

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 179**

51 Int. Cl.:
C07D 211/60 (2006.01)
C07D 211/34 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04804685 .8**
96 Fecha de presentación: **06.12.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1694644**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.08.2006**

54 Título: **Bifenilcarboxamidas sustituidas con n-aril piperidina como inhibidores de la apolipoproteína B**

30 Prioridad:
09.12.2003 EP 03104601

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.06.2012

73 Titular/es:
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE

72 Inventor/es:
MEERPOEL, Lieven;
VIELLEVOYE, Marcel y
LINDERS, Joannes, Theodorus, Maria

74 Agente/Representante:
Linage González, Rafael

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).

ES 2 383 179 T3

DESCRIPCIÓN

Bifenilcarboxamidas sustituidas con n-aril piperidina como inhibidores de la apolipoproteína B

5 La presente invención se refiere a compuestos bifenilcarboxamida sustituidos con N-arilpiperidina que tienen una actividad inhibidora de apolipoproteínas B y una actividad concomitante de reducción del nivel de lípidos. La invención además se refiere a procedimientos para preparar estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos así como el uso de dichos compuestos como medicamento para el tratamiento de hiperlipidemias, obesidad y diabetes de tipo II.

10 La obesidad es la causa de gran número de problemas de salud graves como el desarrollo durante la edad adulta de diabetes y cardiopatías. Además, la pérdida de peso se está convirtiendo en una obsesión entre una proporción creciente de la población humana.

15 Ahora se reconoce ampliamente la relación causal entre la hipercolesterolemia, especialmente que aquella asociada con el aumento de las concentraciones plasmáticas de las lipoproteínas de baja densidad (denominadas a partir de ahora en este documento LDL) y las lipoproteínas de muy baja densidad (denominadas a partir de ahora en este documento VLDL), y la aterosclerosis prematura y/o las cardiopatías. Sin embargo, actualmente se dispone de un número limitado de fármacos para el tratamiento de las hiperlipidemias.

20 Entre los fármacos utilizados principalmente para el tratamiento de la hiperlipidemia se incluyen resinas secuestradoras de ácidos biliares como colestiramina y colestipol, derivados de ácido fibríco como bezafibrato, clorofibrato, fenofibrato, ciprofibrato y gemfibrozil, ácido nicotínico e inhibidores de la síntesis de colesterol como inhibidores de la HMG Coenzima A reductasa. Sigue existiendo la necesidad de nuevos fármacos reductores de lípidos con una mejora de la eficacia y/o que actúen a través de mecanismos distintos a los de los fármacos mencionados anteriormente.

30 Las lipoproteínas plasmáticas son complejos hidrosolubles de alto peso molecular formados por lípidos (colesterol, triglicéridos, fosfolípidos, etc.) y apolipoproteínas. Se han definido cinco clases principales de lipoproteínas según su densidad (determinada por ultracentrifugación) que difieren en la proporción de lípidos y el tipo de apolipoproteínas, que tienen todas su origen en el hígado y/o en el intestino. Incluyen LDL, VLDL, lipoproteínas de densidad intermedia (denominada a partir de ahora en este documento IDL), lipoproteínas de alta densidad (denominadas a partir de ahora en este documento HDL) y quilomicrones. Se han identificado diez apolipoproteínas plasmáticas humanas principales. La VLDL, que es secretada por el hígado y contiene apolipoproteína B (denominados a partir de ahora en este documento Apo-B), se degrada a LDL que transporta del 60 al 70 % del colesterol sérico total. Apo-B también es el componente proteico principal de la LDL. El aumento del colesterol de LDL en suero, debido a la síntesis excesiva o a una disminución del metabolismo, está causalmente relacionado con la aterosclerosis. Al contrario que las lipoproteínas de alta densidad (denominada a partir de aquí en este documento HDL), que contienen apolipoproteína A1, tienen un efecto protector y están inversamente correlacionados con el riesgo de una cardiopatía coronaria. La proporción HDL / LDL es, por tanto, un procedimiento conveniente para evaluar el potencial aterogénico del perfil lipídico plasmático del individuo.

45 Las dos isoformas de la apolipoproteína (apo) B, apo B-48 y apo B-100, son proteínas importantes en el metabolismo humano de lipoproteínas. Apo B-48, denominada así porque parece tener aproximadamente el 48 % del tamaño de la apo B-100 en geles de poliacrilamida con dodecil sulfato sódico, se sintetiza en el intestino de humanos. Apo B-48 es necesario para el ensamblaje de los quilomicrones y, por tanto, tiene un papel obligatorio en la absorción intestinal de las grasas de la dieta. Apo B-100, que se produce en el hígado de humanos, se requiere para la síntesis y secreción de VLDL. LDL, que contiene aproximadamente 2/3 del colesterol en el plasma humano, son productos metabólicos de VLDL. Apo B-100 es prácticamente el único componente proteico de LDL. Las concentraciones elevadas de apo B-100 y colesterol LDL en el plasma son factores de riesgo reconocidos para el desarrollo de la cardiopatía coronaria aterosclerótica.

55 Un gran número de enfermedades genéticas y adquiridas pueden dar lugar a hiperlipidemia. Pueden clasificarse en estados hiperlipidémicos primarios y secundarios. Las causas más frecuentes de las hiperlipidemias secundarias son diabetes mellitus, consumo de alcohol, drogas, hipotiroidismo, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, colestasis y bulimia. Las hiperlipidemias primarias también se clasifican en hipercolesterolemia común, hiperlipidemia combinada familiar, hipercolesterolemia familiar, hiperlipidemias residual, síndrome de quilomicronemia e hipertrigliceridemia familiar.

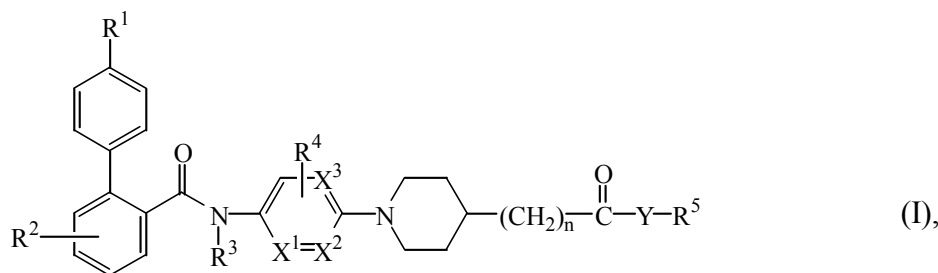
60 La proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (denominada a partir de ahora en este documento MTP) es conocida porque cataliza el transporte de triglicéridos y colesterilésteres preferentemente a fosfolípidos como fosfatidilcolina. D. Sharp y col., *Nature* (1993) 365: 65 demostraron que el defecto que causa abetalipoproteinemia está en el gen de MTP. Esto indica que es necesaria la MTP para la síntesis de lipoproteínas que contienen Apo B, como VLDL, el precursor de LDL. Por tanto, esto va seguido de que un inhibidor de la MTP podría inhibir la síntesis de VLDL y LDL, reduciendo de este modo los niveles de VLDL, LDL, colesterol y triglicéridos en humanos.

Uno de los objetivos de la presente invención es proporcionar una mejora del tratamiento para pacientes que sufran obesidad o aterosclerosis, especialmente aterosclerosis coronaria y, más generalmente, de enfermedades que están relacionadas con la aterosclerosis, como cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica y enfermedad vascular cerebral. Otro objetivo de la presente invención es producir la regresión de la aterosclerosis e inhibir sus consecuencias clínicas, especialmente morbilidad y mortalidad.

Los inhibidores de MTP se han descrito en los documentos WO-00/32582, WO-01/96327, WO-02/81460 y WO-02/20501.

La presente invención se basa en el descubrimiento inesperado de que una clase de nuevos compuestos bifenilcarboxamida sustituidos con *N*-arilpiperidina actúan como inhibidores de MTP selectivos, es decir, es capaz de bloquear MTP selectivamente a nivel de la pared intestinal en mamíferos y, por tanto, es un candidato prometedor como medicamento, en concreto para el tratamiento de la hiperlipidemia. La presente invención adicionalmente proporciona varios procedimientos para preparar estos compuestos bifenilcarboxamida sustituidos con *N*-arilpiperidina, así como composiciones farmacéuticas que incluyen estos compuestos. Además, la invención proporciona un determinado número de compuestos novedosos que son compuestos intermedios útiles para la preparación de los compuestos bifenilcarboxamida sustituidos con *N*-arilpiperidina terapéuticamente activos, así como procedimientos para preparar estos compuestos intermedios. Finalmente, la invención proporciona un procedimiento para el tratamiento de una afección seleccionada entre aterosclerosis, pancreatitis, obesidad, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemias, diabetes y diabetes de tipo II, que comprende la administración de un compuesto terapéuticamente activo de un compuesto de fórmula (I) a un mamífero.

La presente invención se refiere a una familia de compuestos novedosos de fórmula (I)



los *N*-óxidos, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas de la misma, donde:

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, halo o polihaloalquilo C₁₋₄;

R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, halo o polihaloalquilo C₁₋₄;

R³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o halo;

n es el número entero 1;

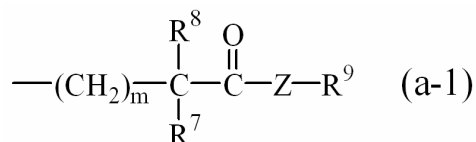
X¹ es carbono y X² es carbono; o X¹ es nitrógeno y X² es carbono;

X¹ es carbono y X² es nitrógeno;

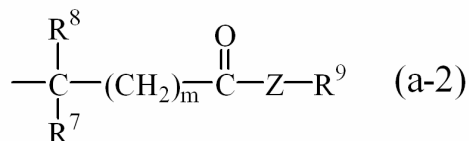
X³ es carbono o nitrógeno;

Y representa O, o NR⁶ donde R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁵ representa un radical de fórmula



6



5 donde:

m es un número entero entre 0, 1 o 2;

Z es O o NH;

10 R⁷ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, amino, mono o di(alquilo C₁₋₄)amino, alquilocarbonilo C₁₋₄, aminocarbonilo, arilo o heteroarilo; alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄-S-alquilo C₁₋₄, o arilo;

15 R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁹ es alquilo C₁₋₄;

20 o cuando Y representa NR⁶, los radicales R⁵ y R⁶ pueden tomarse conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos para formar pirrolidinilo sustituido con alquiloxycarbonilo C₁₋₄ y opcionalmente además sustituido con hidroxilo; o piperidinilo sustituido con alquiloxycarbonilo C₁₋₄;

25 arilo es fenilo, fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre alquilo alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, halo, hidroxilo, nitro, ciano, alquiloxycarbonilo C₁₋₄, trifluorometilo o trifluorometoxi o benzo[1,3]dioxolilo; y

heteroarilo es imidazolilo, tiazolilo, indolilo o piridinilo.

Siempre que no se establezca otra cosa, según se usa en las definiciones anteriores y a partir de ahora:

30 - halo es el genérico de flúor, cloro, bromo y yodo;

35 - alquilo C₁₋₄ se define como radicales de hidrocarburos saturados de cadena recta o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, n-butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo y similares;

40 - alquilo C₁₋₆ pretende incluir alquilo C₁₋₄ (como se define anteriormente en este documento) y los homólogos superiores de los mismos que tienen 5 o 6 átomos de carbono, como por ejemplo 2-metilbutilo, n-pentilo, dimetilpropilo, n-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo y similares;

45 - polihaloalquilo C₁₋₄ se define como alquilo C₁₋₄ sustituido con 2 a 6 átomos de halógeno como difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo y similares;

45 - alquilamino C₁₋₄ se define como radicales amino secundarios que tienen de 1 a 4 átomos de carbono como, por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino y similares;

50 - di(alquil C₁₋₄)amino se define como radicales aminoterciario que tienen de 1 a 4 átomos de carbono como, por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, N-metil-N'-etilamino, N-etil-N'-propilamino y similares.

