 ml), se lavó con K_2CO_3 2 N (8 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar 100,4 mg de un aceite incoloro. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (Analogix 12 g, hex toe EA). El producto deseado se obtuvo en forma de un sólido vítreo (55 mg). LCMS (Phenominex, Luna C18, 4,6 X 50 mm, 4 min de gradiente desde un 10% de MeOH, 90% de agua, TFA al 0,1% hasta un 90% de MeOH, 10% de agua, TFA al 0,1%) y la técnica de RMN 1H indicó que el producto no era puro pero que era el producto deseado (4,05 min, MH+ 553,1). La muestra se purificó por cromatografía ultrarrápida (ISCO, 4,2 g, gradiente de hexano a acetato de etilo) para dar el producto deseado (50 mg, 0,085 mmol, rendimiento del 42,5%) HPLC (gradiente de 8 min, 4,77 min, 94%); RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,71 (dd, J = 15,1, 3,0 Hz, 1 H), 3,26 (ddd, J = 14,8, 6,0, 3,3 Hz, 1 H), 3,36 (s, 2 H), 3,85 - 3,97 (m, 2 H), 3,99 (dd, J = 6,0, 2,7 Hz, 1 H), 5,86 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 6,06 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,58 (d, J = 7,1 Hz, 2 H), 6,93 (s, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 7,02 - 7,10 (m, 4 H), 7,15 (dd, J = 14,8, 7,1 Hz, 3 H), 7,35 (td, J = 8,0, 3,8 Hz, 2 H); RMN ^{19}F (471 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -57,68 (s, 6 F). HRMS $C_{27}H_{22}F_6N_2O_4-H^+$ calculado 553,15565 medido 553,1544.

Utilidad

Los compuestos de la presente invención han mostrado que inhiben la proteína transferencia del éster de colesterilo (CETP). Por consiguiente, los compuestos en el ámbito de la presente invención inhiben la proteína CETP, y como tales se espera que sean útiles en el tratamiento, prevención, y/o ralentización del progreso de diversos trastornos.

Por ejemplo, los compuestos de la presente invención, y las sales de tales compuestos se pueden adaptar para el uso terapéutico como agentes que inhiben la actividad de la proteína de transferencia del éster de colesterilo en mamíferos, en particular en seres humanos. De esta manera, los compuestos de la presente invención se espera que sean útiles para elevar el HDL colesterol en plasma, sus componentes asociados, y las funciones realizadas por los mismos en mamíferos, en particular en seres humanos. En virtud de su actividad esperada, también se espera que estos agentes reduzcan el VLDL colesterol, el LDL colesterol y sus componentes asociados en mamíferos, en particular en seres humanos. Por lo tanto, se espera que estos compuestos sean útiles para el tratamiento y corrección de diversas dislipidemias que se ha observado que están asociadas con el desarrollo y la incidencia de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular, incluyendo hipoalfalipoproteinemia, hiperbetalipoproteinemia, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia familiar (véase el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 6.489.478).

Además, la introducción de un gen funcional de CETP en un animal que carece de CETP (ratón) da como resultado la reducción de los niveles de HDL (Agellon, L.B. et al., *J. Biol. Chem.*, 266:10796-10801 (1991)), y el incremento de la susceptibilidad a la aterosclerosis (Marotti, K.R. et al., *Nature*, 364:73-75 (1993)). También, la inhibición de la actividad de CETP con un anticuerpo inhibitorio aumenta el HDL colesterol en hamsters (Evans, G.F. et al., *J. Lipid Res.*, 35:1634-1645 (1994)) y conejos (Whitlock, M.E. et al., *J. Clin. Invest.*, 84:129-137 (1989)). La supresión del aumento de CETP en plasma mediante una inyección intravenosa con oligodesoxinucleótidos de sentido contrario contra el ARNm de CETP reduce la aterosclerosis en conejos alimentados con colesterol (Sugano, M. et al., *J. Biol. Chem.*, 273:5033-5036 (1998)). De manera importante, los sujetos humanos con deficiencia de CETP en plasma, debido a una mutación genética, poseen unos niveles en plasma considerablemente elevados de HDL colesterol y apolipoproteína A-I, la apoproteína principal componente del HDL. Además, la mayoría muestra niveles considerablemente disminuidos de LDL colesterol y apolipoproteína B (la apoproteína principal componente del LDL (Inazu, A. et al., *N. Engl. J. Med.*, 323:1234-1238 (1990)).

Dada la correlación negativa entre los niveles de HDL colesterol y de lipoproteínas asociadas al HDL, y la correlación positiva entre triglicéridos, LDL colesterol, y sus apolipoproteínas asociadas en sangre con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, enfermedades vasculares cerebrales y enfermedades vasculares periféricas, los compuestos de la presente invención, y las sales de tales compuestos, en virtud de su acción farmacológica, se espera que sean útiles para el tratamiento, prevención, detención y/o regresión de la aterosclerosis y sus estados patológicos asociados. Estos incluyen trastornos cardiovasculares (por ejemplo, angina de pecho, isquemia cardíaca e infarto de miocardio), complicaciones debidas a terapias de enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, lesión por reperfusión y reestenosis angioplástica), hipertensión, apoplejía, y aterosclerosis asociada con el trasplante de órganos.

A causa de los efectos ampliamente beneficiosos asociados con los niveles elevados de HDL, un agente que inhiba la actividad de la CETP en seres humanos, en virtud de su capacidad para aumentar el HDL, también proporciona valiosas vías para la terapia en un cierto número de otras áreas de enfermedades.

Por lo tanto, dada la capacidad de los compuestos de la presente invención, y de las sales de tales compuestos para alterar la composición de las lipoproteínas mediante la inhibición de la transferencia del éster de colesterol, se espera que sean útiles en el tratamiento, prevención y/o ralentización del progreso de complicaciones vasculares asociadas con la diabetes. La hiperlipidemia está presente en la mayoría de los sujetos con diabetes mellitus (Howard, B.V., *J. Lipid Res.*, 28:613 (1987)). Incluso en presencia de niveles lipídicos normales, los sujetos diabéticos presentan un elevado riesgo de enfermedad cardiovascular (Kannel, W.B. et al., *Diabetes Care*, 2:120 (1979)). Se conoce que la transferencia del éster de colesterol mediada por la CETP se aumenta de modo anormal tanto en la diabetes insulino dependiente (Bagdade, J.D. et al., *Eur. J. Clin. Invest.*, 21:161 (1991)) como en la diabetes no insulino dependiente (Bagdade, J.D. et al., *Atherosclerosis*, 104:69 (1993)). Se ha sugerido que el incremento anormal en la transferencia de colesterol da como resultado cambios en la composición de las lipoproteínas, en particular en VLDL y LDL, que son más aterogénicas (Bagdade, J.D. et al., *J. Lipid Res.*, 36:759 (1995)). Estos cambios no se observarían necesariamente durante un cribado lipídico de rutina. De esta manera, se espera que la presente invención sea útil para reducir el riesgo de complicaciones vasculares como resultado de la afección diabética.

Además, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles para el tratamiento de obesidad. Tanto en seres humanos (Radeau, T. et al., *J. Lipid Res.*, 36(12):2552-2561 (1995)) como en primates no humanos (Quinet, E. et al., *J. Clin. Invest.*, 87(5):1559-1566 (1991)) el ARNm para CETP se expresa a niveles elevados en el tejido adiposo. El mensaje adiposo aumenta con la ingestión de grasas (Martin, L.J. et al., *J. Lipid Res.*, 34(3):437-446 (1993)), y se traduce en una proteína de transferencia funcional y a través de la secreción contribuye de forma considerable a los niveles de CETP plasma. En los adipocitos humanos la mayoría del colesterol se proporciona mediante el LDL y el HDL en plasma (Fong, B.S. et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 1004(1):53-60 (1989)). La captación de éster de colesterol de HDL depende en gran medida de la CETP (Benoist, F. et al., *J. Biol. Chem.*, 272(38):23572-23577 (1997)). Esta capacidad de la CETP para estimular la captación de colesterol de HDL, junto con la potenciación del enlace del HDL a los adipocitos en sujetos obesos (Jiménez, J.G. et al., *Int. J. Obesity*, 13(5):699-709 (1989)), sugiere una función para la CETP, no sólo en la generación del fenotipo de HDL bajo para estos sujetos, sino en el propio desarrollo de la obesidad al estimular la acumulación de colesterol. Los inhibidores de la actividad de la CETP que bloquean este proceso sirven por lo tanto como adyuvantes útiles para la terapia de dieta para la reducción de peso.

Los inhibidores de la CETP son útiles en el tratamiento de la inflamación debida a la sepsis Gram-negativa y al shock séptico. Por ejemplo, la toxicidad sistémica de la sepsis Gram-negativa es debida en gran medida a una endotoxina, un lipopolisacárido (LPS) liberado de la superficie externa de la bacteria, que causa una gran respuesta inflamatoria. El lipopolisacárido puede formar complejos con lipoproteínas (Ulevitch, R.J. et al., *J. Clin. Invest.*, 67:827-837 (1981)). Los estudios *in vitro* han demostrado que la unión del lipopolisacárido al HDL reduce de forma considerable la producción y liberación de mediadores de la inflamación (Ulevitch, R.J. et al., *J. Clin. Invest.*, 62:1313-1324 (1978)). Los estudios *in vitro* muestran que los ratones transgénicos que expresan apo-A1 humana y niveles elevados de HDL están protegidos del shock séptico (Levine, D.M. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 90: 12040-12044 (1993)). De manera importante, la administración de HDL reconstituido a seres humanos con problemas de endotoxinas dio como resultado una disminución de la respuesta inflamatoria (Pajkrt, D. et al., *J. Exp. Med.*,

184:1601-1608 (1996)). Los inhibidores de la CETP, en virtud del hecho de que aumentan los niveles de HDL, atenúan el desarrollo de la inflamación y el shock séptico.

De esta manera, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención, y una sal de dicho compuesto para su uso en un procedimiento para la prevención o tratamiento de uno o más de los trastornos mencionados anteriormente. Otros agentes terapéuticos tales como los que se describen posteriormente se pueden emplear con los compuestos de la presente invención en los procedimientos presentes. Dicho otro agente o agentes terapéuticos se pueden administrar antes, de forma simultánea o a continuación de la administración del compuesto o compuestos de la presente invención.

Además, los compuestos de la presente invención se espera que sean útiles en la inhibición de la producción de lipoproteína remanente (Okamoto et al., documento WO 2005/030185).

Ensayo de CETP

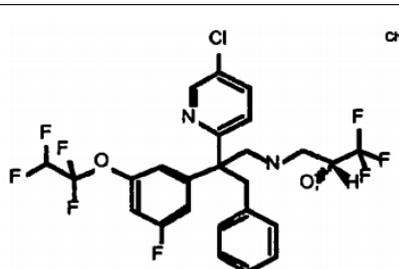
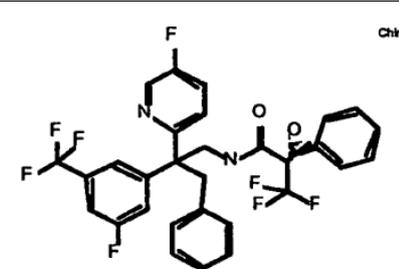
Se puede determinar la inhibición de la CETP para una concentración específica del compuesto de ensayo en cualquiera de los ensayos descritos en el presente documento. La potencia se calcula de forma más habitual mediante la determinación de los valores IC_{50} usando estos ensayos.

15 Ensayo de Proximidad de Centelleo de CETP

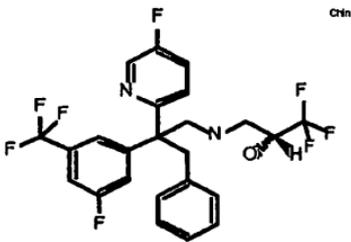
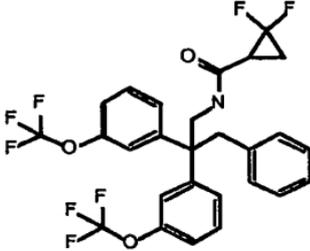
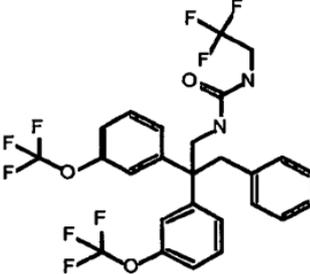
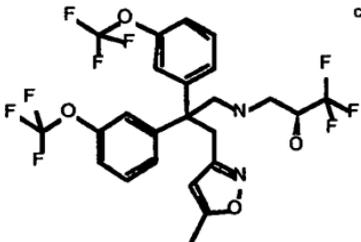
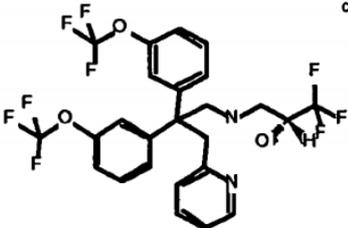
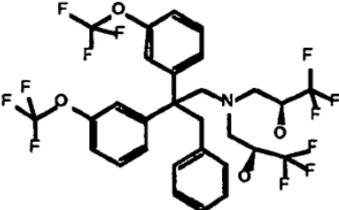
Los compuestos de la presente invención inhiben la transferencia de ésteres de colesterol dependientes de CETP desde el HDL al LDL como se describe a continuación. Se añaden diluciones de los compuestos en DMSO (1 μ l) a placas BD (#353232). A esto se añaden 20 μ l de una mezcla que contiene 3H -CE/HDL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

Los compuestos de la presente invención se ensayaron con el ensayo que se acaba de describir y los resultados que se obtuvieron se muestran a continuación en la Tabla 9.

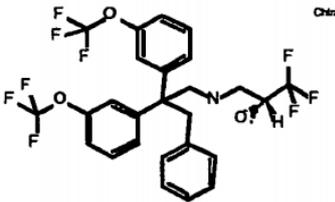
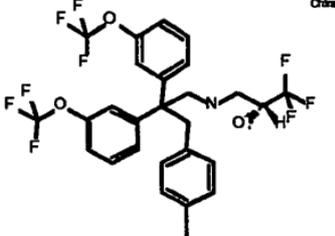
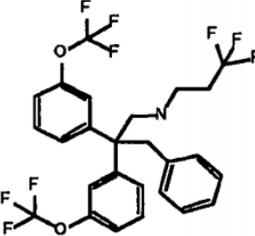
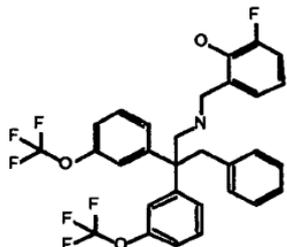
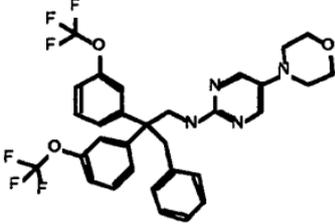
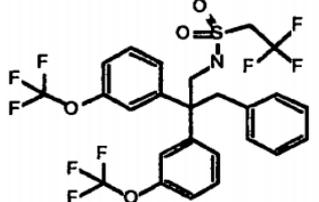
Tabla 9

Ejemplo N°	Estructura	IC_{50} SPA CETP (mM)
2	 <p style="text-align: right;">Chiral</p>	0,009
5	 <p style="text-align: right;">Chiral</p>	4,356

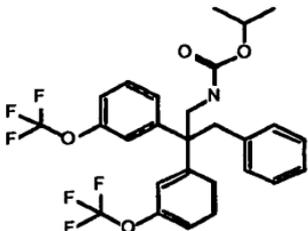
(continúa)

Ejemplo N°	Estructura	IC ₅₀ SPA CETP (mM)
6		0,030
11		1,432
27		0,132
43		0,134
44		0,019
45		2,811

(continúa)

Ejemplo N°	Estructura	IC ₅₀ SPA CETP (mM)
47		0,014
50		0,009
53		0,025
94		0,184
112		0,2476
122		0,129

(continúa)

Ejemplo N°	Estructura	IC ₅₀ SPA CETP (mM)
133		1,089

Ensayo de Transferencia de Ésteres de Colesterol en Plasma

5 Los compuestos de la presente invención también se pueden ensayar para la capacidad de inhibición de la actividad de transferencia de ésteres de colesterol en plasma como se describe a continuación. Se añadieron diluciones de los compuestos en DMSO (1 ml) a placas de polipropileno de 384 pocillos. Se añaden a cada pocillo 29 μ l de plasma humano que contiene 0,15 μ l de ³H-CE/HDL. La reacción se incuba a 37 °C y se detiene mediante la adición de 6 μ l de reactivo de precipitación (2:1:1 de agua:MgCl₂ 1M:Dextralip 50 al 2%), para precipitar LDL y VLDL. Después de 10 minutos a temperatura ambiente, se transfieren 15 μ l de la reacción a las placas de filtro (Millipore, #MHVBN45) humedecidas previamente con 100 μ l tampón fosfato salino. Las placas se centrifugan (1800 rpm) a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se añaden 50 μ l de Microscint-20. A continuación se cierran herméticamente las placas y se leen. Se determina la actividad de fondo con muestras de plasma incubadas a 4 °C. El nivel de inhibición se determina por comparación de las lecturas en los pocillos que contienen compuesto con las lecturas en los pocillos de control que contienen DMSO.