55 Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables como se menciona anteriormente en este documento comprenden las formas de sales de adición de ácido no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse convenientemente tratando la forma base con el ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos como ácidos hidrácidos, p. ej., ácido clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, nítrico, fosfórico y los ácidos similares; o ácidos orgánicos como, por ejemplo, ácido acético, propanóico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluensulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamóico y los ácidos similares.

60

Por el contrario, dichas formas de sales pueden convertirse por tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

El término sal de adición según se usa anteriormente en este documento también comprende los solvatos que los compuestos de fórmula (I), así como las sales de los mismos, son capaces de formar. Estos solvatos son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

Las formas *N*-óxido de los compuestos de fórmula (I), que pueden prepararse de formas conocidas en la técnica, pretenden comprender aquellos compuestos de fórmula (I) donde un átomo de nitrógeno se oxida a *N*-óxido. En particular, dichas formas *N*-óxido son compuestos de fórmula (I) donde el nitrógeno del grupo piperidinilo está oxidado.

El término "formas estereoquímicamente isoméricas" como se usa anteriormente en este documento define todas las posibles formas isoméricas que los compuestos de fórmula (I) pueden poseer. Siempre que no se mencione o indique otra cosa, la designación química de los compuestos indica la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastereoisómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. Más en particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en los radicales saturados cíclicos (parcialmente) bivalentes pueden estar en configuración *cis* o *trans*. Siempre que no se mencione o indique otra cosa, la designación química de los compuestos indica la mezcla de todas las formas estereoisoméricas posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastereoisómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. Se aplica lo mismo a los compuestos intermedios descritos en este documento, utilizados para preparar los productos finales de fórmula (I).

Los términos *cis* y *trans* se usan en este documento según la nomenclatura del Chemical Abstracts y se refiere a la posición de los sustituyentes en un resto de anillo.

La configuración estereoquímica absoluta de los compuestos de fórmula (I) y de los productos intermedios utilizados en su preparación puede ser determinada fácilmente por los expertos en la materia usando procedimientos bien conocidos como, por ejemplo, difracción de rayos X.

Adicionalmente, algunos compuestos de fórmula (I) y algunos de los productos intermedios utilizados en su preparación pueden mostrar polimorfismo. Se entenderá que la presente invención abarca cualquier forma polimórfica que posea propiedades útiles en el tratamiento de las afecciones apuntadas anteriormente en este documento.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), los *N*-óxidos, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas, donde

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , halo o polihaloalquilo C_{1-4} ;

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , halo o polihaloalquilo C_{1-4} ;

R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halo;

n es el número entero 1;

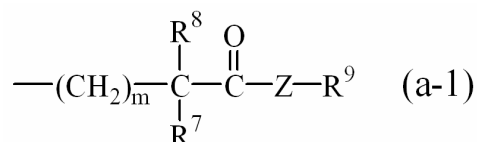
X^1 es carbono y X^2 es carbono; o X^1 es nitrógeno y X^2 es carbono;

X^1 es carbono y X^2 es nitrógeno;

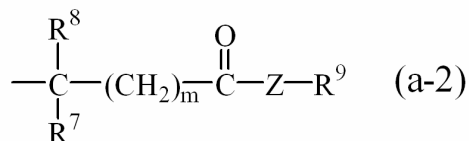
X^3 es carbono o nitrógeno;

Y representa O, o NR^6 donde R^6 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^5 representa un radical de fórmula



6



5 donde:

m es un número entero entre 0, 1 o 2;

Z es O o NH;

10 R^7 es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo, amino, mono o di(alquilo C_{1-4})amino; alquilocarbonilo C_{1-4} , aminocarbonilo, arilo o heteroarilo; alquilo C_{1-4} -O-alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} -S-alquilo C_{1-4} o arilo;

15 R^8 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

 R^9 es alquilo C_{1-4} , fenilo o bencilo;

20 o cuando Y representa NR^6 , los radicales R^5 y R^6 pueden tomarse conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos para formar pirrolidinilo sustituido con alquiloxycarbonilo C_{1-4} y opcionalmente además sustituido con hidroxilo; o piperidinilo sustituido con alquiloxycarbonilo C_{1-4} ;

25 arilo es fenilo, fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , halo, hidroxilo, nitro, ciano, alquiloxycarbonilo C_{1-4} , trifluorometilo o trifluorometoxi o benzo[1,3]dioxolilo;

heteroarilo es imidazolilo, tiazolilo, indolilo o piridinilo.

30 En otra realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), los N-óxidos, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, donde:

 R^1 es polihaloalquilo C_{1-4} ;

35 R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

 R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

40 R^4 es hidrógeno;

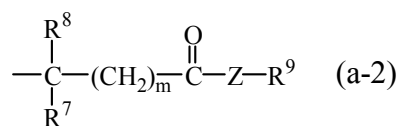
n es el número entero 1;

 X^1 es carbono y X^2 es carbono; o X^1 es nitrógeno y X^2 es carbono;

45 X^1 es carbono y X^2 es nitrógeno;

 X^3 es carbono o nitrógeno;

50 Y representa O, o NR^6 donde R^6 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

 R^5 representa un radical de fórmula

55 donde:

m es un número entero entre 0 o 1;

Z es O o NH;

5 R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con amino, alquiloxycarbonilo C_{1-4} , arilo o heteroarilo; alquilo C_{1-4} -S-alquilo C_{1-4} o arilo;

R^8 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

10 R^9 es alquilo C_{1-4} ;

o cuando Y representa NR^6 , los radicales R^5 y R^6 pueden tomarse conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos para formar pirrolidinilo sustituido con alquiloxycarbonilo C_{1-4} y opcionalmente además sustituido con hidroxilo; o piperidinilo sustituido con alquiloxycarbonilo C_{1-4} ;

15 arilo es fenilo; fenilo sustituido con hidroxilo o benzo[1,3]dioxililo;

heteroarilo es imidazolilo.

20 Un grupo de compuestos de interés está compuesto por aquellos compuestos de fórmula (I) donde se aplica una o más de las siguientes restricciones:

a) R^1 es *tert*-butilo o trifluorometilo;

25 b) R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

c) R^3 es hidrógeno;

d) R^4 es hidrógeno;

30 e) Y representa NR^6 donde R^6 es hidrógeno o metilo;

f) Z representa O;

35 g) R^8 representa hidrógeno;

h) R^9 representa alquilo C_{1-4} ;

40 Un primer grupo en particular de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) donde X^1 , X^2 y X^3 son carbono.

Un segundo grupo en particular de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) donde X^1 es carbono, X^2 es nitrógeno y X^3 es carbono.

45 Un tercer grupo en particular de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) donde X^1 es nitrógeno, X^2 es carbono y X^3 es carbono.

Un cuarto grupo en particular de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) donde X^1 es carbono, X^2 es nitrógeno y X^3 es nitrógeno.

50 Un quinto grupo en particular de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) donde n es el número entero 1.

Un primer grupo de compuestos preferidos son aquellos compuestos de fórmula (I) donde R^1 es trifluorometilo; R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno, R^4 es hidrógeno; X^1 , X^2 y X^3 son carbono; n es el número entero 1; Y representa NR^6 donde R^6 es hidrógeno o metilo y R^5 es un radical de fórmula (a-1) donde m es el número entero 0.

Un segundo grupo de compuestos preferidos son aquellos compuestos de fórmula (I) donde R^1 es trifluorometilo; R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno, R^4 es hidrógeno; X^1 , X^2 y X^3 son carbono; n es el número entero 1; Y representa NR^6 donde R^6 es hidrógeno o metilo y R^5 es un radical de fórmula (a-1) donde m es el número entero 1.

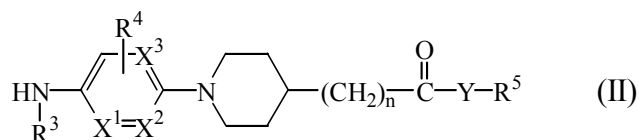
60 Un tercer grupo de compuestos preferidos son aquellos compuestos de fórmula (I) donde R^1 es trifluorometilo; R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno, R^4 es hidrógeno; X^1 , X^2 y X^3 son carbono; n es el número entero 1; Y representa NR^6 donde R^6 es hidrógeno o metilo y R^5 es un radical de fórmula (a-2) donde m es el número entero 1.

65 Un cuarto grupo preferido de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) donde R^1 es trifluorometilo; R^2 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; X^1 , X^2 y X^3 son carbono; n es el número entero 1; Y representa NR^6 y

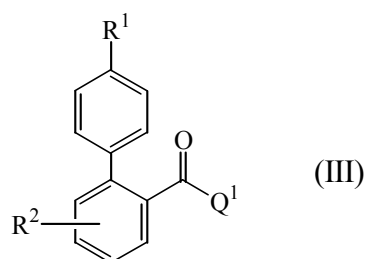
R⁵ y R⁶ se toman conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar pirrolidinilo sustituido con alquiloxicarbonilo C₁₋₄ y opcionalmente sustituido adicionalmente con hidroxilo, o piperidinilo sustituido con alquiloxicarbonilo C₁₋₄.

- 5 Son grupos particulares de compuestos aquellos grupos de compuestos preferidos donde R⁸ representa hidrógeno y R⁹ representa alquilo C₁₋₄.

Un primer proceso de preparación de compuestos de fórmula (I) es un proceso donde un compuesto intermedio de fórmula (II)

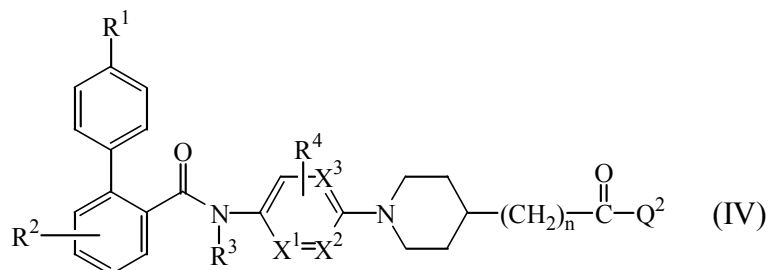


donde R³, R⁴, R⁵, Y, n, X¹, X² y X³ son como se define en la fórmula (I), reacciona con ácido bifenilcarboxílico o haluro de fórmula (III)



donde R¹ y R² son como se define en la fórmula (I) y Q¹ se selecciona entre hidroxilo y halo, en al menos un solvente inerte a la reacción y, opcionalmente, en presencia de una base adecuada, comprendiendo además dicho proceso opcionalmente la conversión de un compuesto de fórmula (I) en una sal de adición del mismo y/o se preparan formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos. En el caso en que Q¹ es hidroxilo, puede ser conveniente activar el ácido bifenilcarboxílico de fórmula (III) añadiendo una cantidad eficaz de un promotor de la reacción. Entre los ejemplos no limitantes de estos promotores de reacción se incluyen carbonildiimidazol, diimidas como *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDCI) y derivados funcionales de los mismos. Para este tipo de procedimiento de acilación, se prefiere utilizar un solvente aprótico polar como, por ejemplo, diclorometano. Entre las bases adecuadas para llevar a cabo este primer proceso se incluyen aminas terciarias como trietilamina, triisopropilamina y similares. Las temperaturas adecuadas para llevar a cabo el primer proceso de la invención típicamente oscila de 20 °C a aproximadamente 140 °C, dependiendo del solvente en concreto utilizado y será con mayor frecuencia la temperatura de ebullición de dicho solvente.

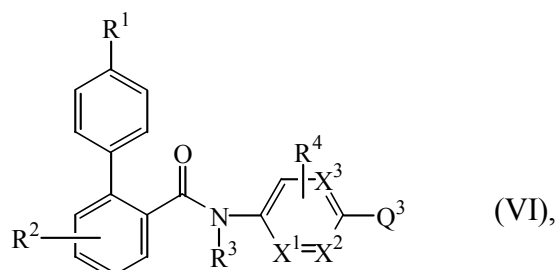
Un segundo proceso para preparar el compuesto de la presente invención es un proceso donde un compuesto intermedio de fórmula (IV)



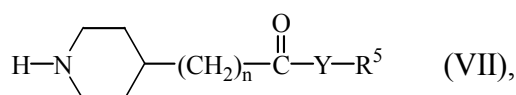
donde R¹, R², R³, R⁴, n, X¹, X² y X³ se definen como en la fórmula (I) y Q² se selecciona entre halo e hidroxilo, reacciona con un compuesto intermedio (V) de la fórmula H-NR⁵R⁶, donde R⁵ y R⁶ son como se define para los compuestos de fórmula (I), en al menos un solvente inerte para la reacción y, opcionalmente, en presencia de al menos un reactivo de conjugación y/o una base adecuada, comprendiendo dicho proceso además opcionalmente convertir un compuesto de fórmula (I) en una sal de adición del mismo y/o preparar formas estereoquímicas isoméricas del mismo. En el caso en que Q² es hidroxilo, puede ser conveniente activar el ácido carboxílico de fórmula (IV) añadiendo una cantidad eficaz de un promotor de la reacción. Entre los ejemplos no limitantes de dichos promotores de reacción se incluyen carbonil-diimidazol, diimidas como DCC, EDCI, hidroxibenzotriazol, benzotriazol-1-il-*N*-oxitris-(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (BOP), tetrapirrolidino-fosfonio hexafluorofosfato,

bromotripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato o un derivado funcional de los mismos, como se describe en "Solid-Phase Synthesis: A Practical Guide", editado por Steven A. Kates y Fernando Albericio, Marcel Dekker, Inc., 2000 (ISBN: 0-8247-0359-6) en las páginas 306 a 319.

- 5 Un tercer proceso para preparar un compuesto según la presente invención es un proceso donde un compuesto intermedio de fórmula (VI)



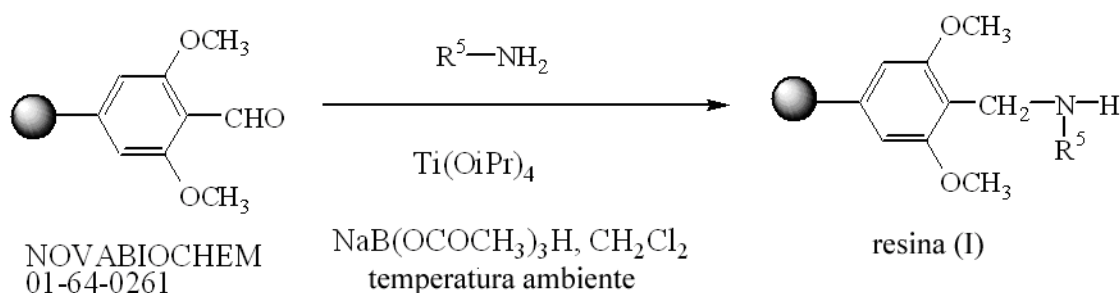
- 10 donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 y X^3 se definen como en la fórmula (I) y Q^3 se selecciona entre halo, $B(OH)_2$, alquilboronatos y análogos cíclicos del mismo, reacciona con un reactivo de fórmula (VII)

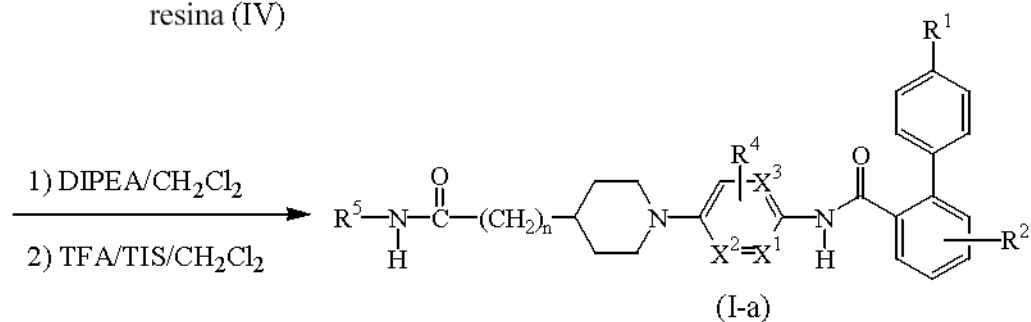
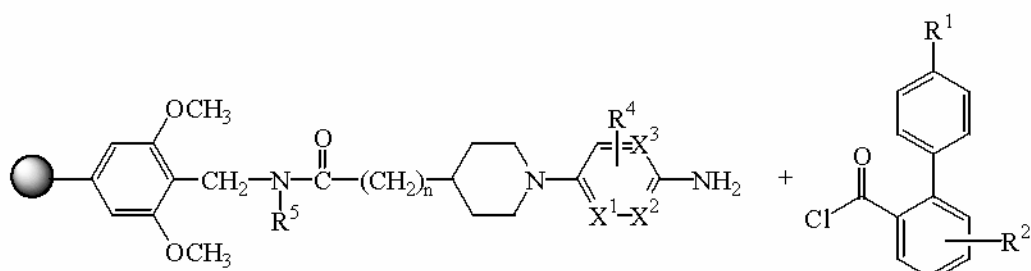
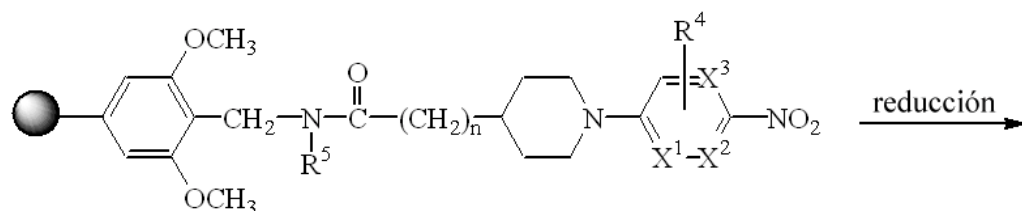
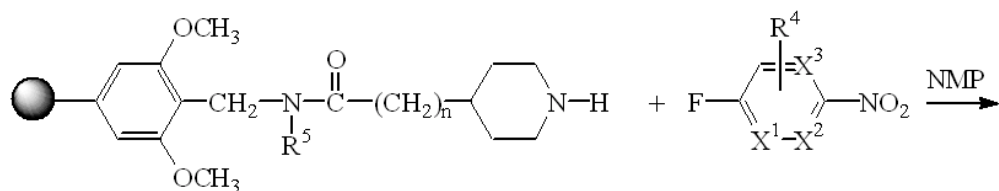
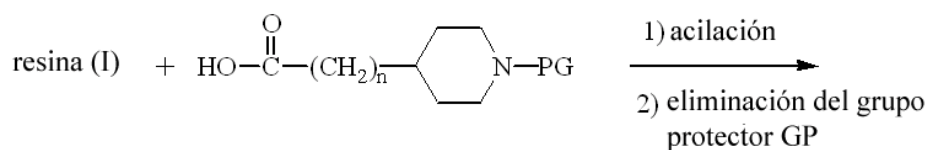


- 15 donde n , R^5 e Y son como se define en la fórmula (I), en al menos un solvente inerte a la reacción y, opcionalmente, en presencia de al menos un reactivo de conjugación de metal de transición y/o al menos un ligando adecuado, comprendiendo dicho proceso además opcionalmente convertir un compuesto de fórmula (I) en una sal de adición del mismo y/o preparar formas estereoquímicamente isoméricas del mismo. Este tipo de reacción conocida en la técnica como la reacción de Buchwald, en referencia a los reactivos de conjugación metálicos y/o ligandos adecuados aplicables, p. ej., compuestos de paladio, como tetra(trifenilfosfina) paladio, tris(dibenciliden-acetona dipaladio, 2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftilo (BINAP) y similares, puede encontrarse por ejemplo en *Tetrahedron Letters*, (1996), 37(40), 7181-7184 y *J. Am. Chem. Soc.*, (1996), 118: 7216. Si Q^3 es $B(OH)_2$, un alquilboronato o un análogo cíclico del mismo, entonces debe usarse acetato cúprico como agente de conjugación, según *Tetrahedron Letters*, (1998), 39: 2933-6.

- 25 Los compuestos de fórmula (I-a), definidos como compuestos de fórmula (I) donde Y representa NH y R^3 representa hidrógeno, pueden prepararse convenientemente usando técnicas de síntesis en fase sólida como se representa a continuación en el esquema 1. En general, la síntesis en fase sólida supone hacer reaccionar un compuesto intermedio en una síntesis con un soporte polimérico. Este compuesto intermedio con soporte polimérico puede obtenerse a continuación a través de varias etapas de síntesis. Después de cada etapa, se eliminan las impurezas filtrando la resina y lavándola numerosas veces con diversos solventes. En cada etapa, la resina puede dividirse y hacerse reaccionar con diversos productos intermedios en la etapa siguiente permitiendo de este modo la síntesis de un gran número de compuestos. Después de la última etapa del procedimiento, la resina se trata con un reactivo o proceso para separar la resina de la muestra. Una explicación más detallada de las técnicas utilizadas en la química en fase sólida se describe por ejemplo, en "Handbook of Combinatorial Chemistry: Drugs, Catalysts, Materials" editado por K. C. Nicolaou, R. Hanko y W. Hartwig, volúmenes 1 y 2, Wiley (ISBN: 3-527-30509-2).

Esquema 1:





5

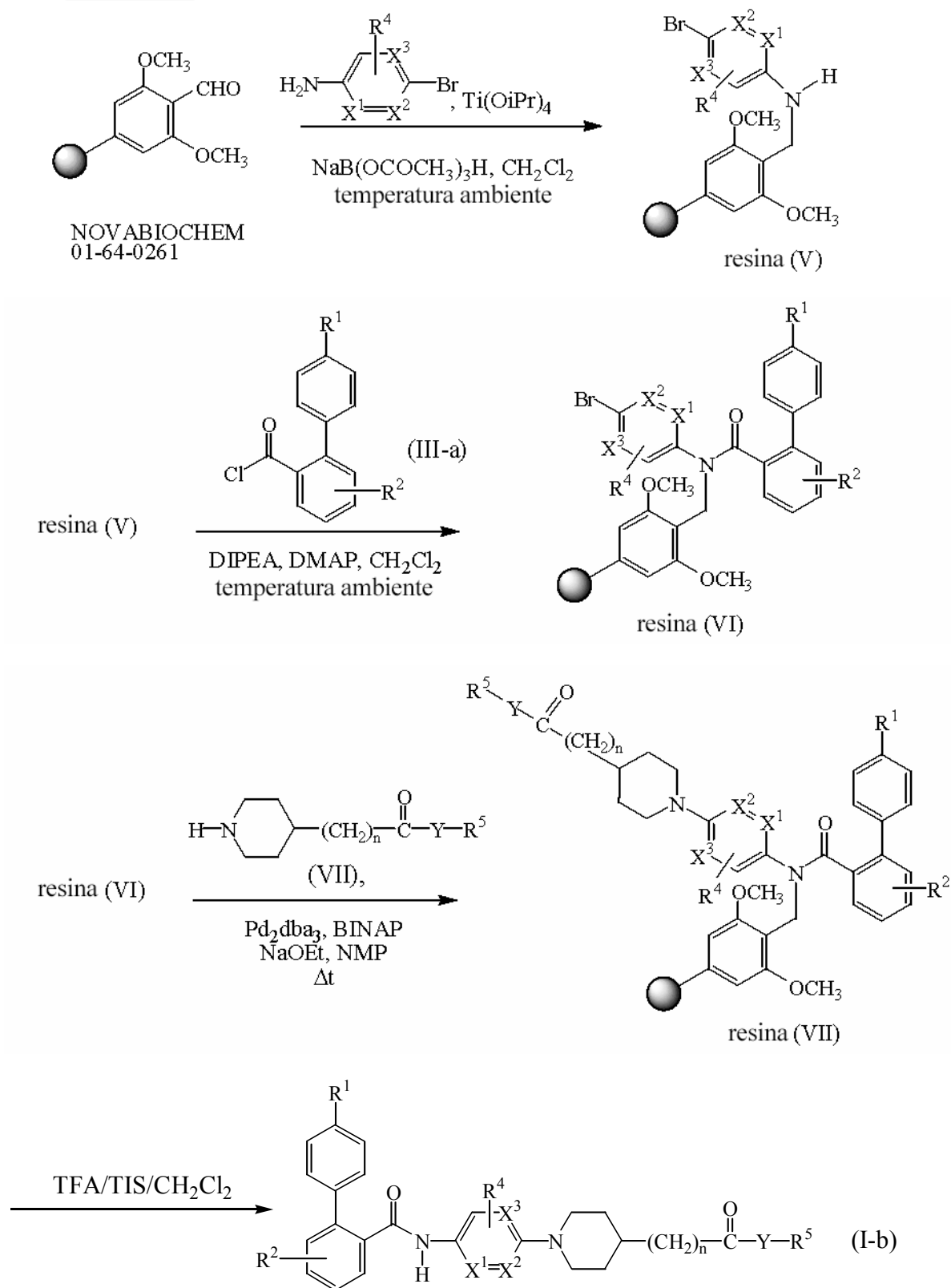
Los sustituyentes R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , n , X^1 , X^2 y X^3 son como se define para los compuestos de fórmula (I). GP representa un grupo de protección como, por ejemplo, alquilocarbonilo C_{1-6} , fenilmetiloxycarbonilo, *t*-butoxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc) y similares. Se utilizan las siguientes abreviaturas: "NMP" significa *N*-metil-2-pirrolidona, "DIPEA" significa diisopropiletilamina, "TFA" significa ácido trifluoroacético y "TIS" significa triisopropilsilano.

10

Los compuestos de fórmula (I-b), definidos como compuestos de fórmula (I) donde R^3 representa hidrógeno, pueden prepararse usando una ruta de síntesis en fase sólida como se destaca en el Esquema 2.

15

Esquema 2:



Los sustituyentes R¹, R², R⁴, R⁵, Y, n, X¹, X² y X³ son como se define para los compuestos de fórmula (I). Se utilizan las siguientes abreviaturas: "NMP" significa *N*-metil-2-pirrolidona, "DIPEA" significa diisopropiletilamina, "TFA" significa ácido trifluoroacético, "TIS" significa triisopropilsilano, "DMAP" significa dimetilaminopiridina y "BINAP"

significa 2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftilo.

Los compuestos de fórmula (I) según se preparan en los procesos descritos anteriormente en este documento pueden sintetizarse en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse unas de otras siguiendo procedimientos de resolución conocidas en la técnica. Estos compuestos de fórmula (I) que se obtienen en forma racémica pueden convertirse en las correspondientes formas de sales diastereoméricas mediante reacción con un ácido quirál adecuado. Dichas formas de sal diastereoméricas se separan posteriormente, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de estos mediante álcalis. Una forma alternativa para separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) supone una cromatografía líquida usando una fase estacionaria quirál. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden derivarse de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de las materias primas apropiadas, siempre que la reacción tenga lugar de forma estereoespacial. Preferiblemente, si se desea un esteroisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante procedimientos de preparación estereoespecíficos. Estos procedimientos emplearán de forma ventajosa materias primas enantioméricamente puras.

Los compuestos de fórmula (I), las formas *N*-óxido, las sales farmacéuticamente aceptables y las formas estereoisoméricas poseen por tanto una actividad de inhibición de la apolipoproteína B favorable y una actividad concomitante de reducción del nivel lipídico. Por tanto, los presentes compuestos de fórmula (I) son útiles como medicamentos, especialmente en un procedimiento para tratar a pacientes que padecen hiperlipidemia, obesidad, aterosclerosis o diabetes de tipo II. En particular, los presentes compuestos pueden usarse para la fabricación de un medicamento para tratar trastornos producidos por un exceso de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) o lipoproteínas de baja densidad (LDL) y, especialmente, trastornos producidos por el colesterol asociado a dichas VLDL y LDL.

El mecanismo de acción principal de los compuestos de fórmula (I) parece afectar a la inhibición de la actividad MTP (proteína de transferencia microsomal de triglicéridos) en hepatocitos y células epiteliales intestinales, lo que da lugar a una disminución de la producción de VLDL y de quilomicrones, respectivamente. Esta es una estrategia novedosa e innovadora para la hiperlipidemia y se espera que reduzca el colesterol LDL y los triglicéridos a través de la reducción de la producción hepática de VLDL y la producción intestinal de quilomicrones.

Un gran número de enfermedades genéticas y adquiridas pueden dar lugar a hiperlipidemia. Pueden clasificarse en estados hiperlipidémicos primarios y secundarios. Las causas más frecuentes de las hiperlipidemias secundarias son diabetes mellitus, consumo de alcohol, drogas, hipotiroidismo, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, colestasis y bulimia. Las hiperlipidemias primarias son la hipercolesterolemia común, hiperlipidemia combinada familiar, hipercolesterolemia familiar, hiperlipidemia residual, síndrome de quilomicronemia e hipertrigliceridemia familiar. Los presentes compuestos también pueden usarse para prevenir o tratar a pacientes que padecen obesidad o aterosclerosis, especialmente aterosclerosis coronaria y, más en general, trastornos que están relacionados con la aterosclerosis, por ejemplo, cardiopatía isquémica, cardiopatía periférica y cardiopatía cerebral. Los presentes compuestos pueden causar la regresión de la aterosclerosis e inhibir las consecuencias clínicas de aterosclerosis, especialmente morbilidad y mortalidad.

A la vista de la utilidad de los compuestos de fórmula (I), se deduce que la presente invención también proporciona un procedimiento para tratar animales de sangre caliente, como humanos (generalmente denominados pacientes en este documento) que padecen trastornos producidos por un exceso de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) o lipoproteínas de baja densidad (LDL) y, especialmente, trastornos del colesterol asociados con dichas VLDL y LDL. Por consiguiente, se proporciona un procedimiento de tratamiento para el alivio de los pacientes que padecen afecciones como, por ejemplo, hiperlipidemia, obesidad, aterosclerosis o diabetes de tipo II.

La proteína Apo B-48, sintetizada en el intestino, es necesaria para el ensamblaje de los quilomicrones y, por tanto, tiene un papel forzoso en la absorción intestinal de las grasas de la dieta. La presente invención proporciona compuestos bifenilcarboxamida que actúan como inhibidores selectivos de MTP a nivel de la pared intestinal.

Adicionalmente, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto en particular, en forma de base o sal de adición, como el principio activo se combina en una mezcla estrecha con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, pudiendo tomar dicho vehículo una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en una forma posológica en dosis unitarias adecuadas, preferiblemente, para administración oral, administración rectal, administración percutánea o inyección parenteral.

Por ejemplo, preparando las composiciones en forma posológica oral, pueden emplearse cualquiera de los vehículos líquidos farmacéuticamente normales, como por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales, como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones, o vehículos farmacéuticos sólidos como almidones, azúcares, caolina, agentes lubricantes, aglutinantes, desintegrantes y similares en el caso de

polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a la facilidad de su administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma posológica en dosis unitaria oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean, obviamente, vehículos farmacéuticos sólidos. En el caso de composiciones para inyección parenteral, el vehículo farmacéutico comprenderá principalmente agua estéril, aunque pueden incluirse otros ingredientes para mejorar la solubilidad del principio activo. Las soluciones inyectables pueden prepararse, por ejemplo, usando un vehículo farmacéutico que comprende una solución salina, una solución de glucosa o una mezcla de ambas. Las soluciones inyectables también pueden prepararse usando los vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. En composiciones adecuadas para la administración percutánea, el vehículo farmacéutico puede comprender opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinados opcionalmente con proporciones menores de aditivos adecuados que no causan un efecto perjudicial significativo sobre la piel. Dichos aditivos pueden seleccionarse para facilitar la administración del principio activo sobre la piel y/o ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones tópicas pueden administrarse por diversas vías, por ejemplo, como un parche transdérmico, una unción dorsal puntual o una pomada. Las sales de adición de los compuestos de fórmula (I), debido a su aumento de hidrosolubilidad con respecto a la forma base correspondiente, son obviamente más adecuadas para la preparación de composiciones acuosas.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas de la invención en formas posológicas en dosis unitarias para una administración fácil y una administración uniforme. La "forma farmacéutica en dosis unitaria" según se usa en este documento se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como formas posológicas en dosis unitaria, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para que produzca el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico necesario. Son ejemplos de estas formas farmacéuticas en dosis unitarias los comprimidos (incluidos los comprimidos con incisiones o recubiertos), cápsulas, píldoras, sobres de polvo, obleas, soluciones inyectables o suspensiones, cucharaditas, cucharadas y similares y múltiples segregados de los mismos.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en forma de formas de dosis sólidas, por ejemplo, comprimidos (tanto formas tragables como masticables), cápsulas o cápsulas de gelatina, preparadas por medios convencionales con excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables como agentes de unión (p. ej., almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y similares), cargas (p. ej., lactosa, celulosa microcristalina, fosfato cálcico y similares), lubricantes (p. ej., estearato de magnesio, talco, gel de sílice y similares), agentes desintegrantes (p. ej., almidón de patata, glicolato sódico de almidón y similar), agentes humectantes (p. ej., lauril sulfato sódico) y similares. Dichos comprimidos pueden también estar recubiertos por procedimientos bien conocidos en la técnica.

Las preparaciones líquidas para administración oral pueden estar en forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden estar formuladas como un producto liofilizado para su mezcla con agua y/u otro vehículo líquido adecuado antes de su uso. Estas preparaciones líquidas pueden prepararse mediante métodos convencionales, opcionalmente con otros aditivos farmacéuticamente aceptables como agentes de suspensión (p. ej., sorbitol, jarabe, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o grasas comestibles hidrogenadas), agentes emulsionantes (p. ej., lecitina o goma de acacia), vehículos no acuosos (p. ej., aceite de almendra, ésteres oleaginosos o alcohol etílico), agentes edulcorantes, aromatizantes, para enmascarar el sabor y conservantes (p. ej., p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico).

Los edulcorantes farmacéuticamente aceptables útiles en las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden preferiblemente al menos un edulcorante intenso como aspartamo, acesulfamo potásico, ciclamato sódico, alitamo, un edulcorante dihidrocalcona, monelina, steviosido, sucralosa (4,1',6'-triclora-4,1',6'-trideoxigalactosacarosa) o, preferiblemente, sacarina, sacarina sódica o cálcica y, opcionalmente, al menos un edulcorante espesante, como sorbitol, manitol, fructosa, sacarosa, maltosa, isomalta, glucosa, jarabe de glucosa hidrogenada, xilitol, caramelo o miel. Los edulcorantes intensos se utilizan convenientemente en concentraciones bajas. Por ejemplo, en el caso de sacarina sódica, la concentración dicha puede oscilar entre aproximadamente el 0,04 % y el 0,1 % (peso / volumen) de la formulación final. El edulcorante espesante puede utilizarse de forma eficaz en cantidades mayores que oscilen de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 35 %, preferiblemente de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 15 % (peso / volumen).