15 Actividad de la Transferencia de Ésteres de Colesterol *In Vivo*

Los compuestos de la presente invención pueden mostrar adicionalmente que inhiben la actividad de transferencia de ésteres de colesterol en ratones que son transgénicos tanto para CETP humana como para apoB-100 (hCETP/apoB-100) como se describe a continuación.

20 Se hace ayudar a los ratones (comercialmente disponibles en Taconic) durante dos horas y se obtiene plasma antes de la dosificación. A continuación se dosifican los animales con vehículo o compuesto (p.o.). El vehículo puede variar según necesidades para disolver el compuesto, mientras que al mismo tiempo no presente actividad, o sea mínima, de transferencia de ésteres de colesterol en plasma. Se recogen muestras de plasma nuevamente en diversos períodos de tiempo después de la dosificación y se ensayan para la actividad de transferencia de ésteres de colesterol.

25 Para medir la actividad de CETP en muestras de plasma obtenidas de animales tratados con compuestos, se empleó la siguiente metodología. Se añade a una muestra de plasma (generalmente entre 9 y 30 μ l) 1 μ l de ³H-CE/HDL diluido (0,15 μ l de ³H-CE/HDL y 0,85 μ l tampón de ensayo) para marcar el HDL endógeno. El tampón de ensayo contiene HEPES 50 mM, pH 7,4, y NaCl 150 mM. La reacción se incubó a 37 °C, y se precipitan el LDL/VLDL con 3 ml de reactivo de precipitación (4:1:1 de agua:MgCl₂ 0,5M:Dextralip 50 al 1%). Se centrifugan los tubos durante 15-30 minutos a 10000 x g (10 °C), se descartan los sobrenadantes, y se disuelven los sedimentos en 140 μ l de SDS al 2%. Se transfiere la mitad de la solución de SDS (70 μ l) a tubos de centelleo, se añade fluido de centelleo, y se mide la radiactividad en un contador de centelleo. Se determina la actividad de fondo para cada muestra con una alícuota incubada a 4 °C. Se calcula la inhibición de transferencia de ésteres de colesterol en plasma mediante la comparación de la actividad de transferencia en una muestra de plasma obtenida después de la dosificación con la actividad de transferencia en la muestra de plasma obtenida del mismo animal antes de la dosificación. Se resta la actividad de fondo a todos los datos.

40 El ensayo *in vivo* descrito anteriormente (con las modificaciones apropiadas de los expertos en la materia) se puede utilizar para determinar la actividad de otros agentes de control de lípidos o triglicéridos así como de los compuestos de la presente invención. Los ensayos expuestos anteriormente también proporcionan un medio por el que las actividades de los compuestos de la presente invención, y las sales de dichos compuestos (o de otros agentes descritos en el presente documento) se pueden comparar entre sí y con las actividades de otros compuestos conocidos. Los resultados de estas comparaciones son útiles para determinar los niveles de dosificación en mamíferos, incluyendo seres humanos, para el tratamiento de las enfermedades y afecciones descritas anteriormente.

45 Protocolo para HDL Colesterol

Se puede mostrar la capacidad de los inhibidores de la CETP para aumentar el HDL colesterol (HDL-C) en sujetos mamíferos mediante procedimientos conocidos por los expertos habituales en la materia (véase Evans, G.F. et al., J.

Lipid Res., 35:1634-1645(1994)). Por ejemplo, los compuestos de la presente invención han mostrado ser eficaces en el aumento del HDL colesterol en hamsters dorados de Siria. Los hamsters se alimentan con una dieta grasa moderada que contiene cantidades variables de aceite de coco y colesterol para alterar sus niveles de HDL y LDL colesterol. Se hace ayunar a los hamsters alimentados con la dieta grasa moderada y se toman muestras de sangre para determinar los niveles basales de HDL colesterol, y a continuación se dosifican de forma oral con un compuesto en un vehículo apropiado durante tres días. Se hace ayunar a los animales y se toman muestras de sangre nuevamente en el tercer día después de la dosificación, y los resultados se comparan con los niveles basales de HDL colesterol. Los compuestos aumentan el HDL colesterol en este modelo de una forma que depende de la dosis, demostrando su utilidad para alterar los lípidos plasmáticos.

10 **Protocolo Antiobesidad**

La capacidad de los inhibidores de la CETP para causar pérdida de peso se puede evaluar en sujetos humanos obesos con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m². Se administraron dosis de inhibidor crecientes para causar un incremento $\geq 25\%$ en los niveles de HDL colesterol. Se monitorizó el índice de masa corporal y la distribución de grasa corporal, definida como la relación (RCC) cintura (C) cadera (C), durante el curso de los 3-6 meses de estudios, y los resultados para los grupos de tratamiento se comparan con los que recibieron un placebo.

Por supuesto, los ensayos anteriores se pueden variar por los expertos en la materia.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos de la presente invención, y las sales de tales compuestos capaces de prevenir, tratar y/o ralentizar el progreso de uno o más de los trastornos mencionados anteriormente en una cantidad eficaz para ello, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones de la presente invención pueden contener otros agentes terapéuticos como se describe posteriormente, y se pueden formular, por ejemplo, mediante el empleo de vehículos o diluyentes convencionales sólidos o líquidos, así como aditivos farmacéuticos del tipo apropiado al modo de administración deseada (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, aromatizantes, etc.) de acuerdo con técnicas tales como aquellas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica.

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

Composiciones ejemplares para administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para dar volumen, ácido alginico o alginato sódico como agente de suspensión, metil celulosa como potenciador de la viscosidad, y agentes edulcorantes o aromatizantes tales como aquellos conocidos en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/o otros excipientes, aglutinantes, expansores, desintegrantes, diluyentes y lubricantes tales como aquellos conocidos en la técnica. Los compuestos de la presente invención también se pueden suministrar a través de la cavidad oral mediante la administración sublingual y/o bucal. Comprimidos moldeados, comprimidos comprimidos o comprimidos liofilizados son formas ejemplares que se pueden usar. Las composiciones ejemplares incluyen aquellas que formulan el presente compuesto o compuestos con diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. También se pueden incluir en dichas formulaciones excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (avicel) o polietilenglicoles (PEG). Tales formulaciones también pueden incluir un excipiente para favorecer la adhesión en la mucosa tales como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (SCMC), copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, Gantrez), y agentes para controlar la liberación tales como copolímero poliacrílico (por ejemplo, Carbopol 934). También se pueden añadir lubricantes, sustancias de deslizamiento, aromas, agentes colorantes y estabilizantes para facilitar la fabricación y el uso.

Composiciones ejemplares para la administración por inhalación o aerosol nasal incluyen soluciones en suero salino que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad y/o otros agentes solubilizantes o dispersantes tales como aquellos conocidos en la técnica.

Composiciones ejemplares para la administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo diluyentes adecuados no tóxicos parenteralmente aceptables, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, solución isotónica de cloruro sódico, u otros dispersantes o humectantes y agentes de suspensión, que incluyen mono o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, que incluyen el ácido oléico.

Composiciones ejemplares para la administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, un excipiente adecuado no irritante, tal como mantequilla de coco, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas ordinarias, pero que se licúan y/o disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

- 5 Composiciones ejemplares para la administración tópica incluyen un vehículo tópico tal como Plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno).

La cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención se puede determinar por alguien habitualmente experto en la materia, e incluye cantidades de dosificación ejemplares para un adulto humano de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal del compuesto activo por día, que se puede administrar en una dosis única o en la forma de dosis individuales divididas, tal como de una a cuatro veces por día. Se comprenderá que el nivel de dosificación específico y la frecuencia de dosificación para un sujeto particular se puede variar y dependerá de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la prolongación de la acción de dicho compuesto, la especie, edad, peso corporal, estado de salud general, sexo y dieta del sujeto, el modo y el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, y la gravedad de la afección particular. Los sujetos preferentes para el tratamiento incluyen animales, más preferentemente especies de mamíferos tales como los seres humanos, y animales domésticos tales como perros, gatos y similares, propensos a los trastornos mencionados anteriormente.

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

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

30 Se puede usar cualquier inhibidor de la HMG-CoA reductasa en el aspecto de combinación de la presente invención. El término inhibidor de la HMG-CoA reductasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de la hidroximetilglutaril-coenzima A en ácido mevalónico catalizada por la enzima HMG-CoA reductasa. Dicha inhibición se determina fácilmente por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos estándar (por ejemplo, Meth. Enzymol., 71:455-509 (1981) y las referencias citadas en el presente documento). Se describen y referencian a continuación una diversidad de estos compuestos, sin embargo los expertos en la materia conocerán otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa. El documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.231.938 desvela determinados compuestos aislados después del cultivo de un microorganismo que pertenece al género *Aspergillus*, tal como la lovastatina. También, el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.444.784 desvela derivados sintéticos de los compuestos mencionados anteriormente, tales como la simvastatina. También, el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.739.073 desvela determinados indoles sustituidos, tales como la fluvastatina. También, el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.346.227 desvela derivados de ML-236B, tales como la pravastatina. También, el documento de Patente Europea N° 491226A desvela determinados ácidos piridilhidroxiheptenóicos, tales como la cerivastatina. Además, el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 5.273.995 desvela determinadas 6-[2-(sustituido-pirrol-1-il)alquil]piran-2-onas tales como la atorvastatina y cualquier forma farmacéuticamente aceptable de la misma (es decir, LIPITOR®). Inhibidores de la HMG-CoA reductasa adicionales incluyen rosuvastatina y pitavastatina. Las estatinas también incluyen compuestos tales como rosuvastatina desvelada en el documento de Patente de los Estados Unidos de América RE37.314 E, pitavastatina desvelada en los documentos de Patente Europea N° 304063 B1 y de Patente de los Estados Unidos de América N° 5.011.930; mevastatina, desvelada en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.983.140; velostatina, desvelada en los documentos de Patente de los Estados Unidos de América números 4.448.784 y 4.450.171; compactina, desvelada en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.804.770; dalvastatina, desvelada en la Publicación de Solicitud de Patente Europea N° 738510 A2; fluindostatina, desvelada en la Publicación de Solicitud de Patente Europea N° 363934 A1; y dihidrocompactina, desvelada en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.450.171.

Se puede usar cualquier modulador de PPAR en el aspecto de combinación de la presente invención. El término modulador de PPAR se refiere a compuestos que modulan la actividad del receptor del activador del proliferador de peroxisomas (PPAR) en mamíferos, particularmente en seres humanos. Dicha modulación se determina fácilmente por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos estándar conocidos en la bibliografía. Se cree que tales compuestos, mediante la modulación del receptor PPAR, regulan la transcripción de genes clave involucrados en el metabolismo de los lípidos y la glucosa tales como los involucrados en la oxidación de los ácidos grasos y también

los involucrados en la formación de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) (por ejemplo, la transcripción del gen de la apolipoproteína AI), reduciendo por lo tanto la grasa corporal total e incrementando el HDL colesterol. En virtud de su actividad, estos compuestos pueden reducir los niveles en plasma de triglicéridos, VLDL colesterol, LDL colesterol y sus componentes asociados tales como la apolipoproteína B en mamíferos, particularmente en seres humanos, así como incrementar el HDL colesterol y la apolipoproteína AI. Por lo tanto, estos compuestos son útiles para el tratamiento y corrección de diversas dislipidemias que se observa que están asociadas con el desarrollo y la incidencia de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular, incluyendo hipoalílipoproteinemia e hipertrigliceridemia. Se describen y referencian a continuación una diversidad de estos compuestos, sin embargo, se conocerán otros por los expertos en la materia. Los documentos de Publicación Internacional números WO 02/064549 y WO 02/064130, y los documentos de Solicitud de Patente de los Estados Unidos de América números 10/720.942 y 60/552.114 desvelan determinados compuestos que son activadores de PPAR α .

Se puede usar cualquier otro modulador de PPAR en el aspecto de combinación de la presente invención. En particular, los moduladores de PPAR β y/o PPAR γ pueden usarse junto con los compuestos de la presente invención. Un ejemplo de inhibidor de PPAR se describe en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 2003/0225158 como ácido {5-metoxi-2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-bencil)oxi]-bencilsulfanil]-fenoxi}-acético.

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

Se puede usar cualquier inhibidor de la HMG-CoA sintetasa en el aspecto de combinación de la presente invención. El término inhibidor de la HMG-CoA sintetasa se refiere a compuestos que inhiben la biosíntesis de la hidroximetilglutaril-coenzima A a partir de acetil-coenzima A y acetoacetil-coenzima A, catalizada por la enzima HMG-CoA sintetasa. Dicha inhibición se determina fácilmente por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos estándar (Meth. Enzymol., 35:155-160 (1975); Meth. Enzymol., 110:19-26 (1985) y las referencias citadas en el presente documento). Se describen y referencian a continuación una diversidad de estos compuestos, sin embargo los expertos en la materia conocerán otros inhibidores de la HMG-CoA sintetasa. El documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 5.120.729 desvela determinados derivados beta-lactámicos. El documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 5.064.856 desvela determinados derivados de espiro-lactona preparados por cultivo de un microorganismo (MF5253). El documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.847.271 desvela determinados compuestos de oxetano tales como los derivados del ácido 11-(3-hidroximetil-4-oxo-2-oxetilo)-3,5,7-trimetil-2,4-undecadienóico.

Se puede usar cualquier compuesto que reduzca la expresión génica de la HMG-CoA reductasa en el aspecto de combinación de la presente invención. Estos agentes pueden ser inhibidores de la transcripción de la HMG-CoA reductasa que bloquean la transcripción del ADN o inhibidores de traslación que impiden o disminuyen la traslación del ARNm codificante para la HMG-CoA reductasa en proteína. Tales compuestos pueden afectar la transcripción o la traslación directamente, o se pueden biotransformar en compuestos que posean las actividades mencionadas anteriormente mediante una o más enzimas de la cascada biosintética del colesterol o pueden conducir a la acumulación de un metabolito de isopreno que posea las actividades mencionadas anteriormente. Tales compuestos pueden causar ese efecto mediante la disminución de los niveles de la SREBP (proteína de unión al receptor de esterol) mediante la inhibición de la actividad de la proteasa de sitio 1 (SIP) o la reducción de la actividad del receptor de oxisterol o SCAP. Dicha regulación se determina fácilmente por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos estándar (Meth. Enzymol., 110:9-19 (1985)). Se describen y referencian a continuación varios compuestos, sin embargo los expertos en la materia conocerán otros inhibidores de la expresión génica de la HMG-CoA reductasa. El documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 5.041.432 desvela determinados derivados 15-sustituidos del lanosterol. Otros esteroides oxigenados que suprimen la síntesis de la HMG-CoA reductasa se discuten en E.I. Mercer (Prog. Lip. Res., 32:357-416 (1993)).

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

Se puede usar cualquier inhibidor de la escualeno sintetasa en el aspecto de combinación de la presente invención. El término inhibidor de la escualeno sintetasa se refiere a compuestos que inhiben la condensación de dos moléculas de pirofosfato de farnesilo para formar escualeno, catalizada por la enzima escualeno sintetasa. Tal inhibición se determina fácilmente por los expertos en la materia acuerdo con ensayos estándar (Meth. Enzymol., 15:393-454(1969) y Meth. Enzymol., 110:359-373(1985) y las referencias contenidas en el presente documento). Se describen y referencian a continuación una diversidad de estos compuestos, sin embargo los expertos en la materia conocerán otros inhibidores de la escualeno sintetasa. El documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 5.026.554 desvela productos de fermentación del microorganismo MF5465 (ATCC 74011) incluyendo ácido zaragóxico. Se ha compilado un resumen de otros inhibidores de la escualeno sintetasa patentados (Curr. Op. Ther. Patents, 861-864 (1993)).