Los aromatizantes farmacéuticamente aceptables que pueden enmascarar los compuestos de sabor amargo en las formulaciones a dosis bajas son preferiblemente aromatizantes de frutas, como aroma de cereza, frambuesa, grosella negra o fresa. Una combinación de dos aromas puede producir resultados mucho mejores. En las formulaciones de dosis altas, pueden ser necesarios aromatizantes farmacéuticamente aceptables más potentes, como chocolate caramelo, menta fresca, fantasía y similares. Cada aromatizante puede estar presente en la composición final en una concentración que oscila de aproximadamente el 0,05 % al 1 % (peso / volumen). Las combinaciones de dichos aromatizantes potentes se usan de forma ventajosa. Se usa preferiblemente un aromatizante que no sufra ningún cambio o pérdida de sabor y/o color en las circunstancias de la formulación.

Los compuestos de fórmula (I) pueden estar formulados para administración parenteral mediante inyección, convenientemente intravenosa, intramuscular o subcutánea, por ejemplo, mediante inyección en bolo o infusión intravenosa continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma farmacéutica en dosis unitaria,

por ejemplo, en ampollas o recipientes multidosis, incluyendo un conservante añadido. Pueden estar en formas como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación como agentes isotonzantes, de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el principio activo puede estar presente en forma de polvo para su mezclado con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden formularse en composiciones rectales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorios convencionales como manteca de cacao y/u otros glicéridos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden usarse junto con otros agentes farmacéuticos, en particular las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden además comprender al menos un agente reductor de lípidos adicional, llevando de este modo a lo que se denominan politerapia de reducción de lípidos. Dicho agente reductor de lípidos adicional puede ser, por ejemplo, un fármaco conocido usado convencionalmente para el tratamiento de la hiperlipidemia como, por ejemplo, resina secuestradora de ácidos biliares, un derivado de ácido fíbrico o ácido nicotínico como se mencionó previamente en los antecedentes de la invención. Entre los agentes reductores de lípidos adicionales adecuados también se incluyen otros inhibidores de biosíntesis del colesterol e inhibidores de la absorción del colesterol, especialmente inhibidores de la HMG-CoA reductasa e inhibidores de la HMG-CoA sintetasa, inhibidores de la expresión del gen de la HMG-CoA reductasa, inhibidores de CETP, inhibidores de ACAT, inhibidores de la escualeno sintetasa y similares.

Puede usarse cualquier inhibidor de la HMG-CoA reductasa como el segundo compuesto en el aspecto de la politerapia de esta invención. El término "inhibidor de la HMG-CoA reductasa" según se usa en este documento, siempre que no se establezca otra cosa, se refiere a un compuesto que inhibe la biotransformación del hidroximetilglutaril-coenzima A en ácido mevalónico catabolizada por la enzima HMG-CoA reductasa. Estos "inhibidores de la HMG-CoA reductasa" son, por ejemplo, lovastatina, simvastatina, fluvastatina, pravastatina, rivastatina y atorvastatina.

Puede usarse cualquier inhibidor de la HMG-CoA sintetasa como el segundo compuesto en el aspecto de la politerapia de esta invención. El término "inhibidor de la HMG-CoA reductasa" según se usa en este documento, siempre que no se establezca otra cosa, se refiere a un compuesto que inhibe la biosíntesis del hidroximetilglutaril-coenzima A a partir de acetil-coenzima A y acetoacetil-coenzima A, catabolizada por la enzima HMG-CoA sintetasa.

Puede usarse cualquier inhibidor de la expresión del gen de la HMG-CoA reductasa como el segundo compuesto en el aspecto de la politerapia de esta invención. Estos agentes pueden ser inhibidores de la transcripción de la HMG-CoA reductasa que bloquean la transcripción del ADN o inhibidores de la traducción que previenen la traducción del ARNm que codifica la HMG-CoA reductasa en proteína. Estos inhibidores pueden afectar directamente a la transcripción o a la traducción, o pueden biotransformarse en compuestos que tienen las características mencionadas anteriormente mediante una o más enzimas en la cascada biosintética del colesterol o pueden llevar a la acumulación de un metabolito que tiene las actividades mencionadas anteriormente.

Puede usarse cualquier inhibidor de la CETP como el segundo compuesto en el aspecto de la politerapia de esta invención. El término "inhibidor de la CETP" como se usa en este documento, siempre que no se establezca otra cosa, se refiere a un compuesto que inhibe el transporte mediado por la proteína de transferencia de colesterol esterificado (CETP) de varios ésteres de colesterol y triglicéridos de HDL a LDL y VLDL.

Puede usarse cualquier inhibidor de la ACAT como el segundo compuesto en el aspecto de la politerapia de esta invención. El término "inhibidor de la ACAT" según se usa en este documento, siempre que no se establezca otra cosa, se refiere a un compuesto que inhibe la esterificación intracelular del colesterol de la dieta por la enzima acil CoA colesterol aciltransferasa.

Puede usarse cualquier inhibidor de la escualeno sintetasa como el segundo compuesto en el aspecto de la politerapia de esta invención. El término "inhibidor de la escualeno sintetasa" según se usa en este documento, siempre que no se especifique otra cosa, se refiere a un compuesto que inhibe la condensación de dos moléculas de farnesilpírofosfato para formar escualeno, catalizado por la enzima escualeno sintetasa.

Los expertos en el tratamiento de la hiperlipidemia determinarán fácilmente la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) a partir de los resultados de la prueba presentada en este documento a partir de ahora. En general, se contempla que una dosis terapéuticamente eficaz será de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal del paciente que va a ser tratado. Puede ser apropiado administrar la dosis terapéuticamente eficaz en forma de dos o más subdosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas subdosis pueden formularse como formas farmacéuticas en dosis unitarias, conteniendo cada una, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 350 mg, más especialmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 mg del principio activo por forma farmacéutica en dosis unitarias.

La dosificación exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto (I) en particular usado, la afección tratada en concreto, la gravedad de la afección tratada, la edad, el peso y el estado físico general del paciente en particular así como la otra medicación (incluyendo los agentes de reducción de lípidos adicionales mencionados anteriormente) que el paciente pueda estar tomando, como es bien conocido por los expertos en la materia.

- Además, dicha cantidad diaria eficaz puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del paciente tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos bifenilcarboxamida de la presente invención. Por tanto, los intervalos de cantidad diaria eficaz mencionados anteriormente en este documento son sólo indicativos.

10 Parte experimental

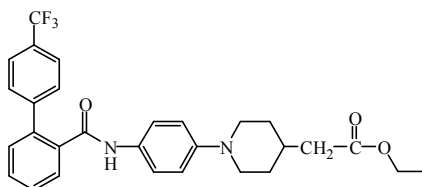
En los procedimientos descritos a continuación en este documento se usaron las siguientes abreviaturas: "PS-DIEA" que significa resina de N,N-(diisopropil)aminometilpoliestireno se obtuvo de Argonaut (New Road, Hengoed, Mid Glamorgan CF82 8AU, Reino Unido) con el código de producto 800279. "PS-DCC" es una resina N-ciclohexilcarbodiimida-N'-metil poliestireno que se obtuvo de Calbiochem-Novabiochem AG, (Weidenmattweg 4, CH-4448 Läufelfingen, Suiza) con código de producto de Novabiochem 01-64-0211. "THF" significa tetrahidrofurano.

Los ejemplos A.3 y A.4, los compuestos intermedios (5) a (12) y los compuestos finales (38) a (41) se proporcionan sólo con fines ilustrativos.

20 A. Síntesis de los productos intermedios

Ejemplo A.1

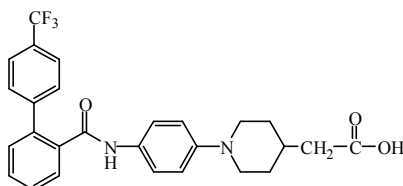
a) Preparación del



producto intermedio (1)

El ácido 4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (0,0069 moles) in diclorometano (400 ml) junto con cloruro de oxalilo (0,069 moles) y dimetilformamida (una gota) a 0 °C. Además se añadió ácido 4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (0,0621 moles) poco a poco bajo una corriente de nitrógeno. Se añadieron cloruro de oxalilo (0,069 moles) y dimetilformamida (una gota) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0 °C. La mezcla de reacción se filtró, el residuo se disolvió en diclorometano (100 ml) y la mezcla resultante se añadió gota a gota a 0 °C a una mezcla de éster etílico del ácido 1-(4-aminofenil)-4-piperidinacético (0,069 moles) en trietilamina (17,5 ml) y diclorometano (300 ml). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente en 90 minutos. La mezcla de reacción resultante se lavó con agua, se secó y se evaporó el solvente. El residuo se agitó en una mezcla caliente de hexano y de acetato de etilo, y el precipitado resultante se filtró en caliente sobre celita. El filtrado se enfrió y el precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con éter y se secó, obteniéndose 31 g de producto intermedio (1) (pf: 160 – 162 °C).

b) Preparación del

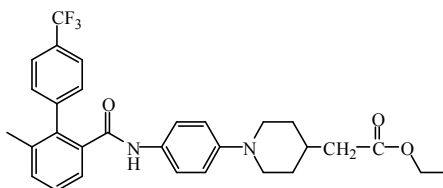


producto intermedio (2)

Una mezcla del producto intermedio (1) (0,015 moles) en una solución de HCl concentrada (50 ml) se agitó y calentó a reflujo durante 90 minutos. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con agua y se secó. El precipitado (0,008 moles) se disolvió en una mezcla de una solución de NaOH (1 N, 50 ml) y 2-propanol (100 ml), y se agitó durante 1 hora a 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió HCl (1 N, 70 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos se mezclaron y evaporaron, y el residuo resultante se trituró en presencia de diclorometano, obteniéndose 4,1 g del producto intermedio (2).

Ejemplo A.2

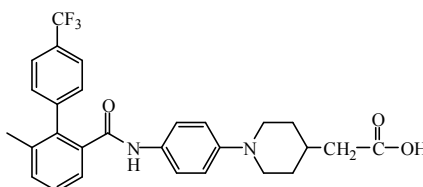
a) Preparación del



producto intermedio (3)

Se disolvió ácido 6-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (0,0025 moles) in diclorometano seco (140 ml) junto con dicloruro de etanodioilo (2,4 ml) y unas gotas de dimetilformamida a 0 °C. A continuación, se añadió el resto del ácido 6-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (0,0225 moles) poco a poco bajo una corriente de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó suavemente a 40 °C hasta que se produjo una solución homogénea y se hubo detenido la evolución del gas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y, a continuación, se filtró a través de un filtro Buchner. El residuo filtrado se disolvió en diclorometano, a continuación, se añadió gota a gota a 0 °C a una solución de éster etílico del ácido 1-(4-aminofenil)-4-piperidinacético (1 equivalente, 0,025 moles) y trietilamina (3 g) en diclorometano seco (140 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 90 minutos. El precipitado se filtró y secó, obteniéndose 13,65 g de producto intermedio (3) (pf: 150-151 °C).

b) Preparación del

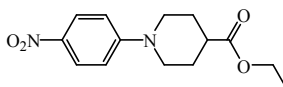


producto intermedio (4)

Se añadió hidróxido sódico (1 N, 100 ml) a una solución del producto intermedio (3) (0,0334 moles) en metanol (300 ml), a continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 50 °C y durante 20 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua (300 ml) y la mezcla se acidificó con HCl 1N. Se añadió diclorometano (200 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, entonces, el precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con agua y con diclorometano y finalmente se secó, obteniéndose 17,1 g de producto intermedio (4), aislado como sal del ácido clorhídrico 1: 1.

Ejemplo A.3

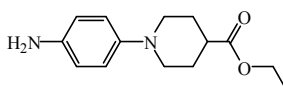
a) Preparación del



producto intermedio (5)

Una mezcla del éster etílico del ácido 4-piperidincarboxílico (0,03 moles), 1-fluoro-4-nitro-benceno (0,03 moles) y carbonato potásico (4,5 g) en dimetilformamida (50 ml) se hizo reaccionar durante 4 horas a 60 °C, a continuación, se evaporó el solvente bajo presión reducida y el residuo obtenido se agitó en agua. El sólido de color amarillo obtenido se filtró y se recogió en diclorometano (100 ml). La fase orgánica se secó y el solvente se evaporó. El aceite resultante se cristalizó a partir del hexano y se recogió el producto deseado, obteniéndose 7 g del producto intermedio (5) (pf: 70-71 °C).

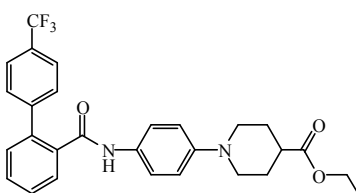
b) Preparación del



producto intermedio (6)

Una mezcla del producto intermedio (5) (0,025 moles) en etanol (150 ml) se hidrogenó bajo presión (30 bar = 3×10^6 Pa) durante toda la noche a 25 °C con Pd/C al 10 % (0,5 g) como catalizador. Tras la captación de hidrógeno (3 equivalentes), la mezcla de reacción se separó por filtración y el solvente se evaporó bajo presión reducida, obteniéndose 6 g del producto intermedio (6).

c) Preparación de

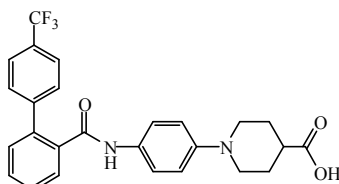


producto intermedio (7)

Reacción bajo atmósfera de nitrógeno: Se hicieron reaccionar 0,2 g de ácido 4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-

carboxílico en diclorometano (50 ml) con dicloruro de etanodioilo (0,01 moles) a 0 °C y, a continuación, se inició la reacción con dimetilformamida (1 gota). El resto del ácido 4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (1,8 g) se añadió poco a poco y se añadió una cantidad adicional de dicloruro de etanodioilo. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0 °C (sin presencia de ácido cuando la muestra de la mezcla de reacción se recogió en metanol para análisis por TLC) y diclorometano y el exceso de dicloruro de etanodioilo se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se recogió en diclorometano (50 ml) y se añadió gota a gota a una mezcla del producto intermedio (6) (0,0075 moles) y trietilamina (0,0075 moles) en diclorometano (50 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, a continuación, la fase orgánica se lavó con agua, se secó y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó a partir del metanol y se recogió el producto deseado, obteniéndose 2,9 g del producto intermedio (7) (pf: 190-192 °C).

d) Preparación del

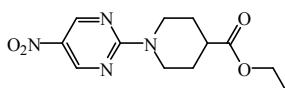


producto intermedio (8)

El producto intermedio (7) (0,006 moles) se añadió a una solución de NaOH (0,018 moles) en etanol (20 ml) y agua (20 ml) y, a continuación, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C. La solución resultante se mantuvo a 60 °C durante 1 hora y se enfrió. La mezcla se acidificó con HCl 4 N y se agitó durante 1 hora, a continuación el precipitado resultante se separó por filtración y se lavó con agua, obteniéndose 2,7 g del producto intermedio (8) (pf: 260-262 °C).

Ejemplo A.4

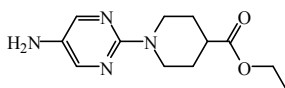
a) Preparación del



producto intermedio (9)

Una mezcla de la sal sódica de nitromalonaldehído hidrato (CAS 53821-72-0) (0,06 moles), ácido carbamimidatoico, éster de metilo, sulfato (2: 1) (0,03 moles) y éster etílico del ácido 4-piperidin-carboxílico (0,047 moles) en agua (200 ml) se agitó durante 2 horas a 80 °C o hasta que se detuvo la evolución del gas metanotiol, a continuación, el precipitado resultante se separó por filtración y se lavó con agua. Los sólidos se agitaron en una cantidad mínima de metanol, a continuación se separaron de nuevo por filtración y se lavaron con éter, obteniéndose 4,8 g del producto intermedio (9) (pf: 114-116 °C).

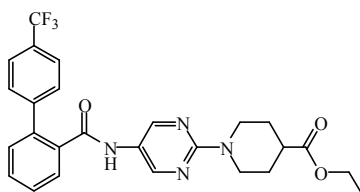
b) Preparación del



producto intermedio (10)

Una mezcla del producto intermedio (9) (0,017 moles) en etanol (100 ml) se hidrogenó durante 4 horas a 60 °C con paladio sobre carbono al 10 % (0,5 g) como catalizador. Tras la captación de hidrógeno (3 equivalentes), la mezcla de reacción se filtró y el solvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: acetato de etilo / hexano 1/2). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el solvente, obteniéndose 3 g del producto intermedio (10).

c) Preparación del

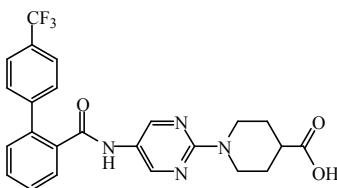


producto intermedio (11)

Reacción bajo atmósfera de nitrógeno: se hicieron reaccionar 0,3 g de ácido 4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico en diclorometano (50 ml) con dicloruro de etanodioilo (0,01 moles) a 0 °C y, a continuación, se inició la reacción con dimetilformamida (1 gota). El resto del ácido 4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (2,7 g) se añadió poco a poco (sin presencia de ácido cuando la mezcla de reacción se recogió en metanol para análisis por TLC) y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se recogió en diclorometano (50 ml) y se añadió gota a gota a una mezcla del producto intermedio (10) (0,011 moles) y trietilamina (0,011 moles) en diclorometano (50 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo / hexano 1/4, 1/2). Se recogieron las fracciones del producto y el solvente se evaporó, obteniéndose 2,9 g del producto intermedio (11) (pf: 171-173 °C).

°C).

d) Preparación del

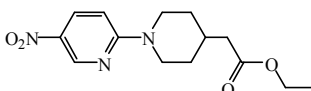


producto intermedio (12)

El producto intermedio (11) (0,006 moles) se añadió a una solución de NaOH (0,018 moles) en etanol (20 ml) y agua (20 ml), a continuación, la mezcla de reacción se calentó durante 1 hora a 60 °C, se enfrió y se acidificó con HCl 4N. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con agua y se secó, obteniéndose 2,6 g del producto intermedio (12) (pf: 231-233 °C).

Ejemplo A.5

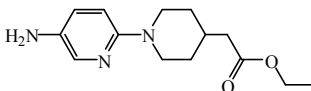
a) Preparación del



producto intermedio (13)

Una mezcla de 2-cloro-5-nitro-piridina (0,0227 moles), ácido 4-piperidinacético, éster etílico (0,0227 moles) y carbonato sódico (0,091 moles) en dimetilsulfóxido (40 ml) se calentó a 60 °C y se agitó durante 2 horas, a continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo. El precipitado resultante se separó por filtración y se lavó con agua. El sólido sin elaborar se purificó mediante cristalización a partir de acetato de etilo / hexano y se recogió el precipitado resultante, obteniéndose 3,2 g del producto intermedio (13) (pf: 99-101 °C).

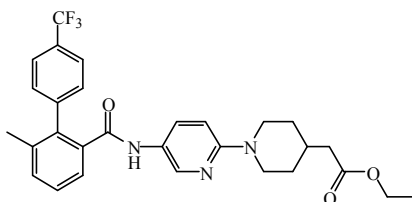
b) Preparación del



producto intermedio (14)

Una mezcla del producto intermedio (13) (0,0102 moles) en THF (50 ml) se hidrogenó durante 30 minutos a 50 °C con paladio sobre carbono al 10 % (0,3 g) como catalizador. Tras la captación de hidrógeno (3 equivalentes), la mezcla de reacción de enfrió y el catalizador se separó por filtración, a continuación, se evaporó el filtrado obteniéndose 2,6 g de producto intermedio (14).

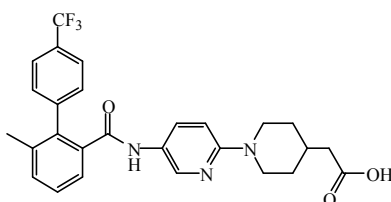
c) Preparación de



producto intermedio (15)

Se añadió una solución de ácido 6-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (0,005 moles) en 1,4-dioxano (5 ml) a una solución del producto intermedio (14) (0,005 moles) y trietilamina (0,005 moles) en 1,4-dioxano (15 ml) a 10 °C, a continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). El producto se lavó con salmuera, se secó y se evaporó el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: acetato de etilo / hexano 1/4). Se recogieron las fracciones del producto y el solvente se evaporó, obteniéndose 1,7 g del producto intermedio (15) (pf: 134-137 °C).

d) Preparación del



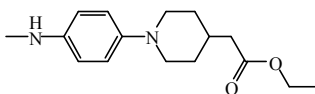
producto intermedio (16)

Se añadió una solución de NaOH (0,0114 moles) en agua (20 ml) a una mezcla del producto intermedio (15) (0,0038 moles) en etanol (20 ml) y, a continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 60 °C. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se acidificó con HCl concentrado y el solvente se evaporó. El residuo obtenido se

agitó en éter dietílico y se recogió el producto deseado, obteniéndose 2,2 g del producto intermedio (16).

Ejemplo A.6

a) Preparación del



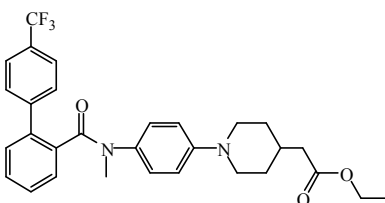
producto intermedio (17)

5

Se añadió una solución de formaldehído acuoso al 37 % (0,0072 moles) y paladio sobre carbono (10 %, 0,15 g) a una solución de ácido 1-(4-aminofenil)-4-piperidinacético, éster etílico (0,0057 moles) en acetato de etilo (40 ml) y, a continuación, la mezcla de reacción se hidrogenó durante 5 horas. Tras la captación de hidrógeno (1 equivalente), el catalizador se filtró sobre celita y la celita se lavó con acetato de etilo (40 ml). El filtrado se evaporó y el residuo obtenido se mezcló con el residuo obtenido de forma análoga. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente: acetato de etilo / hexano 30/70). Se recogieron las fracciones del producto, a continuación se evaporó el solvente y se secó el aceite residual obtenido, obteniéndose 1,6 g del producto intermedio (17).

10

b) Preparación del



producto intermedio (18)

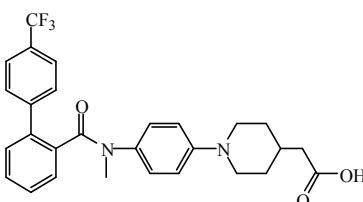
15

Una mezcla de ácido 4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (0,0058 moles) en diclorometano (40 ml) se agitó a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno, a continuación se añadió dicloruro de etanodioilo (0,0087 moles), seguido de dimetilformamida (2 gotas). La mezcla resultante se calentó a 15 °C durante 1 hora y, a continuación, a 30-35 °C durante 1 hora. El solvente se evaporó y el sólido amarillo obtenido se disolvió en diclorometano. Esta solución se añadió a una solución del producto intermedio (17) (0,0058 moles) y trietilamina (0,0087 moles) en diclorometano bajo atmósfera de nitrógeno y, a continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con HCl 1N (50 ml) con una solución saturada de NaHCO₃ (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó y el solvente se evaporó. El aceite obtenido se purificó adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente: acetato de etilo / hexano 30/70). Se recogieron las fracciones del producto y el solvente se evaporó, obteniéndose 1,6 g del producto intermedio (18).