Se puede usar cualquier inhibidor de la escualeno epoxidasa en el aspecto de combinación de la presente invención. El término inhibidor de la escualeno epoxidasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de escualeno y oxígeno molecular en escualeno-2,3-epóxido, catalizada por la enzima escualeno epoxidasa. Dicha inhibición se determina fácilmente por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos estándar (Biochim. Biophys. Acta, 794:466-471 (1984)). Se describen y referencian a continuación una diversidad de estos compuestos, sin embargo los expertos en la materia conocerán otros inhibidores de la escualeno epoxidasa. Los documentos de Patente de los Estados Unidos de América números 5.011.859 y 5.064.864 desvelan determinados análogos fluorados del escualeno. El documento de publicación de Patente EP 395,768 A desvela determinados derivados de alilamina sustituidos. El documento de publicación de Patente PCT N° WO 93/12069 A desvela determinados derivados de amino alcoholes. El documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 5.051.534 desvela determinados ciclopropiloxiderivados del escualeno.

Se puede usar cualquier inhibidor de la escualeno ciclasa como segundo componente en el aspecto de combinación de la presente invención. El término inhibidor de la escualeno ciclasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de escualeno-2,3-epóxido en lanosterol, catalizada por la enzima escualeno ciclasa. Dicha inhibición se determina fácilmente por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos estándar (FEBS Lett., 244:347-350 (1989)). Además, los compuestos descritos y referenciados a continuación son inhibidores de la escualeno ciclasa, sin embargo los expertos en la materia conocerán otros inhibidores de la escualeno ciclasa. El documento de publicación de Patente PCT N° WO 94/10150 desvela determinados derivados de 1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidro-5,5,8(beta)-trimetil-6-isoquinolinaamina, tales como N-trifluoroacetil-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidro-2-alil-5,5,8(beta)-trimetil-6(beta)-isoquinolinaamina. El documento de publicación de Patente Francesa N° 2697250 desvela determinados derivados de beta,beta-dimetil-4-piperidinaetanol tales como 1-(1,5,9-trimetildecil)-beta,beta-dimetil-4-piperidinaetanol.

Se puede usar cualquier inhibidor combinado de la escualeno epoxidasa/escualeno ciclasa como segundo componente en el aspecto de combinación de la presente invención. El término inhibidor combinado de la escualeno epoxidasa/escualeno ciclasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de escualeno en lanosterol mediante un producto intermedio de escualeno-2,3-epóxido. En algunos ensayos no es posible distinguir entre los inhibidores de la escualeno epoxidasa y los inhibidores de la escualeno ciclasa, sin embargo, estos ensayos se reconocen por los expertos en la materia. De esta manera, la inhibición mediante los inhibidores combinados de la escualeno epoxidasa/escualeno ciclasa se determina fácilmente por los expertos en la materia de acuerdo con los ensayos estándar mencionados anteriormente para los inhibidores de la escualeno ciclasa o la escualeno epoxidasa. Se describen y referencian a continuación una diversidad de estos compuestos, sin embargo los expertos en la materia conocerán otros inhibidores combinados de la escualeno epoxidasa/escualeno ciclasa. Los documentos de Patente de los Estados Unidos de América números 5.084.461 y 5.278.171 desvelan determinados derivados de azadecalina. El documento de publicación de Patente Europea N° 468,434 desvela determinados derivados de

piperidil éter y tioéter tales como 2-(1-piperidil)pentilisopentilsulfóxido y 2-(1-piperidil)etil etil sulfuro. El documento de publicación PCT N° WO 94/01404 desvela determinadas acil-piperidinas tales como 1-(1-oxopentil-5-feniltio)-4-(2-hidroxi-1-metil)-etilpiperidina. El documento de publicación de Patente de los Estados Unidos de América N° 5.102.915 desvela determinados ciclopropiloxiderivados del escualeno.

5 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar junto con compuestos presentes en la naturaleza que actúan para disminuir los niveles de LDL colesterol en plasma o aumentar los niveles de HDL en plasma mediante una ruta diferente a los inhibidores de la CETP. Estos compuestos presentes en la naturaleza se denominan de forma común nutracéuticos e incluyen, por ejemplo, extracto de ajo y niacina. La niacina es un agente secundario particularmente atractivo para la combinación con un inhibidor de la CETP ya que también aumenta los niveles de HDL colesterol. Además, la niacina disminuye el LDL colesterol y los triglicéridos. Por lo tanto, una combinación de niacina y un inhibidor de la CETP no solo proporcionaría el potencial de la mejora en la eficacia de aumento de HDL, sino que produciría un cambio muy favorable en el perfil global de riesgo cardiovascular mediante la disminución del LDL colesterol y los triglicéridos. La niacina está disponible en el mercado en diversas formas de dosificación. La niacina de liberación inmediata se puede adquirir sin prescripción médica en farmacias y establecimientos de alimentos dietéticos. Se dispone de una forma de liberación lenta de la niacina que se conoce como Niaspan. La niacina también se puede combinar con otros agentes terapéuticos tales como la lovastatina, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Esta terapia de combinación con lovastatina se conoce como ADVICOR™ (Kos Pharmaceuticals Inc.). En pruebas clínicas a largo plazo, la niacina como monoterapia o junto con inhibidores de la HMG-CoA reductasa ha mostrado que reduce los sucesos cardiovasculares, las muertes cardiovasculares y todas las causas de mortalidad.

Se puede usar cualquier inhibidor de la absorción del colesterol como un componente adicional en el aspecto de combinación de la presente invención. El término inhibidor de la absorción del colesterol se refiere a la capacidad de un compuesto para impedir que el colesterol contenido en la luz del intestino entre en las células intestinales y/o pase del interior de las células intestinales al sistema linfático y/o a la corriente sanguínea. Dicha actividad de inhibición de la absorción del colesterol se determina fácilmente por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos estándar (por ejemplo, J. Lipid Res., 34:377-395 (1993)). Los inhibidores de la absorción del colesterol se conocen por los expertos en la materia y se describen, por ejemplo, en el documento de Patente PCT WO 94/00480. Un ejemplo de inhibidor de la absorción del colesterol aprobado de forma reciente es ZETIA™ (ezetimiba) (Schering-Plough/Merck).

30 Se puede usar cualquier inhibidor de la ACAT en el aspecto de terapia de combinación de la presente invención. El término inhibidor de la ACAT se refiere a compuestos que inhiben la esterificación intracelular del colesterol proveniente de la dieta mediante la enzima acil CoA:colesterol aciltransferasa. Dicha inhibición se puede determinar fácilmente por alguien experto en la materia de acuerdo con ensayos estándar, tal como el procedimiento de Heider et al. descrito en J. Lipid Res., 24:1127 (1983). Los expertos en la materia conocen una diversidad de estos compuestos, por ejemplo, el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 5.510.379 desvela determinados carboxisulfonatos, mientras que tanto el documento WO 96/26948 como el WO 96/10559 desvelan derivados de urea que poseen actividad inhibitoria de la ACAT. Ejemplos de inhibidores de la ACAT incluyen compuestos tales como Avasimiba (Pfizer), CS-505 (Sankyo) y Eflucimiba (Eli Lilly y Pierre Fabre).

40 Se puede usar un inhibidor de la lipasa en el aspecto de terapia de combinación de la presente invención. Un inhibidor de la lipasa es un compuesto que inhibe la escisión metabólica de los triglicéridos provenientes de la dieta o los fosfolípidos del plasma en ácidos grasos libres y los correspondientes glicéridos (por ejemplo, EL, HL, etc.). En condiciones fisiológicas normales, la lipólisis ocurre mediante un procedimiento en dos etapas que involucra la acilación de un resto activado de serina de la enzima lipasa. Esto conduce a la producción de un producto intermedio hemiacetal ácido graso-lipasa, que a continuación se escinde para liberar un diglicérido. Después de una deacilación adicional, el producto intermedio ácido graso-lipasa se escinde, dando como resultado lipasa libre, un glicérido y ácidos grasos. En el intestino, los monoglicéridos y los ácidos grasos libres resultantes se incorporan a las micelas de ácido biliar-fosfolípido, que se absorben posteriormente a nivel del borde en cepillo del intestino delgado. Finalmente las micelas entran en la circulación periférica en forma de quilomicrones. Dicha actividad de inhibición de la lipasa se determina fácilmente por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos estándar (por ejemplo, Meth. Enzymol., 286:190-231). La lipasa pancreática media la escisión metabólica de ácidos grasos a partir de triglicéridos en las posiciones de los carbonos 1 y 3. El sitio primario del metabolismo de las grasas de la ingesta es el duodeno y el yeyuno proximal mediante la lipasa pancreática, que se secreta normalmente en un gran exceso de la cantidad necesaria para la ruptura de las grasas en el intestino delgado superior. Debido a que la lipasa pancreática es la enzima primaria necesaria para la absorción de los triglicéridos provenientes de la dieta, sus inhibidores tienen utilidad en el tratamiento de la obesidad y de otras afecciones relacionadas. Dicha actividad de inhibición de la lipasa pancreática se determina fácilmente por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos estándar (por ejemplo, Meth. Enzymol., 286:190-231).

60 La lipasa gástrica es una lipasa inmunológicamente diferente que es responsable de aproximadamente el 10 al 40% de la digestión de las grasas provenientes de la dieta. La lipasa gástrica se secreta en respuesta a la estimulación mecánica, la ingestión de alimento, la presencia de alimentos grasos o los agentes del sistema nervioso simpático. La lipólisis gástrica de las grasas de la ingesta es de importancia fisiológica en el suministro de los ácidos grasos necesarios para disparar la actividad de la lipasa pancreática en el intestino y también es importante para la

absorción de grasas en una diversidad de afecciones fisiológicas y patológicas asociadas con la insuficiencia pancreática. Véase, por ejemplo, C.K. Abrams et al., *Gastroenterology*, 92:125 (1987). Dicha actividad de inhibición de la lipasa gástrica se determina fácilmente por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos estándar (por ejemplo, *Meth. Enzymol.*, 286:190-231).

5 Los expertos habituales en la materia conocen una diversidad de inhibidores de la lipasa gástrica y/o de la lipasa pancreática. Inhibidores de la lipasa preferentes son los inhibidores que se seleccionan entre el grupo que consiste en lipstatina, tetrahidrolipstatina (orlistat), valilactona, esterastina, ebelactona A y ebelactona B. El compuesto tetrahidrolipstatina es especialmente preferente. El inhibidor de la lipasa, N-3-trifluorometilfenil-N'-3-cloro-4'-trifluorometilfenilurea, y los diversos derivados de la urea relacionados con el mismo, se desvelan en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.405.644. El inhibidor de la lipasa, esteracina, se desvela en los documentos de Patente de los Estados Unidos de América números 4.189.438 y 4.242.453. El inhibidor de la lipasa, ciclo-O,O'-[(1,6-hexanodiol)-bis-(iminocarbonil)]dioxima, y las diversas bis(iminocarbonil)dioximas relacionadas con el mismo se pueden preparar como se describe en Petersen et al., *Liebigs Annalen*, 562: 205-229 (1949).

15 Una diversidad de inhibidores de la lipasa pancreática se describen a continuación en el presente documento. Los inhibidores de la lipasa pancreática lipstatina, lactona del ácido (2S, 3S, 5S, 7Z,10Z)-5-[(S)-2-formamido-4-metil-valeriloxi]-2-hexil-3-hidroxi-7,10-hexadecanóico, y tetrahidrolipstatina (orlistat), 1,3 lactona del ácido (2S, 3S, 5S)-5-[(S)-2-formamido-4-metil-valeriloxi]-2-hexil-3-hidroxi-hexadecanóico, y los derivados de la N-formil leucina sustituidos de forma diversa y los estereoisómeros de los mismos, se desvelan en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.592.089. Por ejemplo, la tetrahidrolipstatina se prepara como se describe en, por ejemplo, los documentos de Patente de los Estados Unidos de América números 5.274.143; 5.420.305; 5.540.917; y 5.643.074. El inhibidor de la lipasa pancreática, FL-386, 1-[4-(2-metilpropil)ciclohexil]-2-[(fenilsulfonil)oxi]jetanona, y los derivados de sulfonato sustituidos de forma diversa relacionados con el mismo, se describen en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.452.813. El inhibidor de la lipasa pancreática, WAY-121898, 4-fenoxifenil-4-metilpiperidin-1-il-carboxilato, y los diversos ésteres de carbamato y sales farmacéuticamente aceptables relacionados con el mismo, se desvelan en los documentos de Patente de los Estados Unidos de América números 5.512.565; 5.391.571 y 5.602.151. Los inhibidores de la lipasa pancreática, ebelactona A y ebelactona B, y un procedimiento para la preparación de los mismos mediante un cultivo microbiano de la cepa MG7-G1 de *Actinomyces*, se desvelan en Umezawa et al., *J. Antibiotics*, 33:1594-1596 (1980). El uso de ebelactonas A y B en la supresión de la formación de monoglicéridos se desvela en el documento de Solicitud de Patente Japonesa 08-143457, publicado el 4 de junio de 1996.

Otros compuestos que se comercializan para la hiperlipidemia, incluyendo la hipercolesterolemia y que se pretende que ayuden a prevenir o tratar la aterosclerosis incluyen los secuestradores de ácidos biliares, tales como Welchol[®], Colestid[®], LoCholest[®] y Questran[®]; y los derivados del ácido fibríco, tales como Atromid[®], Lopid[®] y Tricot[®].

35 La diabetes se puede tratar mediante la administración a un paciente que padezca diabetes (especialmente del Tipo II), resistencia a la insulina, tolerancia alterada a la glucosa, síndrome metabólico, o similares, o cualquiera de las complicaciones diabéticas tales como neuropatía, nefropatía, retinopatía o cataratas, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención junto con otros agentes (por ejemplo, insulina) que se pueden usar para tratar la diabetes. Esto incluye las clases de agentes antidiabéticos (y agentes específicos) descritas en el presente documento.

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

50 Se puede usar cualquier inhibidor de la aldosa reductasa en combinación con un compuesto de la presente invención. El término inhibidor de la aldosa reductasa se refiere a los compuestos que inhiben la bioconversión de glucosa en sorbitol, que se cataliza mediante la enzima aldosa reductasa. La inhibición de la aldosa reductasa se determina fácilmente por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos estándar (por ejemplo, J. Malone, "Red Cell Sorbitol, an Indicator of Diabetic Control", *Diabetes*, 29:861-864 (1980)). Los expertos en la materia conocen una diversidad de inhibidores de la aldosa reductasa, tales como los descritos en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 6.579.879, que incluye la 6-(5-cloro-3-metilbenzofuran-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona.

55 Se puede usar cualquier inhibidor de la sorbitol deshidrogenasa en combinación con un compuesto de la presente invención. El término inhibidor de la sorbitol deshidrogenasa se refiere a los compuestos que inhiben la bioconversión de sorbitol en fructosa que se cataliza mediante la enzima sorbitol deshidrogenasa. Dicha actividad del inhibidor de la sorbitol deshidrogenasa se determina fácilmente por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos estándar (por ejemplo, *Analyt. Biochem.*, 280:329-331 (2000)). Se conocen una diversidad de inhibidores de la sorbitol deshidrogenasa, por ejemplo, los documentos de Patente de los Estados Unidos de América números 5.728.704 y 5.866.578 desvelan compuestos y un procedimiento para tratar o prevenir complicaciones diabéticas

estándar conocidos en la técnica.