20

25

c) Preparación de



producto intermedio (19)

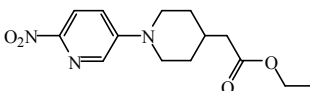
Reacción realizada bajo atmósfera de nitrógeno: el producto intermedio (18) (0,0029 moles) se disolvió en etanol (20 ml) a 20 °C y, a continuación, se añadió una mezcla de NaOH (0,0087 moles) en agua (20 ml). La emulsión resultante se agitó durante 16 horas a 20 °C y durante 1 hora a 60 °C. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 2N y se formó una suspensión. Se evaporó el etanol, a continuación se enfrió el concentrado acuoso a 0 °C y los sólidos resultantes se separaron por filtración. Se añadió diclorometano al filtrado obtenido previamente y, a continuación, la emulsión se separó en sus fases. Finalmente, el solvente se evaporó obteniéndose 1 g del producto intermedio (19).

30

35

Ejemplo A.7

a) Preparación del

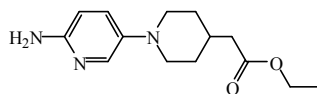


producto intermedio (20)

Una mezcla de ácido 4-piperidinacético, éster etílico, clorhidrato (0,025 moles), 5-bromo-2-nitro-piridina (0,03 moles) y carbonato de potasio (0,06 moles) en dimetilformamida (100 ml) se calentó durante dos días a 60 °C y, a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se agitó en agua y se filtró. El residuo filtrado se recogió en diclorometano (100 ml), se secó y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo / hexano 1/5, 1/3). Se recogieron las fracciones del producto y el solvente se evaporó, obteniéndose 3,3 g del producto intermedio (20).

40

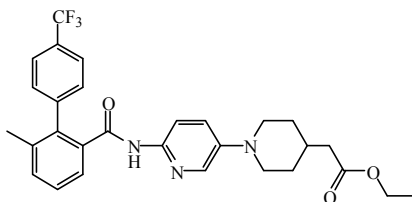
b) Preparación del



producto intermedio (21)

Una mezcla del producto intermedio (20) (0,01 moles) en etanol (100 ml) se hidrogenó durante toda la noche en un autoclave (30 bar = 3×10^6 Pa) a 30 °C con paladio sobre carbono (10 %, 0,5 g) como catalizador. Tras la captación de hidrógeno (3 equivalentes), la mezcla de reacción se separó por filtración y el filtrado se evaporó, obteniéndose 2,8 g del producto intermedio (21).

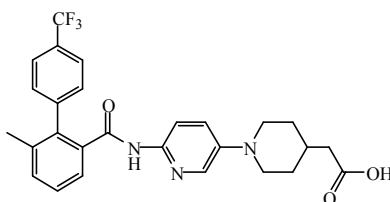
c) Preparación de



producto intermedio (22)

Reacción a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno: Se añadió dicloruro de etanodioilo (0,01 moles) y dimetilformamida (2 gotas) a una parte de ácido 6-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (0,2 g) en diclorometano (100 ml) y, a continuación, el resto del ácido 6-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (1,9 g) se añadió poco a poco (sin presencia de ácido cuando la mezcla de reacción se recogió en metanol para análisis por TLC). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0 °C y el solvente se eliminó por evaporación. El residuo se recogió en diclorometano (25 ml) y la mezcla se añadió gota a gota a una solución en agitación del producto intermedio (21) (0,0075 ml) y trietilamina (0,75 g) en diclorometano (25 ml). Después de agitar durante toda la noche, la mezcla de reacción se lavó con agua, se secó y se evaporó el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente: acetato de etilo / hexano 1/3). Se recogieron las fracciones del producto y el solvente se evaporó, obteniéndose 1,5 g del producto intermedio (22)

d) Preparación del

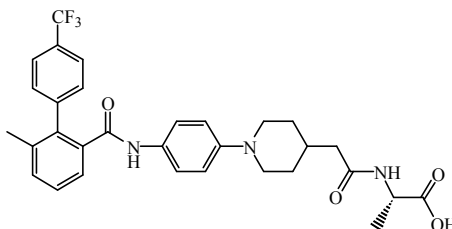


producto intermedio (23)

Se añadió una mezcla de NaOH (0,008 moles) en agua (20 ml) a una mezcla del producto intermedio (22) (0,003 moles) en etanol (20 ml) y, a continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 50 °C. Tras enfriar, la mezcla se acidificó con HCl concentrado, se filtró y se lavó con agua. El residuo filtrado se recogió en éter dietílico, se secó y el solvente se evaporó, obteniéndose 1 g del producto intermedio (23).

Ejemplo A.8

Preparación del

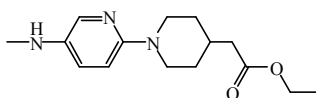


producto intermedio (24)

Se añadió agua (28 ml) e hidróxido de litio (0,7 g) a una solución del compuesto (46) (0,013 moles) en THF (84 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. La mezcla se filtró y, a continuación, el residuo filtrado prácticamente seco se recogió en una pequeña cantidad de agua. La mezcla resultante se lavó con diclorometano y la fase acuosa se acidificó cuidadosamente a un pH de 7. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó en un desecador, obteniéndose 6,9 g del producto intermedio (24) (pf: 170-172 °C).

Ejemplo A.9

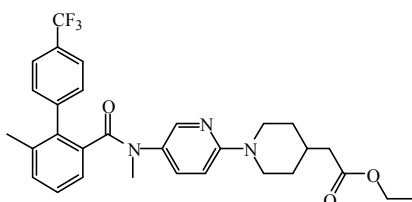
a) Preparación del



producto intermedio (25)

Una mezcla del compuesto intermedio (14) (0,008 moles), solución de formaldehído acuoso (37 %, 0,01 moles) y platino sobre carbono (5 %, 0,1 g) en acetato de etilo (100 ml) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 2 horas y, a continuación, se añadió una porción extra de solución de formaldehído acuoso (37 %, 0,01 moles). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas y, a continuación, se calentó durante toda la noche a 40 °C. El filtrado se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna a través de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo / hexano 1/1). Se recogieron las fracciones del producto y el solvente se evaporó, obteniéndose 1,7 g del producto intermedio (25)

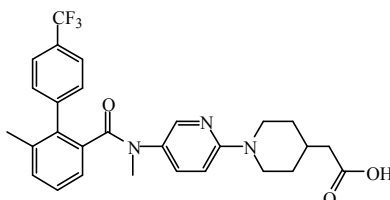
b) Preparación del



producto intermedio (26)

Reacción a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno: se agitaron 0,18 g de ácido 6-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico en diclorometano (50 ml) con dicloruro de etanodioilo (0,008 moles) y, a continuación, se inició la mezcla con dimetilformamida (1 gota). El resto del ácido 6-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (1,62 g) se añadió poco a poco y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. El diclorometano se evaporó bajo presión reducida para obtener el residuo (I). Una mezcla del compuesto intermedio (25) (0,0065 moles) y trietilamina en diclorometano (50 ml) se enfrió bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C y se añadió gota a gota una solución del residuo (I) en diclorometano (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó y se evaporó el solvente. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente: acetato de etilo / hexano 1/3). Se recogieron las fracciones del producto y el solvente se evaporó, obteniéndose 1,2 g del producto intermedio (26).

c) Preparación de

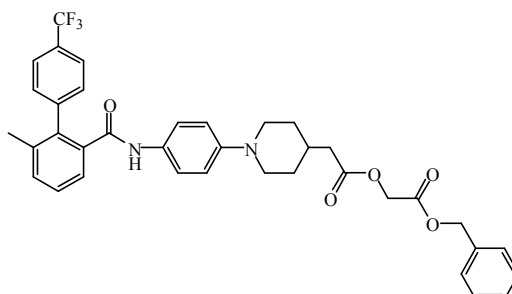


producto intermedio (27)

Se añadió el producto intermedio (26) (0,0022 moles) a una solución de hidróxido sódico (0,0066 moles) en agua (16 ml) y etanol (30 ml) y, a continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 30 °C. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se acidificó con HCl 4N. Finalmente, el solvente se evaporó obteniéndose 1,2 g del producto intermedio (27).

Ejemplo A.10

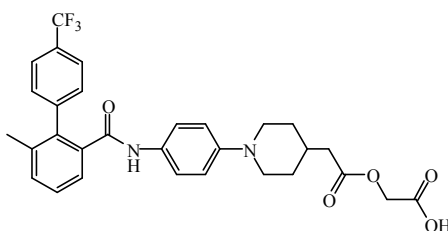
a) Preparación del



producto intermedio (28)

Una mezcla del producto intermedio (4) (0,0019 moles) y carbonato potásico (0,0053 moles) en dimetilformamida (30 ml) se calentó durante 30 minutos a 45 °C, a continuación se añadió ácido bromoacético, éster de fenilmetilo (0,0029 moles) y la mezcla de reacción se calentó durante 3 horas a 45 °C. La mezcla se vertió en agua (75 ml) y diclorometano (75 ml) y se agitó, a continuación, se separó la fase del diclorometano y se concentró obteniéndose 0,9 g del producto intermedio (28).

b) Preparación del



producto intermedio (29)

Una solución del producto intermedio (28) (0,0014 moles) en acetato de etilo (40 ml) y etanol (40 ml) se hidrogenó a temperatura atmosférica y a temperatura ambiente durante 16 horas con paladio sobre carbono (10 %, 0,100 g) como catalizador. Tras la captación de hidrógeno (1 equivalente), la mezcla de reacción se filtró sobre celita y el filtrado se evaporó, obteniéndose 0,600 g del producto intermedio (29).

B. Preparación de los compuestos finales

Ejemplo B.1

El producto intermedio (2) (0,0001 moles) se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió PS-DIEA (0,03 g). La suspensión resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y se filtró. Se añadió PS-DCC (0,08 g) al filtrado de la fase previa y se añadió 2-(etoxicarbonil)piperidina (0,0001 moles) disuelta en dimetilformamida (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó y purificó mediante HPLC en fase inversa, obteniéndose 0,001 g del compuesto (1).

Ejemplo B.2

Se añadió monoclóhidrato de *N'*-(etilcarbonimidóil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina (0,0015 moles) a una mezcla del producto intermedio (8) (0,001 moles), 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol (0,0015 moles), 4-metilmorfolina (0,004 moles) y D-alanina, clóhidrato del éster etílico (0,001 moles) en diclorometano (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se lavó con HCl 1N (20 ml), con una solución saturada de NaHCO₃ (20 ml) y con salmuera; a continuación, se secó y se filtró. El solvente se evaporó bajo atmósfera reducida y el residuo obtenido se agitó en hexano, obteniéndose 0,470 g del compuesto (38) (pf: 213-215 °C).