Agentes antiobesidad adecuados incluyen fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, fentermina, agonistas del receptor adrenérgico P₃, inhibidores de la secreción de la apolipoproteína B/proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (apo-B/MTP), agonistas MCR-4, agonistas de la colecistoquinina-A (CCK-A), inhibidores de la recaptación de monoamina (por ejemplo, sibutramina), agentes miméticos del sistema nervioso simpático, agentes serotoninérgicos, antagonistas del receptor cannabinoide (CB-1) (por ejemplo, rimonabant descrito en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 5.624.941 (SR-141,716A)), compuestos de purina, tales como los descritos en el documento de Publicación de Patente de los Estados Unidos de América N° 2004/0092520; compuestos de pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina, tales como los descritos en el documento de Solicitud de Patente No Provisional de los Estados Unidos de América N° 10/763.105; y compuestos de pirazolilo e imidazolilo bicíclicos, tales como los descritos en el documento de Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos de América N° 60/518.280, agonistas de dopamina (por ejemplo, bromocriptina), análogos del receptor de la hormona estimulante de melanocitos, agonistas de 5HT_{2c}, antagonistas de la hormona concentradora de melanina, leptina (la proteína OB), análogos de leptina, agonistas del receptor de leptina, antagonistas de galanina, inhibidores de la lipasa (por ejemplo, tetrahidrolipstatina, es decir, orlistat), agonistas de bombesina, agentes anoréxicos (por ejemplo, un agonista de bombesina), antagonistas del Neuropeptido-Y, tiroxina, agentes tiromiméticos, dehidroepiandrosteronas o análogos de las mismas, agonistas o antagonistas del receptor glucocorticoide, antagonistas del receptor de orexina, antagonistas de la proteína de unión a urocortina, agonistas del receptor del péptido-1 similares al glucagón, factores neurotróficos ciliares (por ejemplo, Axokine™), proteínas humanas relacionadas con agouti (AGRP), antagonistas del receptor de ghrelina, antagonistas o agonistas inversos del receptor 3 de histamina, agonistas del receptor U de neuromedina, y similares. El rimonabant (documento SR-141,716A también conocido con el nombre comercial Acomplia™ disponible en Sanofi-Aventis) se puede preparar como se describe en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 5.624.941. Otros antagonistas adecuados de CB-1 incluyen los descritos en los documentos de Patente de los Estados Unidos de América números 5.747.524, 6.432.984 y 6.518.264; los documentos de Publicación de Patente de los Estados Unidos de América números US2004/0092520, US2004/0157839, US2004/0214855, y US2004/0214838; el documento de Solicitud de Patente de los Estados Unidos de América N° de Serie 10/971.599; y los documentos de Publicación de Patente PCT números WO 02/076949, WO 03/1075660, WO 04/048317, WO 04/013120, y WO 04/012671.

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

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

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

Ejemplos de productos comercializados en la actualidad que contienen agentes antihipertensivos incluyen los bloqueantes del canal de calcio, tales como Cardizem®, Adalat®, Calan®, Cardene®, Covera®, Dilacor®, DynaCirc®, Procardia XL®, Sular®, Tiazac®, Vasacor®, Verelan®, Isoptin®, Nimotop®, Norvasc®, y Plendile; y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), tales como Accupril®, Altace®, Captopril®, Lotensin®, Mavik®, Monopril®, Prinivil®, Univasac®, Vasotec® y Zestril®.

La amlodipina y los compuestos de dihidropiridina relacionados se desvelan en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.572.909, como potentes agentes antihipertensivos y antiisquémicos. El documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.879.303 desvela una sal de bencenosulfonato de amlodipina (también denominada besilato de amlodipina). La amlodipina y el besilato de amlodipina son potentes bloqueantes del canal de calcio y de larga duración. Como tales, la amlodipina, el besilato de amlodipina, el maleato de amlodipina y otras sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de la amlodipina tienen utilidad como agentes antihipertensivos y como agentes antiisquémicos. Un besilato de amlodipina se comercializa en la actualidad como Norvasc®.

- Los bloqueantes del canal de calcio que están dentro del ámbito de la presente invención incluyen, pero no se limitan a: bepridilo, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.962.238 o en el documento de Reexpedición de los Estados Unidos de América N° 30.577; clentiazem, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.567.175; diltiazem, fendilina, que se pueden preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.262.977; galopamilo, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.261.859; mibefradilo, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.808.605; prenilamina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.152.173; semotiadilo, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.786.635; terodilina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.371.014; verapamilo, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.261.859; aranipina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.572.909; bamidipina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.220.649; benidipina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Publicación de Solicitud de Patente Europea N° 106,275; cilnidipina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.672.068; efonidipina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.885.284; elgodipina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.952.592; felodipina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.264.611; isradipina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.466.972; lacidipina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.801.599; lercanidipina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.705.797; manidipina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.892.875; nicardipina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.985.758; nifedipina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.485.847; nilvadipina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.338.322; nimodipina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.799.934; nisoldipina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.154.839; nitrendipina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.799.934; cinnarizina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 2.882.271; flunarizina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.773.939; lidoflazina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.267.104; lomerizina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.663.325; benciclan, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente Húngara N° 151,865; etafenona, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente Alemana N° 1,265,758; y perhexilina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente Británica N° 1.025.578.
- Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (inhibidores de ACE) que están dentro del ámbito de la presente invención incluyen, pero no se limitan a: alacepril, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.248.883; benazepril, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.410.520; captopril, que se puede preparar como se desvela en los documentos de Patente de los Estados Unidos de América números 4.046.889 y 4.105.776; ceronapril, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.462.790; delapril, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.385.051; enalapril, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.374.829; fosinopril, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.337.201; imadapril, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.508.727; lisinopril, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.555.502; moveltopril, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente Belga N° 893,553; perindopril, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.508.729; quinapril, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.344.949; ramipril, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.587.258; espirapril, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.470.972; temocapril, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.699.905; y trandolapril, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.933.361.
- Los antagonistas del receptor de angiotensina-II (antagonistas de A-II) que están dentro del ámbito de la presente invención incluyen, pero no se limitan a: candesartan, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 5.196.444; eprosartan, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 5.185.351; irbesartan, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 5.270.317; losartan, que se puede

preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 5.138.069; y valsartan, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 5.399.578.

5 Los bloqueantes de los receptores beta-adrenérgicos (beta-bloqueantes o β -bloqueantes) que están dentro del ámbito de la presente invención incluyen, pero no se limitan a: acebutolol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.857.952; alprenolol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Solicitud de Patente de los Países Bajos N° 6,605,692; amosulalol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.217.305; arotinolol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.932.400; atenolol, que se puede preparar como se desvela en los documentos de Patente de los Estados Unidos de América números 3.663.607 o 3.836.671; befunolol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.853.923; betaxolol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.252.984; bevantolol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.857.981; bisoprolol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.171.370; bopindolol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.340.541; bucumolol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.663.570; bufetolol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.723.476; bufuralol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.929.836; bunitrolol, que se puede preparar como se desvela en los documentos de Patente de los Estados Unidos de América números 3.940.489 y 3.961.071; buprandolol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.309.406; hidrocioruro de butiridina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente Francesa 1,390,056; butofilolol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.252.825; carazolol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente Alemana N° 2,240,599; carteolol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.910.924; carvedilol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.503.067; celiprolol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.034.009; cetamolol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.059.622; cloranolol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente Alemana N° 2,213,044; dilevalol, que se puede preparar como se desvela en Clifton et al., J. Med. Chem., 25:670 (1982); epanolol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Solicitud de Publicación de Patente Europea N° 41,491; indenolol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.045.482; labetalol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.012.444; levobunolol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.463.176; mepindolol, que se puede preparar como se desvela en Seeman et al., Heir. Chim. Acta, 54:241 (1971); metipranolol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Solicitud de Patente Checoslovaca N° 128,471; metoprolol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.873.600; moprolol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.501.7691; nadolol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.935.267; nadoxolol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.819.702; nebivalol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.654.362; nipradilol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.394.382; oxprenolol, puede preparar como se desvela en el documento de Patente Británica N° 1.077.603; perbutolol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.551.493; pindolol, que se puede preparar como se desvela en los documentos de Patente Suiza números 469,002 y 472,404; practolol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.408.387; pronetalol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente Británica N° 909.357; propranolol, que se puede preparar como se desvela en los documentos de Patente de los Estados Unidos de América números 3.337.628 y 3.520.919; sotalol, que se puede preparar como se desvela en Uloth et al., J. Med. Chem., 9:88 (1966); sufmalol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente Alemana N° 2,728,641; talindol, que se puede preparar como se desvela en los documentos de Patente de los Estados Unidos de América números 3.935.259 y 4.038.313; tertatolol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.960.891; tilisolol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.129.565; timolol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.655.663; toliprolol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.432.545; y xibenolol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.018.824.

Los bloqueantes del receptor alfa-adrenérgico (alfa-bloqueantes o α -bloqueantes) que están dentro del ámbito de la presente invención incluyen, pero no se limitan a: amosulalol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.217.307; arotinolol, que se puede preparar como se

desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.932.400; dapiprazol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.252.721; doxazosina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.188.390; fenspirida, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.399.192; indoramina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.527.761; labetalol; naftopidilo, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.997.666; nicergolina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.228.943; prazosina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.511.836; tamsulosina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.703.063; tolazolina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 2.161.938; trimazosina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.669.968; y yohimbina, que se puede aislar a partir de fuentes naturales de acuerdo con procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia.

El término "vasodilatador", como se usa en el presente documento, significa que incluye vasodiladores cerebrales, vasodiladores coronarios y vasodiladores periféricos. Los vasodiladores cerebrales dentro del ámbito de la presente invención incluyen, pero no se limitan a: benciclano; cinnarizina; citicolina, que se puede aislar a partir de fuentes naturales como se desvela en Kennedy et al., J. Am. Chem. Soc., 77:250 (1955) o sintetizar como se desvela en Kennedy, J. Biol. Chem., 222:185 (1956); ciclandelato, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.663.597; ciclonicato, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente Alemana N° 1,910,481; dicloroacetato de diisopropilamina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente Británica N° 862.248; eburnamonina, que se puede preparar como se desvela en Hermann et al., J. Am. Chem. Soc., 101:1540 (1979); fasudilo, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4,678,783; fenoxedilo, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.818.021; flunarizina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.773.939; ibudilast, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.850.941; ifenprodilo, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.509.164; lomerizina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.663.325; nafronilo, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.334.096; nicametato, que se puede preparar como se desvela en Blicke et al., J. Am. Chem. Soc., 64:1722 (1942); nicergolina, que se puede preparar como se desvela anteriormente; nimodipina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.799.934; papaverina, que se puede preparar como se revisa en Goldberg, Chem. Prod. Chem. News, 17:371 (1954); pentifilina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente Alemana N° 860,217; tinfedrina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.563.997; vincamina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.770.724; vinctetina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.035.750; y viquidilo, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 2.500.444.

Los vasodiladores coronarios dentro del ámbito de la presente invención incluyen, pero no se limitan a: amotrifeno, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.010.965; bendazol, que se puede preparar como se desvela en J. Chem. Soc., 1958, 2426; hemisuccinato de benfurodilo, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.355.463; benziodarona, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.012.042; cloracizina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente Británica N° 740.932; cromonar, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.282.938; clobenfural, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente Británica N° 1.160.925; clonitrato, que se puede preparar a partir de propanodiol de acuerdo con procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, véase Annalen, 1870, 155, 165; cloricromen, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.452.811; dilazep, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.532.685; dipiridamol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente Británica N° 807.826; droprenilamina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente Alemana N° 2,521,113; efloxato, que se puede preparar como se desvela en los documentos de Patente Británica números 803.372 y 824.547; tetranitrato de eritritilo, que se puede preparar por nitración de eritritol de acuerdo con procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia; etafenona, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente Alemana N° 1,265,758; fendilina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.262.977; floredilo, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente Alemana N° 2,020,464; ganglefeno, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de la Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas N° 115,905; hexestrol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 2.357.985; hexobendina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.267.103; tosilatato de itramina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente Sueca N°

168,308; kelina, que se puede preparar como se desvela en Baxter et al., J. Chem. Soc., 1949, S 30; lidoflazina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.267.104; hexanitrató de manitol, que se puede preparar por nitración del manitol de acuerdo con procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia; medibazina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.119.826; nitroglicerina; tetranitrato pentaeritrol, que se puede preparar por nitración de pentaeritrol de acuerdo con procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia; pentritinol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente Alemana N° 638,422-3; perhexilina, que se puede preparar como se desvela anteriormente; pimefilina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.350.400; prenilamina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.152.173; nitrato de propatilo, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente Francesa N° 1,103,113; trapidilo, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente Alemana del Este N° 55,956; tricromilo, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 2.769.015; trimetazidina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.262.852; fosfato de trolnitrato, que se puede preparar por nitración de trietanolamina seguido de precipitación con ácido fosfórico de acuerdo con procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia; visnadina, que se puede preparar como se desvela en los documentos de Patente de los Estados Unidos de América números 2.816.118 y 2.980.699.

Los vasodilatores periféricos dentro del ámbito de la presente invención incluyen, pero no se limitan a: nicotinato de aluminio, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 2.970.082; bametano, que se puede preparar como se desvela en Corrigan et al., J. Am. Chem. Soc., 67:1894 (1945); benciclano, que se puede preparar como se desvela anteriormente; betahistina, que se puede preparar como se desvela en Walter et al., J. Am. Chem. Soc., 63:2771 (1941); bradikinina, que se puede preparar como se desvela en Hamburg et al., Arch. Biochem. Biophys., 76:252 (1958); brovincamina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.146.643; bufenioda, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.542.870; buflomedilo, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.895.030; butalamina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.338.899; cetiedilo, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente Francesa N° 1,460,571; ciclónico, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente Alemana N° 1,910,481; cinepazida, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente Belga N° 730,345; cinnarizina, que se puede preparar como se desvela anteriormente; ciclandelato, que se puede preparar como se desvela anteriormente; dicloroacetato de diisopropilamina, que se puede preparar como se desvela anteriormente; eledoisina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente Británica N° 984,810; fenoxedilo, que se puede preparar como se desvela anteriormente; flunarizina, que se puede preparar como se desvela anteriormente; hepronico, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.384.642; ifenprodilo, que se puede preparar como se desvela anteriormente; iloprost, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.692.464; niacinato de inositol, que se puede preparar como se desvela en Badgett et al., J. Am. Chem. Soc., 69:2907(1947); isoxsuprina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.056.836; kalidina, que se puede preparar como se desvela en Biochem. Biophys. Res. Commun., 6:210 (1961); kalikreína, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente Alemana N° 1,102,973; moxisilita, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente Alemana N° 905,738; nafronilo, que se puede preparar como se desvela anteriormente; nicametato, que se puede preparar como se desvela anteriormente; nicergolina, que se puede preparar como se desvela anteriormente; nicofuranosa, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente Suiza N° 366,523; nilidrina, que se puede preparar como se desvela en los documentos de Patente de los Estados Unidos de América 2 2.661.372 y 2.661.373; pentifilina, que se puede preparar como se desvela anteriormente; pentoxifilina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.422.107; piribedilo, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.299.067; prostaglandina E₁, que se puede preparar mediante cualquiera de los procedimientos referenciados en el Merck Index, 12ª Edición, Budaveri, ed., New Jersey, p. 1353 (1996); suloctidilo, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente Alemana N° 2,334,404; tolazolina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 2.161.938; y niacinato de xantínol, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente Alemana N° 1,102,750.

El término "diurético", dentro del ámbito de la presente invención, significa que incluye diuréticos derivados de la benzotiadiazina, organomercuriales diuréticos, purinas diuréticas, esteroides diuréticos, diuréticos derivados de la sulfonamida, uracilos diuréticos y otros diuréticos tales como amanozina, que se pueden preparar como se desvela en el documento de Patente Austríaca N° 168,063; amilorida, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente Belga N° 639,386; arbutina, que se puede preparar como se desvela en Tschitschibabin, Annalen, 1930,479,303; clorazanilo, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente Austríaca N° 168,063; etacrinicacida, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.255.241; etozolina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.072.653; hidracarbazina, que se puede preparar como se desvela en el

documento de Patente Británica N° 856.409; isosorbida, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.160.641; manitol; metocalcona, que se puede preparar como se desvela en Freudenberg et al., Ber., 90:957 (1957); muzolimina, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.018.890; perhexilina, que se puede preparar como se desvela anteriormente; ticrinafeno, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.758.506; triamtereno que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.051.230; y urea.

Los diuréticos derivados de la benzotiadiazina dentro del ámbito de la presente invención incluyen, pero sin limitarse a: altiazida, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente Británica N° 902.658; bendroflumetiazida, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.265.573; benzotiazida, McManus et al., 136th Am. Soc. Meeting (Atlantic City, Septiembre 1959), Abstract of papers, pp 13-O; bencilhidroclorotiazida, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.108.097; butiazida, que se puede preparar como se desvela en los documentos de Patente Británica números 861.367 y 885.078; clorotiazida, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América números 2.809.194 y 2.937.169; clortalidona, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.055.904; ciclopentiazida, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente Belga N° 587.225; ciclotiazida, que se puede preparar como se desvela en Whitehead et al., J. Org. Chem., 26:2814 (1961); epitiazida, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.009.911; etiazida, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente Británica N° 861.367; fenquizona, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.870.720; indapamida, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.565.911; hidroclorotiazida, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.164.588; hidroflumetiazida, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.254.076; meticlotiazida, que se puede preparar como se desvela en Close et al., J. Am. Chem. Soc., 82:1132 (1960); meticrano, que se puede preparar como se desvela en los documentos de Patente Francesa números M2790 y 1,365,504; metolazona, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.360.518; paraflutizida, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente Belga N° 620,829; politiazida, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.009.911; quinetazona, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 2.976.289; teclotiazida, que se puede preparar como se desvela en Close et al., J. Am. Chem. Soc., 82:1132 (1960); y triclormetiazida, que se puede preparar como se desvela en deStevens et al., Experientia, 16:113 (1960).

Los diuréticos derivados de la sulfonamida dentro del ámbito de la presente invención incluyen, pero no se limitan a: acetazolamida, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 2.980.679; ambulida, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.188.329; azosemida, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.665.002; bumetanida, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.634.583; butazolamida, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente Británica N° 769.757; cloraminofoenamida, que se puede preparar como se desvela en los documentos de Patente de los Estados Unidos de América números 2.809.194, 2.965.655 y 2.965.656; clofenamida, que se puede preparar como se desvela en Olivier, Rec. Trav. Chim., 1918, 37, 307; clopamida, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.459.756; clorexolona, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.183.243; disulfamida, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente Británica N° 851.287; etoxolamida, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente Británica N° 795.174; furosemida, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.058.882; mefrusida, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.356.692; metazolamida, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 2.783.241; piretanida, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.010.273; torasemida, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.018.929; tripamida, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente Japonesa N° 73 05,585; y xipamida, que se puede preparar como se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.567.777.

La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica, caracterizada por la baja masa de los huesos y el deterioro del tejido óseo, con el consiguiente incremento de la fragilidad ósea y la susceptibilidad a la fractura. En los Estados Unidos de América, la afección afecta a más de 25 millones de personas y causa más de 1,3 millones de fracturas cada año, incluyendo 500000 fracturas de columna, 250000 de cadera y 240000 de cintura anualmente. Las fracturas de cadera son las de consecuencias más graves en la osteoporosis, con el 5-20% de los pacientes muriendo en el transcurso de un año, y quedando incapacitados más del 50% de los supervivientes. La vejez es uno de los mayores riesgos de osteoporosis, y por lo tanto el problema es previsible que aumente de forma significativa con el envejecimiento de la población. Se prevé que la incidencia de fracturas a nivel mundial se multiplique por tres durante los próximos 60 años, y un estudio ha estimado que habrá 4,5 millones de fracturas de cadera a nivel

mundial en el año 2050. Las mujeres tienen un mayor riesgo de osteoporosis que los hombres. Las mujeres experimentan una marcada aceleración de la pérdida ósea durante los cinco años siguientes a la menopausia. Otros factores que aumentan el riesgo incluyen el tabaquismo, abuso de alcohol, estilo de vida sedentario y baja ingesta de calcio.

- 5 Los expertos en la materia reconocerán que los agentes antiresorción (por ejemplo progestinas, polifosfonatos, bisfosfonato(s), agonistas/antagonistas de los estrógenos, estrógenos, combinaciones estrógenos/progestinas, Premarin[®], estronas, estriol o 17 α - o 17 β -etinil estradiol) se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención.

10 Las progestinas ejemplares son disponibles a partir de fuentes comerciales e incluyen: acetofenida de algestona, altrenogest, acetato de amadinona, acetato de anagestona, acetato de clormadinona, cingestol, acetato de clogestona, acetato de clomegestona, acetato de delmadinona, desogestrel, dimetisterona, didrogesterona, etinerona, diacetato de etinodiol, etonogestrel, acetato de flurogestona, gestaclona, gestodeno, caproato de gestonorona, gestrinona, haloprogestona, caproato de hidroxiprogestona, levonorgestrel, linestrenol, medrogestona, acetato de medroxiprogestona, acetato de melengestrol, diacetato de metinodiol, noretindrona, acetato de noretindrona, noretinodrel, norgestimato, norgestomet, norgestrel, fenpropionato de oxogestona, progesterona, acetato de quingestanol, quingestona, y tigestol. Progestinas preferentes son medroxiprogestona, noretindrona y noretinedrel.

20 Los polifosfonatos que inhiben la resorción ósea incluyen los polifosfonatos del tipo que se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.683.080. Polifosfonatos preferentes son los difosfonatos geminales (también denominados bis-fosfonatos). El tiludronato disódico es un polifosfonato especialmente preferente. El ácido ibandrónico es un polifosfonato especialmente preferente. Alendronato y resindronato son polifosfonatos especialmente preferentes. El ácido zoledrónico es un polifosfonato especialmente preferente. Otros polifosfonatos preferentes son el ácido 6-amino-1-hidroxi-hexiliden-bisfosfónico y el ácido 1-hidroxi-3(metilpentilamino)-propiliden-bisfosfónico. Los polifosfonatos se pueden administrar en forma de un ácido, o de una sal soluble de un metal alcalino o de un metal alcalinotérreo. Asimismo se incluyen los ésteres hidrolizables de los polifosfonatos. Ejemplos específicos incluyen el ácido etano-1-hidroxi 1,1-difosfónico, ácido metano difosfónico, ácido pentano-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido metano dicloro difosfónico, ácido metano hidroxi difosfónico, ácido etano-1-amino-1,1-difosfónico, ácido etano-2-amino-1,1-difosfónico, ácido propano-3-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido propano-N,N-dimetil-3-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido propano-3,3-dimetil-3-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido fenil amino metano difosfónico, ácido N,N-dimetilamino metano difosfónico, ácido N-(2-hidroxietil) amino metano difosfónico, ácido butano-4-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido pentano-5-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido hexano-6-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico y los ésteres y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 En particular, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con un agonista/antagonista de estrógenos de mamíferos. Se puede usar cualquier agonista/antagonista estrogénico en el aspecto de combinación de la presente invención. El término agonista/antagonista estrogénico se refiere a compuestos que se unen con el receptor estrogénico, inhiben la renovación ósea y/o previenen la pérdida ósea. En particular, los agonistas estrogénicos se definen en el presente documento como compuestos químicos capaces de unirse a los sitios del receptor estrogénico en el tejido de los mamíferos, y mimetizar las acciones de los estrógenos en uno o más tejidos. Los antagonistas estrogénicos se definen en el presente documento como compuestos químicos capaces de unirse a los sitios del receptor estrogénico en el tejido de los mamíferos, y bloquear las acciones de los estrógenos en uno o más tejidos. Dichas actividades se determina fácilmente por los expertos en la materia de los ensayos estándar incluyendo los ensayos de unión del receptor estrogénico, y procedimientos estándar de densitometría e histomorfometría óseas (Eriksen, E.F. et al., Bone Histomorfometry, Raven Press, New York, pp. 1-74 (1994); Grier S.J. et al., "The Use of Dual- Energy X-Ray Absorptiometry In Animals", Inv. Radiol., 31(1):50-62 (1996); Wahner H.W. et al., The Evaluation of Osteoporosis: Dual Energy X-Ray Absorptiometry in Clinical Practice, Martin Dunitz Ltd., London, pp. 1-296 (1994)). Se describen y referencian a continuación una diversidad de estos compuestos. Otro agonista/antagonista estrogénico preferente es el ácido 3-(4-{1,2-difenil-but-1-enil)-fenil)-acrílico, que se desvela en Willson et al., Endocrinology, 138:3901-3911 (1997). Otro agonista/antagonista estrogénico preferente es tamoxifeno: (etanamina,2-(4-(1,2-difenil-1-butenil)fenoxi)-N,N-dimetilo, (Z)-2-,2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato(1:1)) y los compuestos relacionados que se desvelan en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.536.516. Otro compuesto relacionado es 4-hidroxi tamoxifeno, que se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.623.660. Un agonista/antagonista estrogénico preferente es raloxifeno: (metanona, (6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tien-3-il) (4-(2-(1-piperidinil)etoxi)fenil)hidrocloruro) que se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.418.068. Otro agonista/antagonista estrogénico preferente es toremifeno: (etanamina, 2-(4-(4-cloro-1,2-difenil-1-butenil)fenoxi)-N,N-dimetil-,(Z)-,2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1) que se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.996.225. Otro agonista/antagonista estrogénico preferente es centcromano: 1-(2-((4-(metoxi-2,2-dimetil-3-fenil-croman-4-il)-fenoxi)-etil)-pirrolidina, que se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 3.822.287. También es preferente levormeloxifeno.

Otro agonista/antagonista estrogénico preferente es idoxifeno: (E)-1-(2-(4-(1-(4-yodo-fenil)-2-fenil-but-1-enil)-fenoxi)-etil)-pirrolidinona, que se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.839.155. Otro

agonista/antagonista estrogénico preferente es 2-(4-metoxi-fenil)-3-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenoxi]-benzo[b]tiofen-6-ol que se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 5.488.058. Otro agonista/antagonista estrogénico preferente es 6-(4-hidroxi-fenil)-5-(4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil)-naftalen-2-ol, que se desvela en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 5.484.795. Otro agonista/antagonista estrogénico preferente es (4-(2-(2-aza-biciclo[2,2,1]hept-2-il)-etoxi)-fenil)-(6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-benzo[b]tiofen-3-il)-metanona que se desvela, junto con procedimientos de preparación, en el documento de Publicación de Patente PCT N° WO 95/10513. Otros agonistas/antagonistas estrogénicos preferentes incluyen los compuestos, TSE-424 (Wyeth-Ayerst Laboratories) y arazoxifeno.

Otros agonistas/antagonistas estrogénicos preferentes incluyen los compuestos como se describen en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 5.552.412. Los compuestos especialmente preferentes descritos en el documento son: cis-6-(4-fluoro-fenil)-5-(4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol; (-)-cis-6-fenil-5-(4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol (también conocido como lasofoxifeno); cis-6-fenil-5-(4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol; cis-1-(6'-pirrolodinoetoxi-3'-piridil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno; 1-(4'-pirrolidinotoxifenil)-2-(4"-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina; cis-6-(4-hidroxifenil)-5-(4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol; y 1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

Otros agonistas/antagonistas estrogénicos se describen en el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 4.133.814, que desvela derivados de 2-fenil-3-aroil-benzotiofeno y 2-fenil-3-aroilbenzotiofeno-1-óxido.

Otros agentes antiosteoporosis, que se pueden usar como segundo agente en combinación con un compuesto de la presente invención, incluyen, por ejemplo, los siguientes: hormona paratiroidea (PTH) (un agente anabólico óseo); secretágonos de la hormona paratiroidea (PTH) (véase, por ejemplo, el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 6.132.774), particularmente los antagonistas del receptor de calcio; calcitonina; vitamina D y análogos de la vitamina D.

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

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

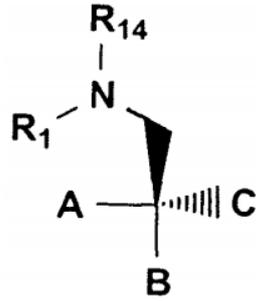
Cualquier compuesto que posee la actividad como modulador del LXR puede servir como segundo compuesto en el aspecto de terapia de combinación de la presente invención. El término modulador del LXR se refiere a compuestos que modulan el receptor X hepático (LXR), que se ha identificado como regulador del metabolismo del colesterol celular y de todo el cuerpo. Dicha actividad de modulación del LXR se determina fácilmente por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos estándar (por ejemplo, el documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 6.140.343). Los expertos en la materia conocerán una diversidad de moduladores del LXR, por ejemplo, los desvelados en los documentos de Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos de América números 2003/01814206, 2005/0080111, y 2005/0245515.

Las combinaciones se pueden co-formular o pueden estar en forma de kits envasados para proporcionar las dosificaciones adecuadas para la coadministración.

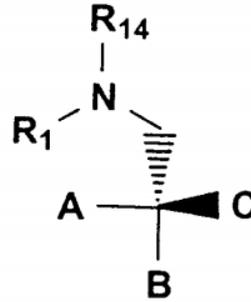
Los otros agentes terapéuticos citados anteriormente, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, se pueden usar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en los vademecum o como se determine de otra manera por un experto en la materia.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula Ia o Ib:



Ia



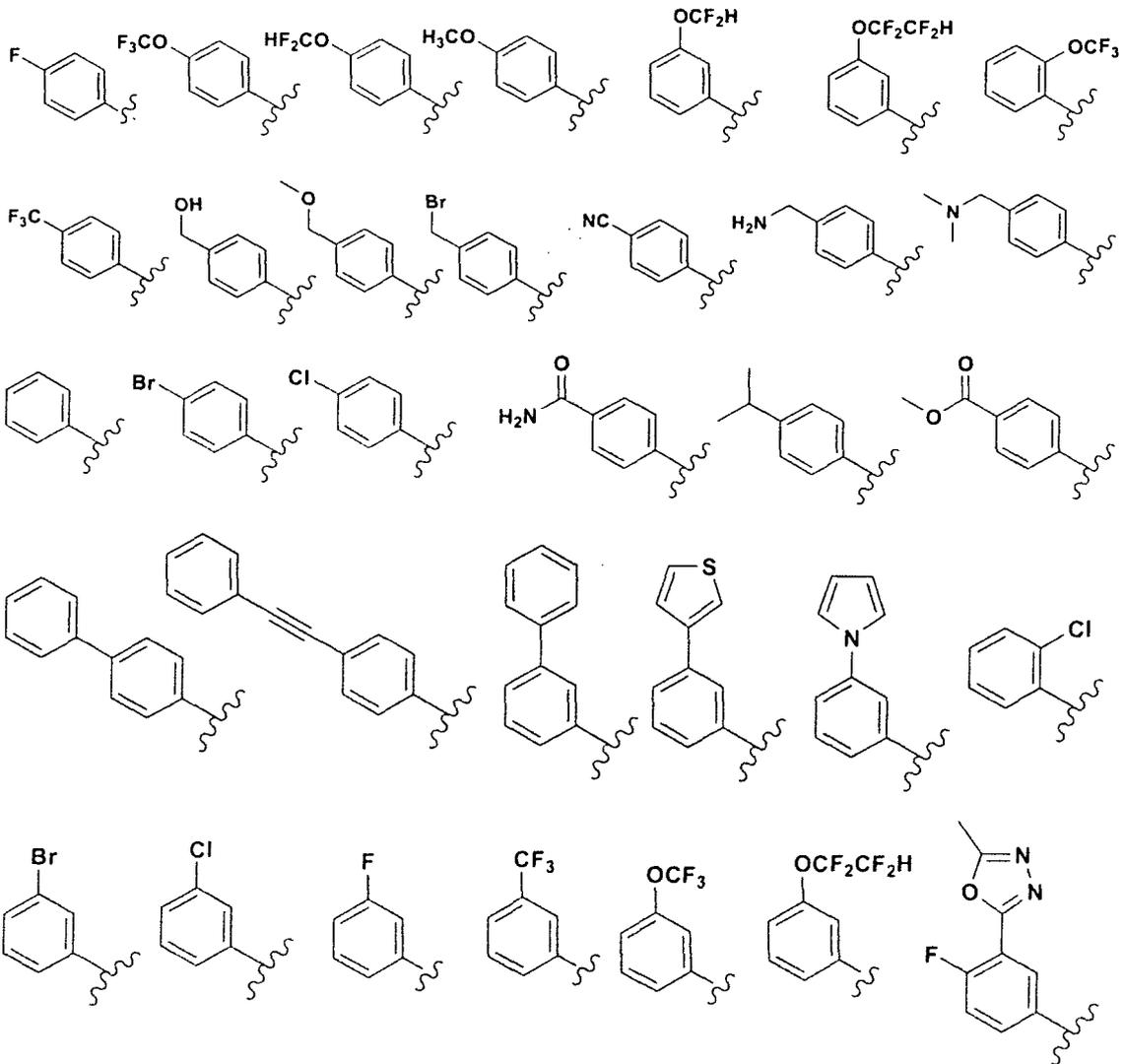
Ib

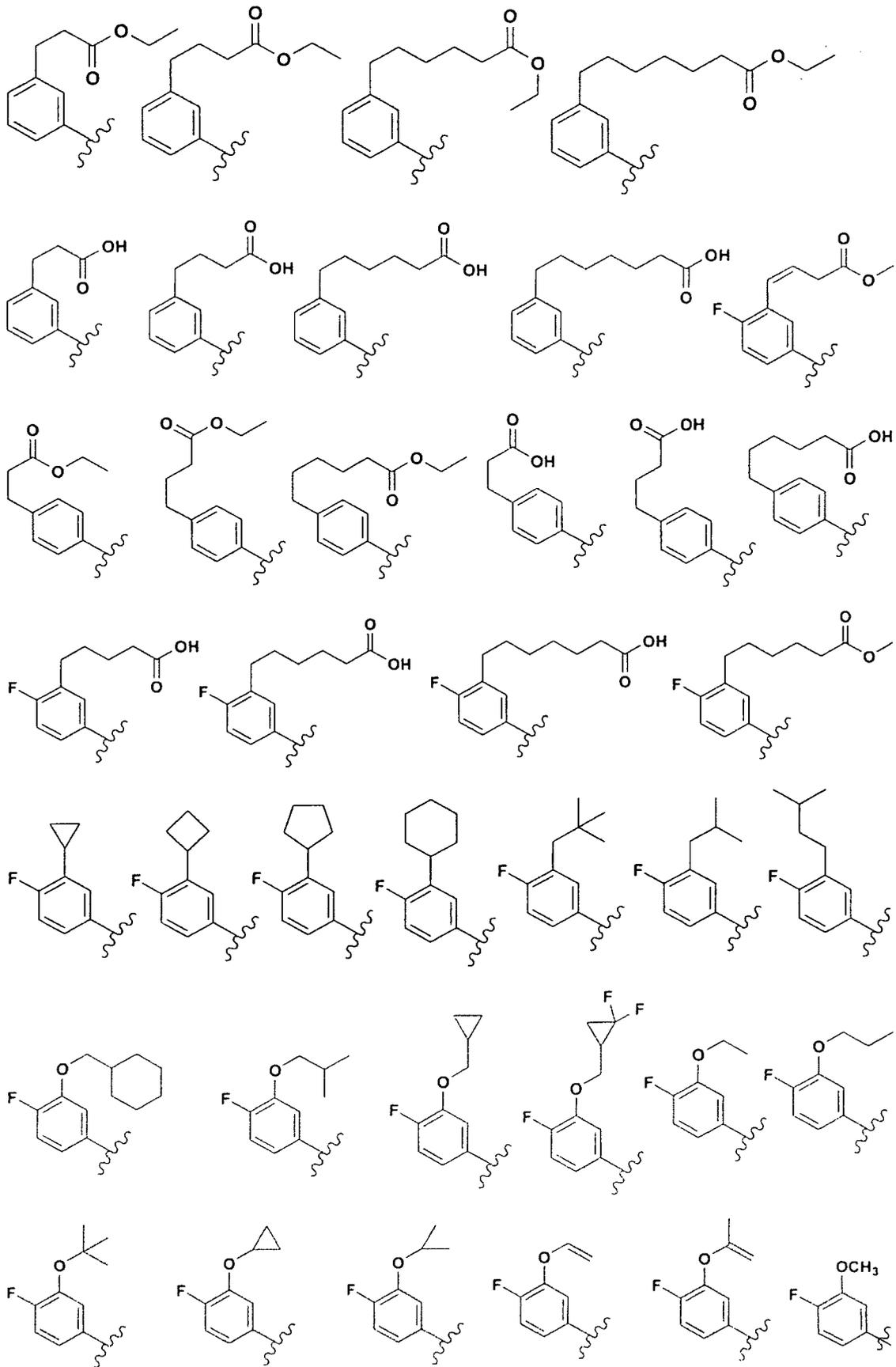
o

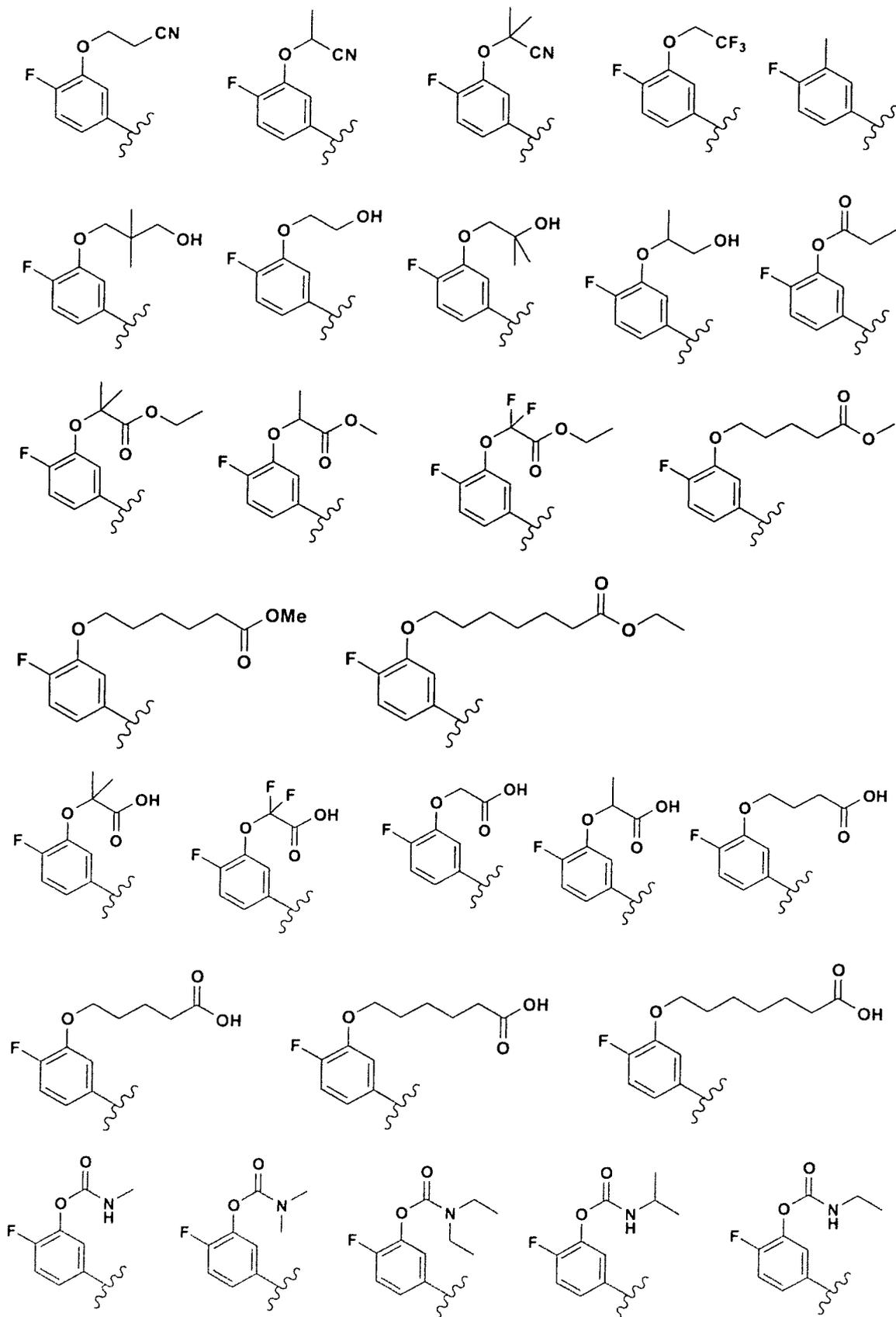
o estereoisómeros o formas de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que:

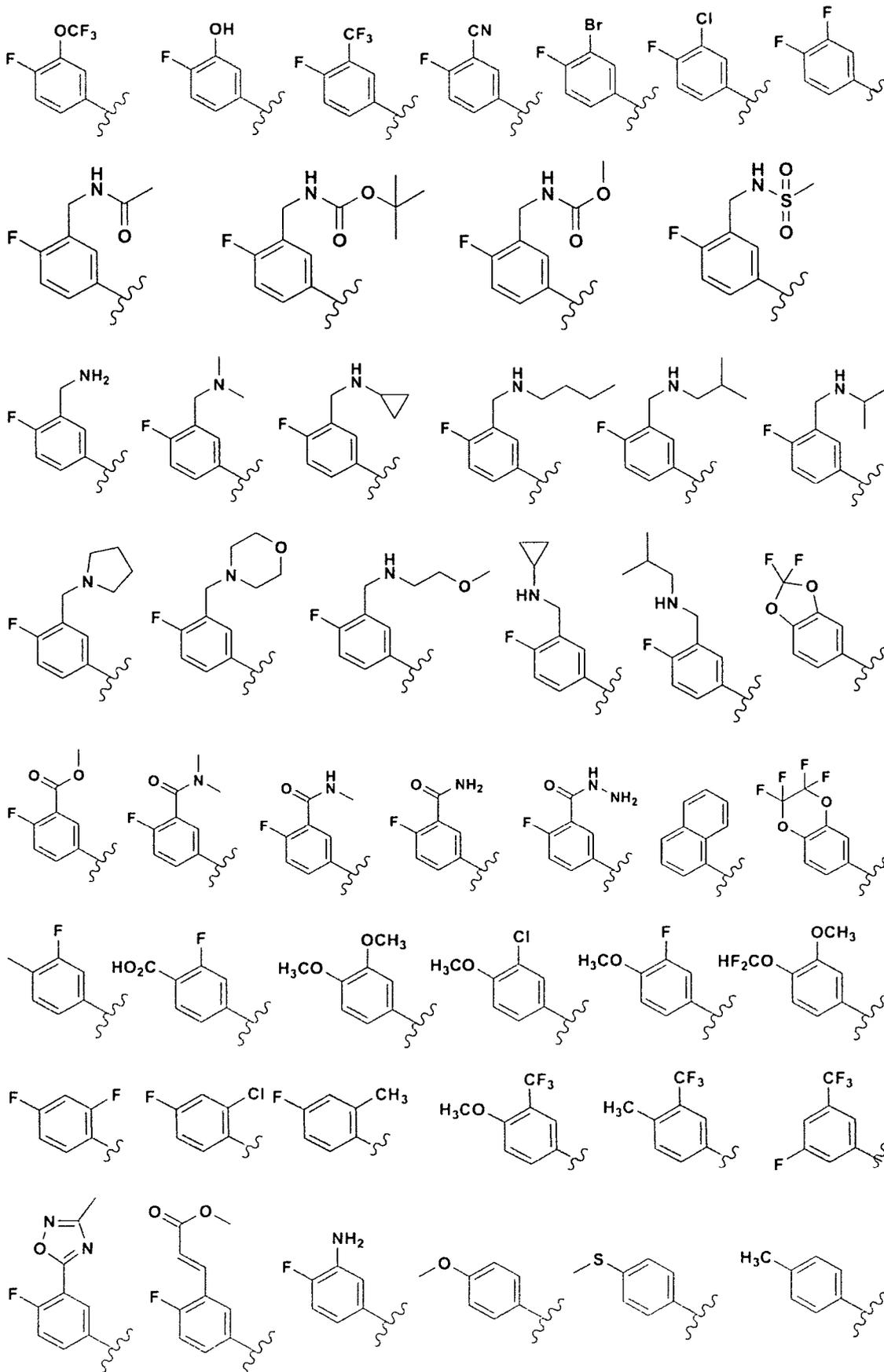
5

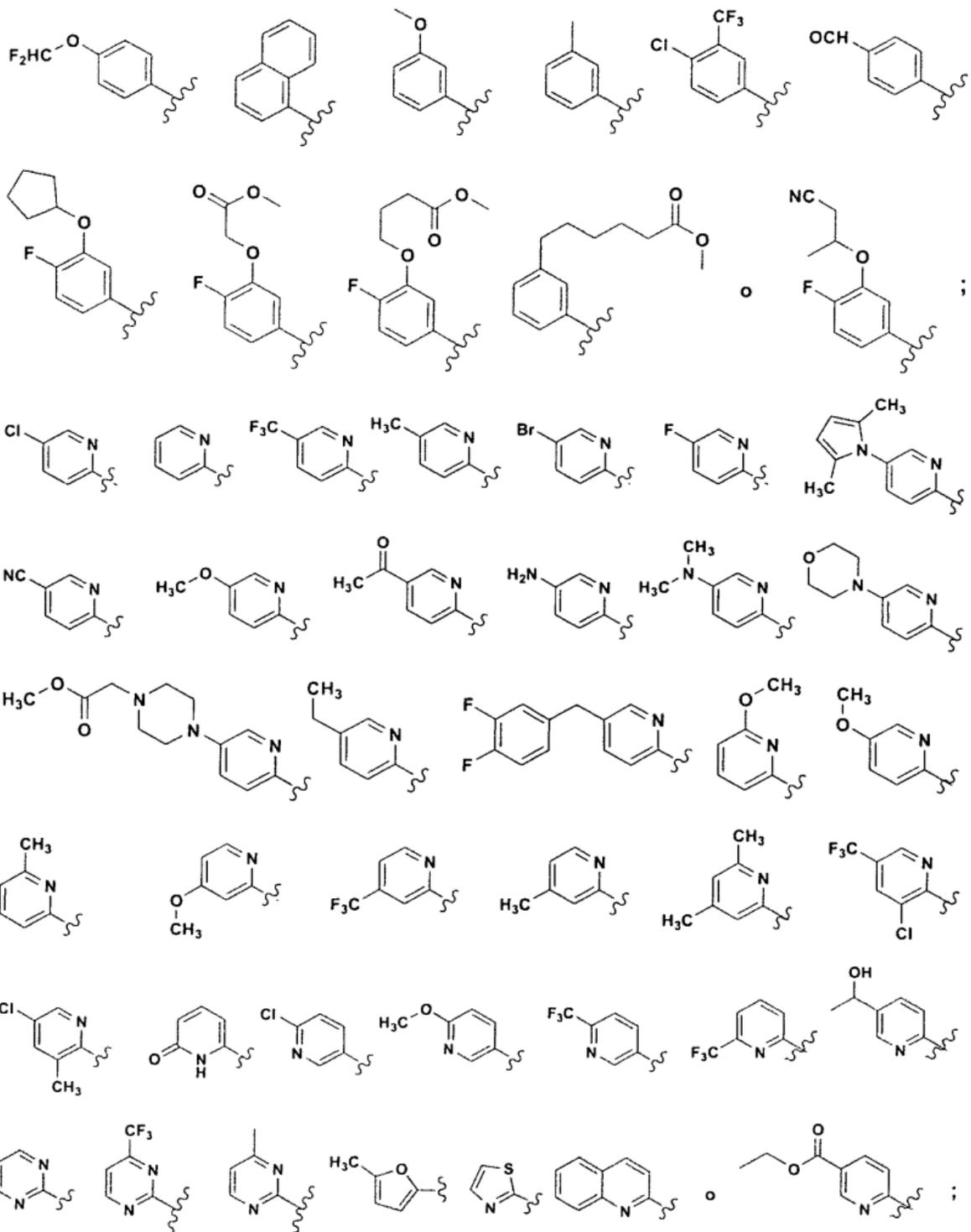
A es:



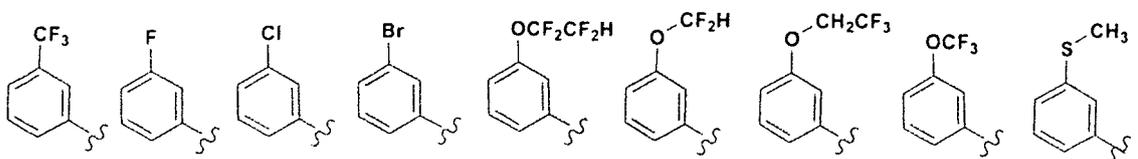


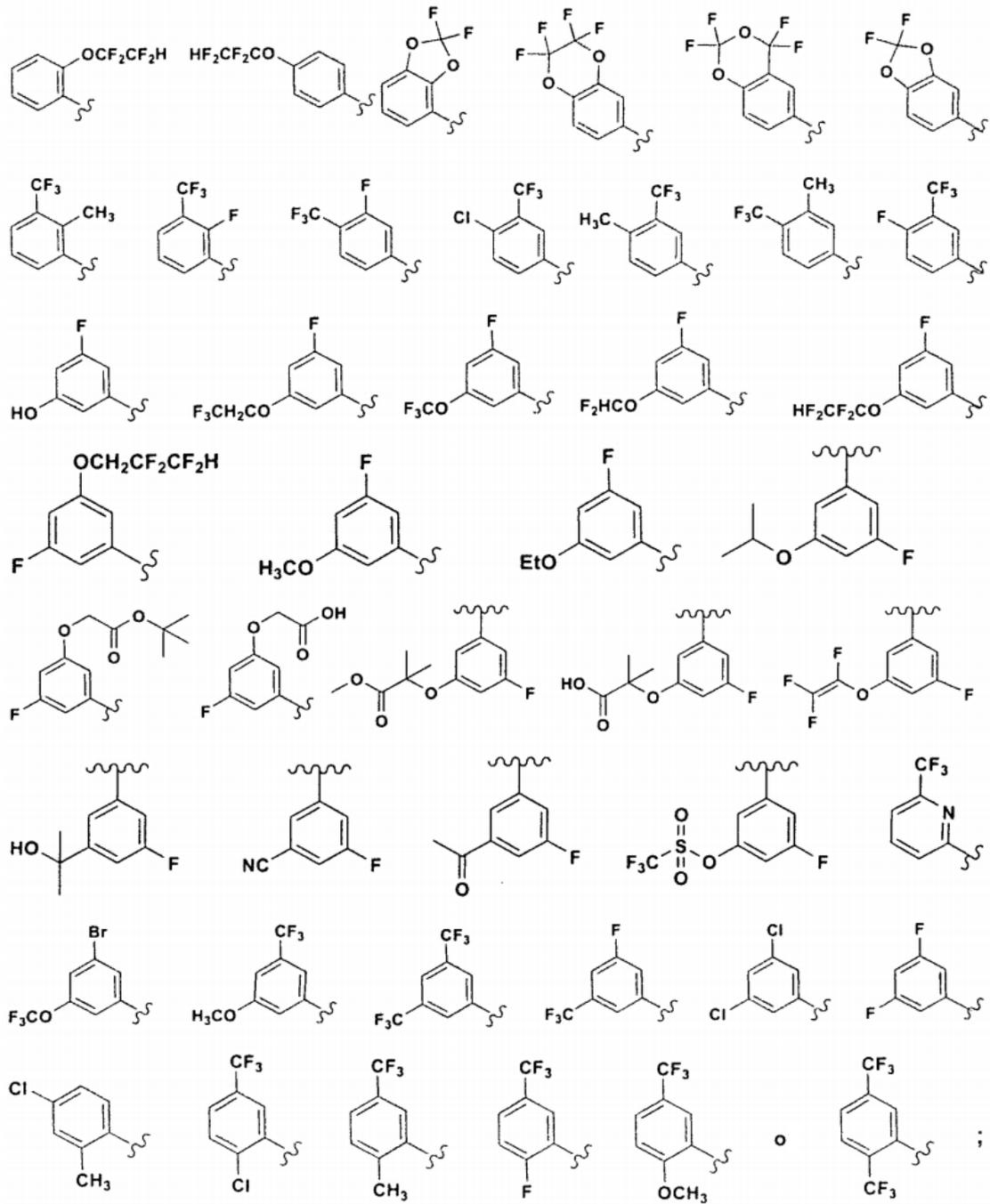




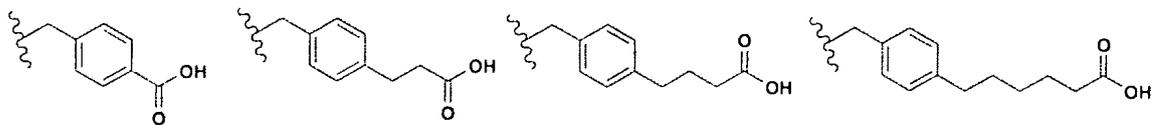


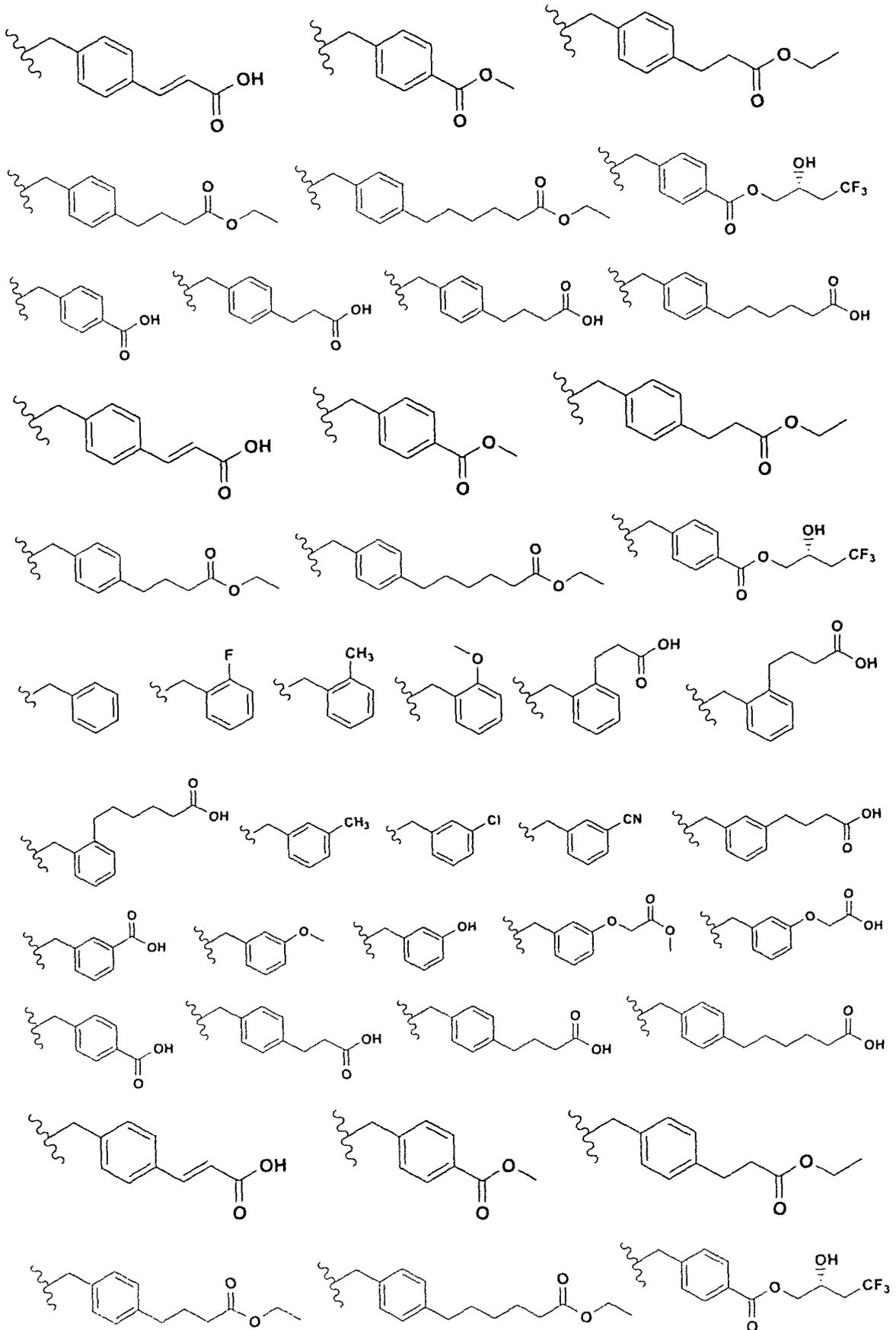
Bes:

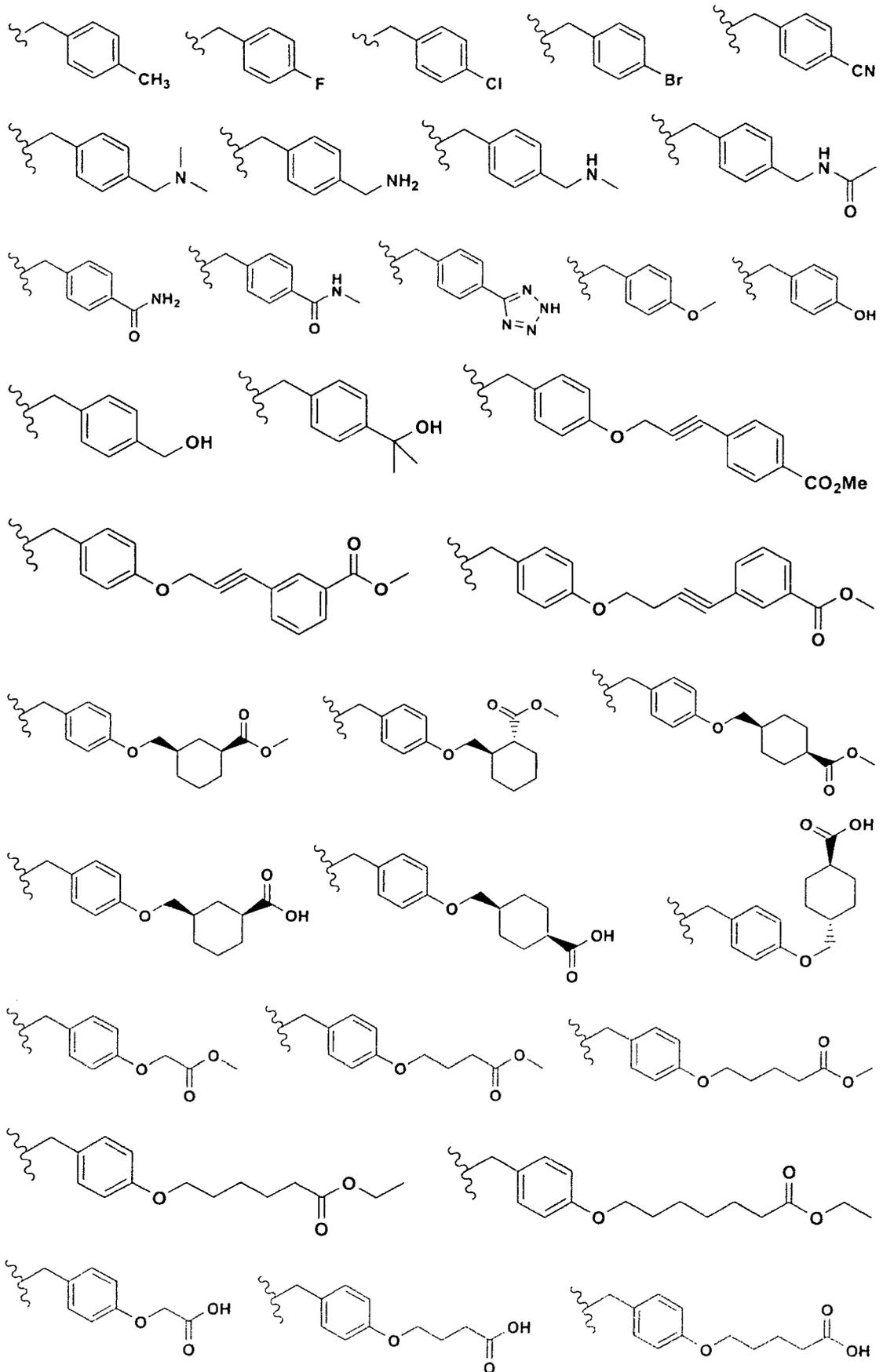


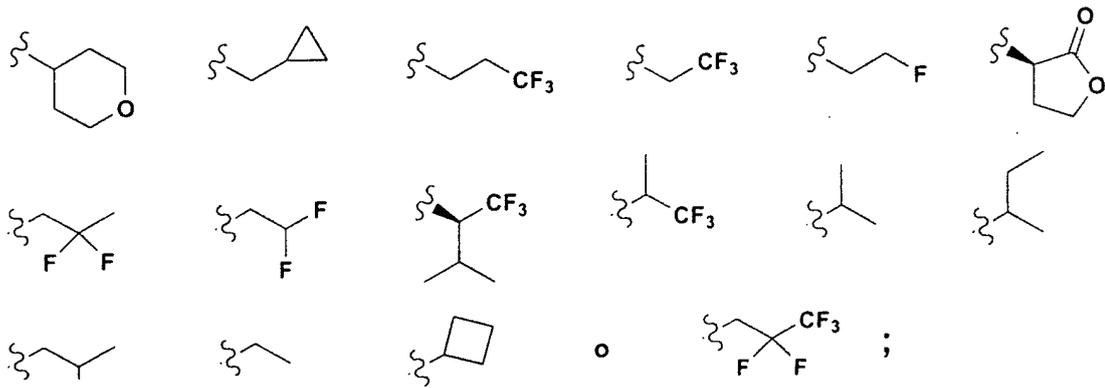


C es:

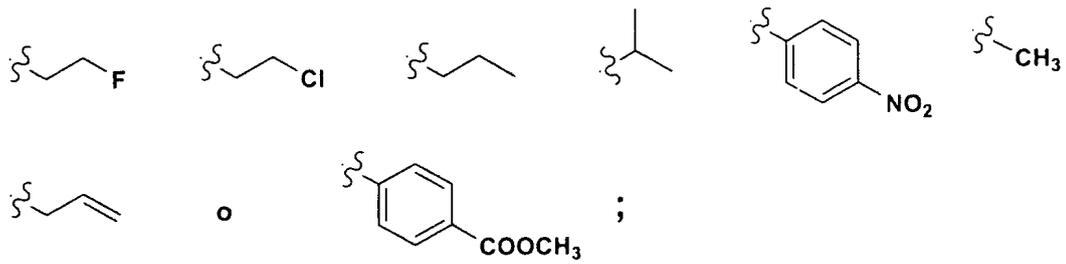




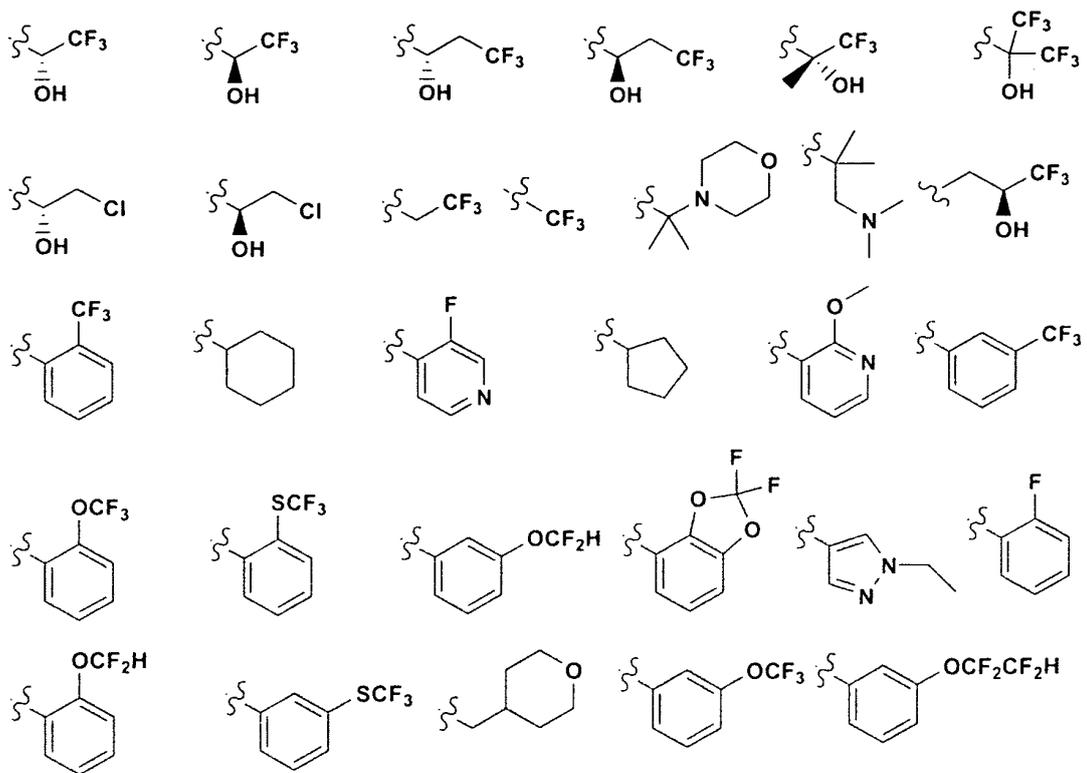


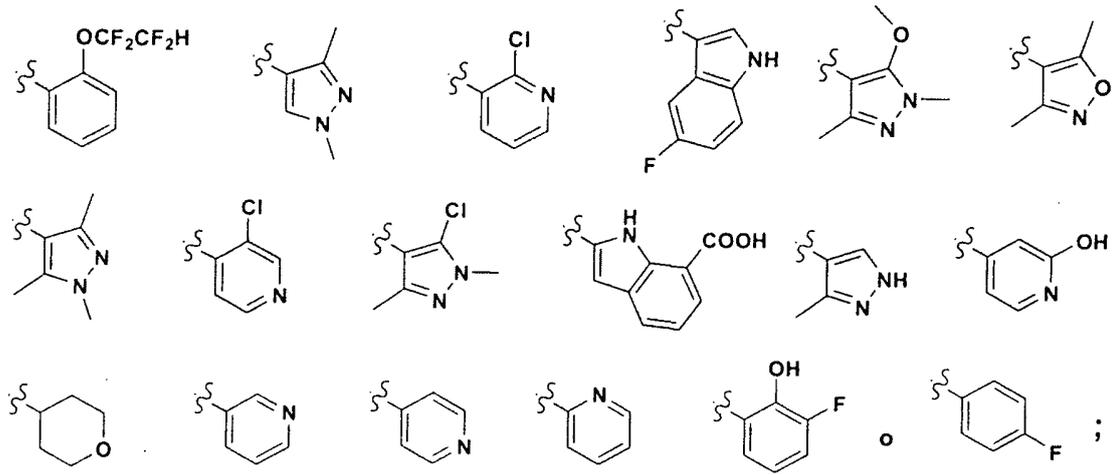


(c) -C(O)OR₄, en la que R₄ es:

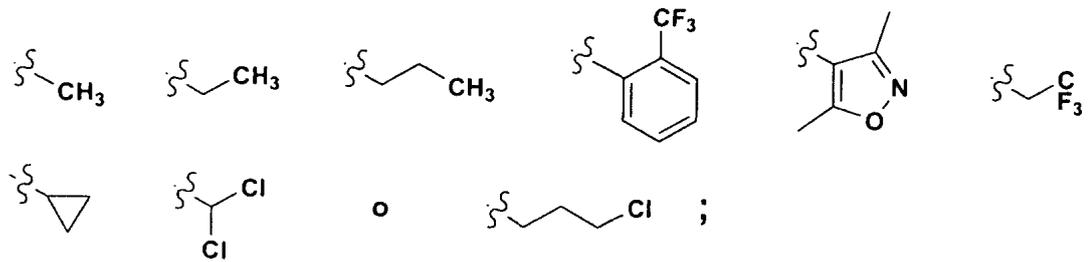


(d) -CH₂R₈, en la que R₈ es:

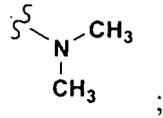




(e) $-SO_2R_5$, donde R_5 es:

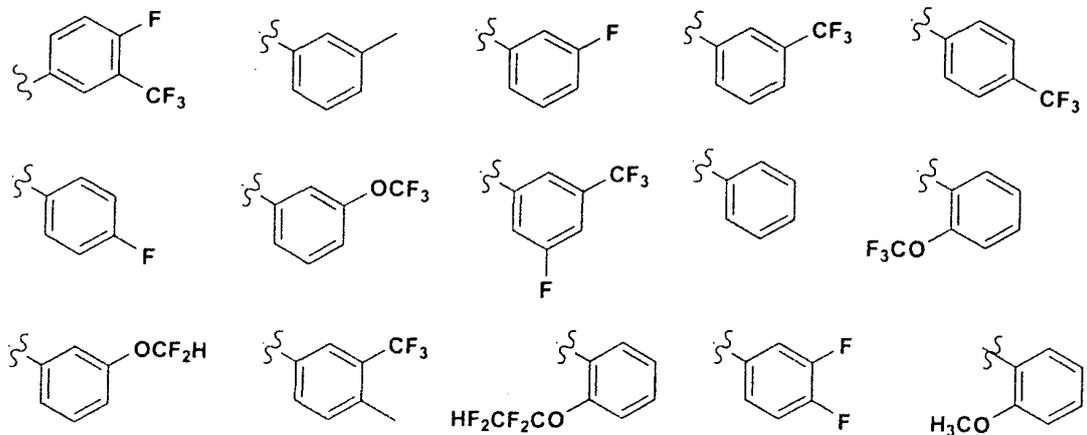


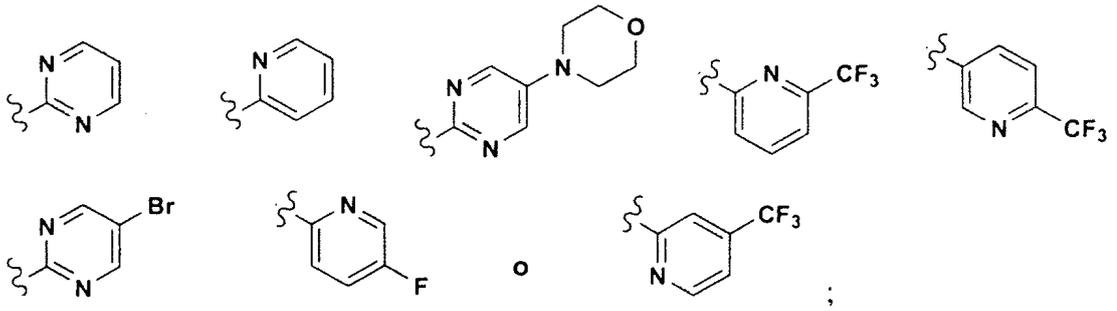
(f) $-SO_2NR_2R_3$, en la que NR_2R_3 es



5

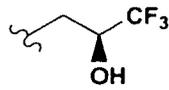
(g) $-R_7$, en la que R_7 es:





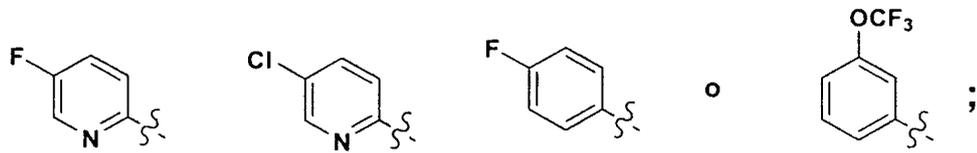
y

R₁₄ es H o

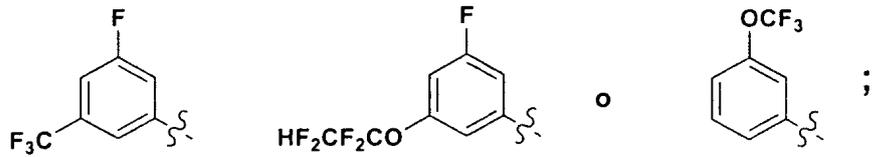


5 2. Un compuesto de la reivindicación 1, o estereoisómeros o formas de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

A es:

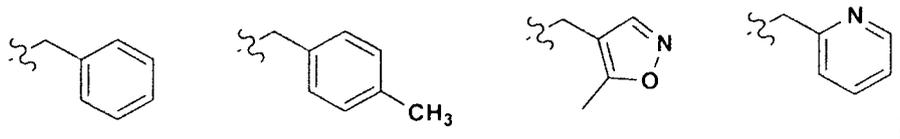


B es:



10

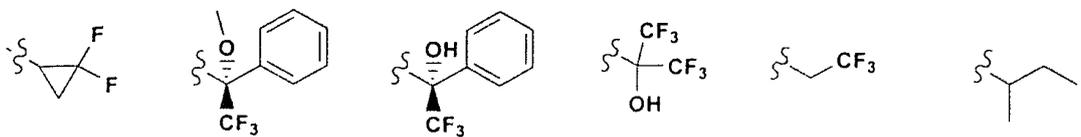
C es:

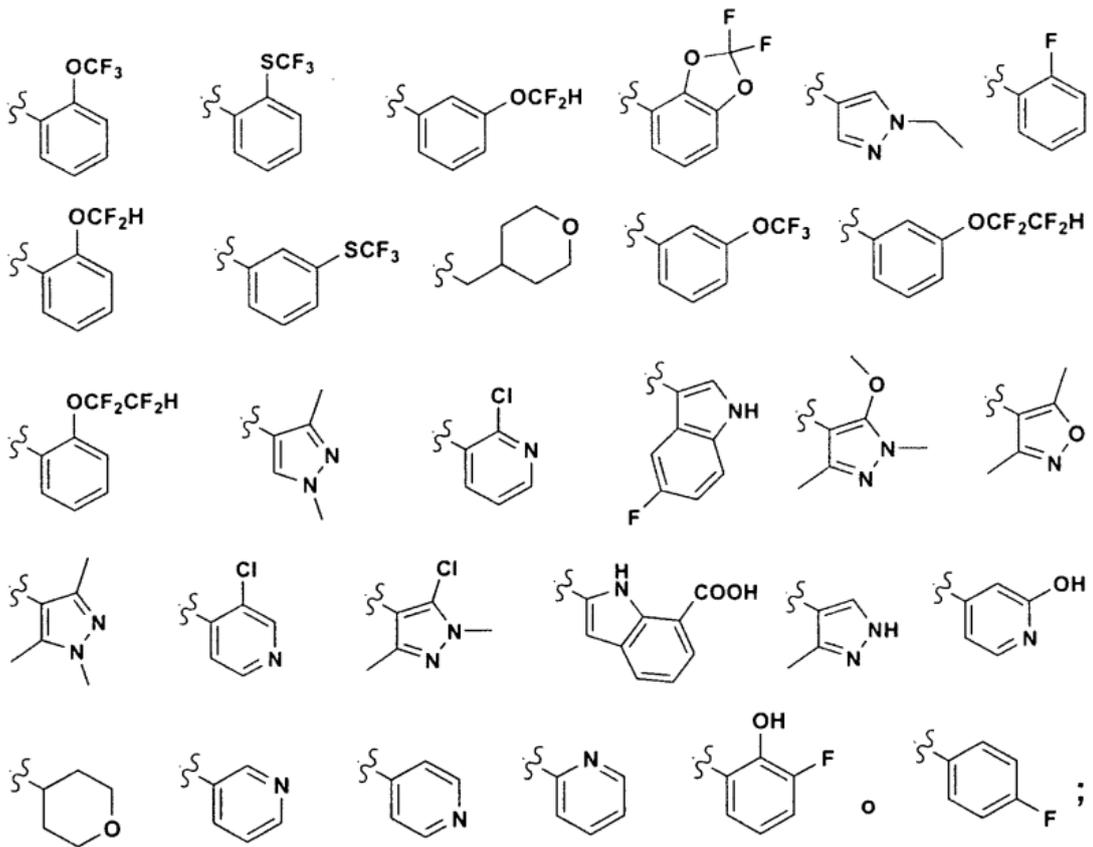


R₁ es:

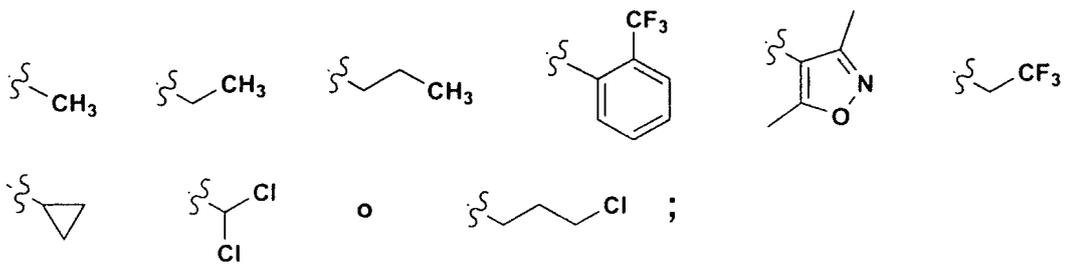
15

(a) -C(O)R₃, en la que R₃ es:

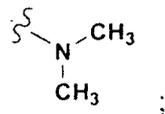




(e) $-SO_2R_5$, en la que R_5 es:

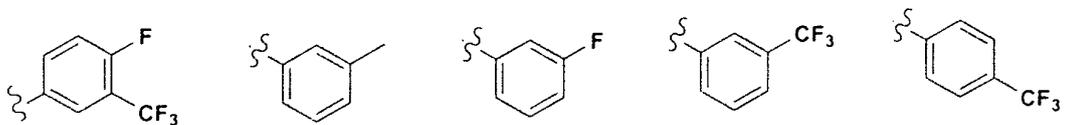


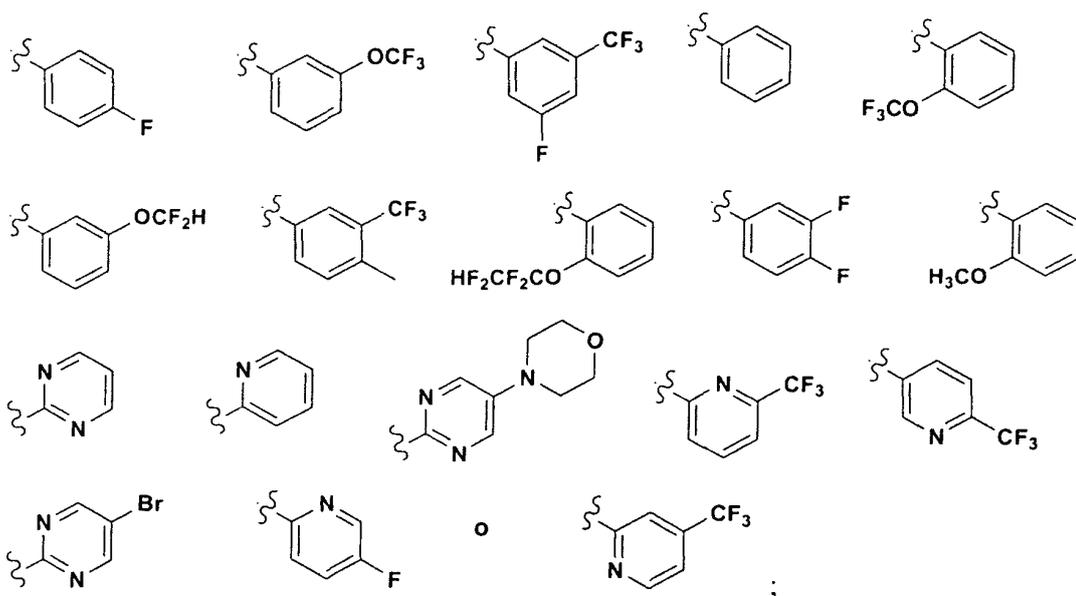
(f) $-SO_2NR_2R_3$, en la que NR_2R_3 es



5

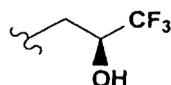
(g) $-R_7$, en la que R_7 es:





y

R₁₄ es H o



- 5 3. Un compuesto de la reivindicación 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.
4. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento para inhibir la proteína de transferencia del éster de colesterilo en un mamífero.
- 10 6. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento para tratar, prevenir o ralentizar el progreso de la enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis, trombosis venosa, enfermedad arterial coronaria, enfermedad coronaria, enfermedad vascular coronaria, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, enfermedades cardiovasculares, angina de pecho, isquemia, isquemia cardiaca, apoplejía, infarto de miocardio, lesión por reperfusión, reestenosis angioplástica, hipertensión, complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia en un mamífero.
- 15