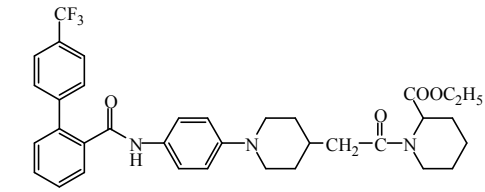
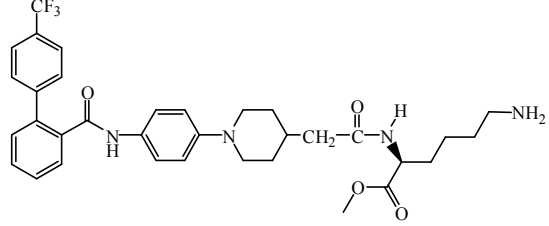
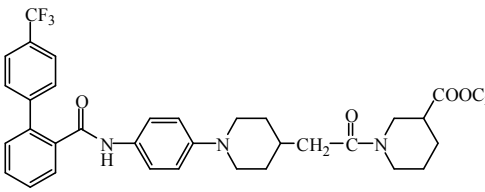
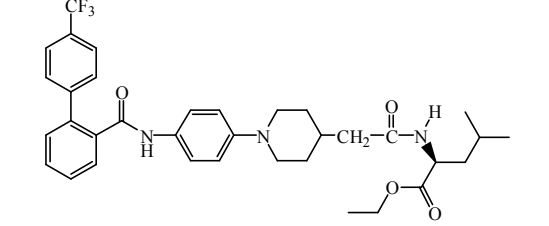
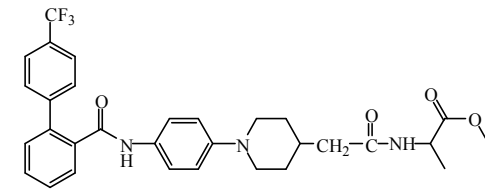
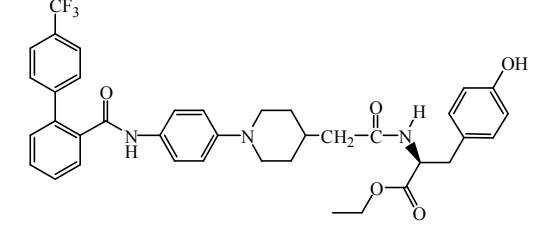
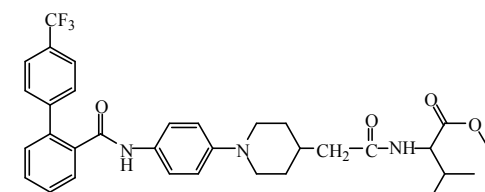
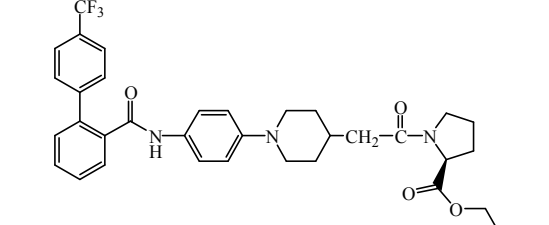
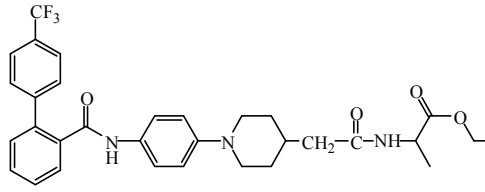
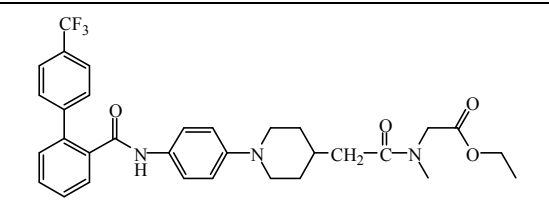
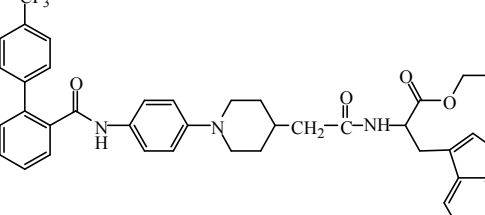
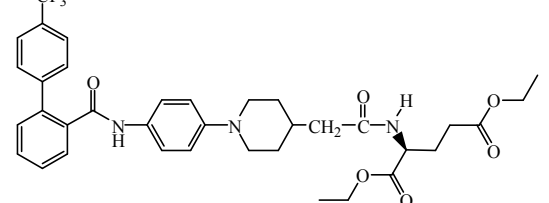
Ejemplo B.3

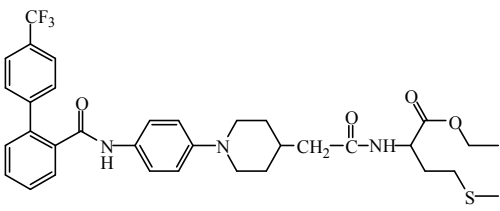
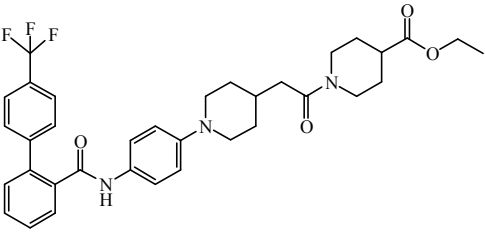
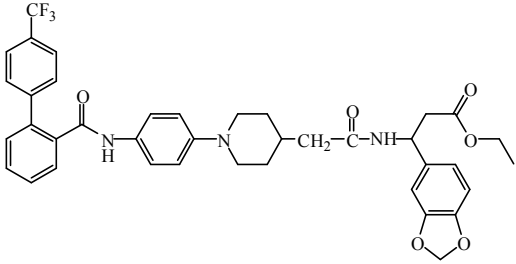
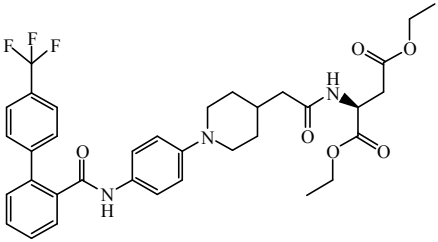
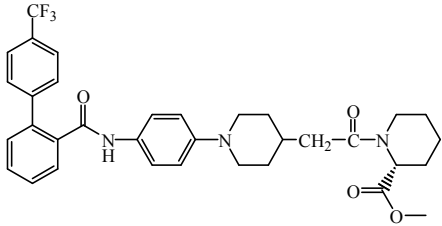
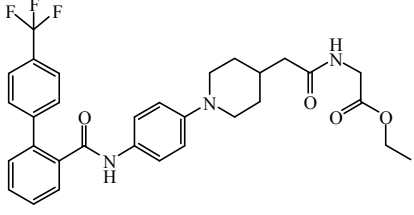
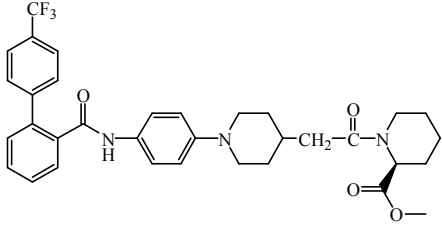
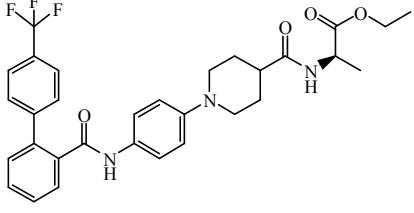
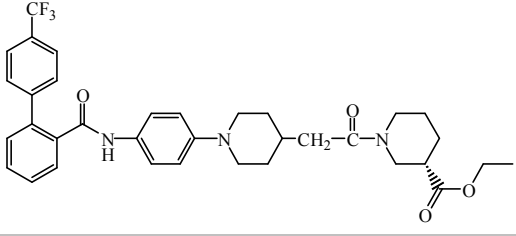
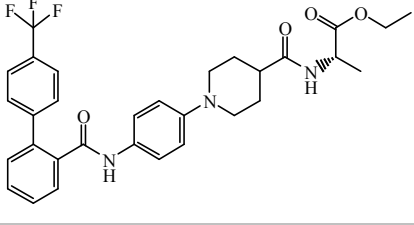
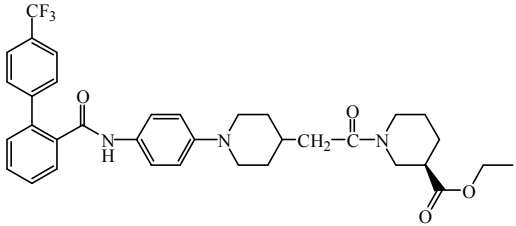
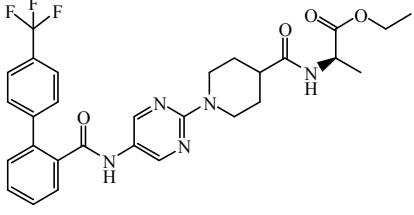
El producto intermedio (4) (0,002 moles), dimetilformamida (50 ml) y *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,5 ml) se agitaron hasta su completa disolución, a continuación, se añadieron 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-benzotriazolío, hexafluorofosfato(1-), 3-óxido (0,0033 mol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió ácido L-glutámico y clóhidrato del éster dietílico (0,003 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (< 30 °C). La fase orgánica se evaporó y el residuo obtenido se trituró en éter diisopropílico con 3 gotas de 2-propanol. El precipitado resultante se separó por filtración y se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílica gel en fase inversa (eluyente: diclorometano). Se recogieron las fracciones del producto y el solvente se evaporó, obteniéndose 0,6 g del compuesto (52).

Los compuestos (2) a (34) se prepararon haciendo reaccionar el producto intermedio (1) con uno de los siguientes reactivos: clóhidrato del éster metílico del ácido 2-(*R*)-piperidincarboxílico, clóhidrato del éster metílico del ácido 2-(*S*)-piperidincarboxílico, éster etílico del ácido 3-(etoxicarbonil)piperidin carboxílico, 3-(etoxicarbonil)piridina, éster etílico del ácido (*S*)-3-piperidinecarboxílico, éster etílico del ácido (*R*)-3-piperidincarboxílico, clóhidrato de D-prolinato de etilo, clóhidrato del éster etílico de 4-trans-hidroxi-L-prolina, clóhidrato del éster metílico de 4-trans-hidroxi-L-prolina, clóhidrato del éster metílico de 4-cis-hidroxi-L-prolina, clóhidrato del éster metílico de (±)-alanina, clóhidrato de (*S*)-alaninato de etilo, clóhidrato de (*R*)-alaninato de etilo, clóhidrato del éster metílico de (±)-valina, clóhidrato del éster etílico de (*S*)-valina, clóhidrato del éster etílico de (*R*)-valina, clóhidrato del éster etílico de (*R*)-fenilglicina, clóhidrato del éster etílico de (*S*)-fenilglicina, clóhidrato del éster metílico de (±)-fenilalanina, éster etílico de (*S*)-fenilalanina, éster etílico de (*R*)-fenilalanina, clóhidrato del éster etílico del ácido 3-aminopropiónico, clóhidrato de *N*-metil-licinato de etilo, clóhidrato de L-glutamato de dietilo, clóhidrato del éster metílico del ácido (*S*)-2-amino-4-[[[(1,1-dimetil-etoxi)carbonil]amino]-butanoico, clóhidrato del éster metílico de N5-[(1,1-dimetil-etoxi)carbonil]-L-ornitina, clóhidrato del éster metílico de N6-[(1,1-dimetil-etoxi)carbonil]-L-lisina, clóhidrato del éster etílico de alanina, clóhidrato del éster etílico de (*S*)-leucina, clóhidrato del éster etílico de triptófano, clóhidrato del éster etílico de S-metionina, clóhidrato del éster etílico de (*S*)-tirosina, clóhidrato del éster etílico de (*S*)-prolina o clóhidrato del éster etílico del ácido 3-amino-3-benzo[1,3]dioxol-5-il-propiónico.

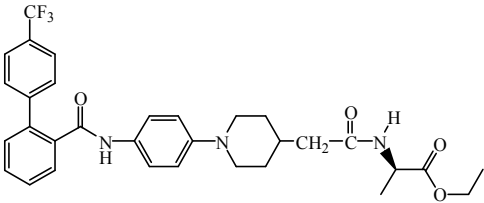
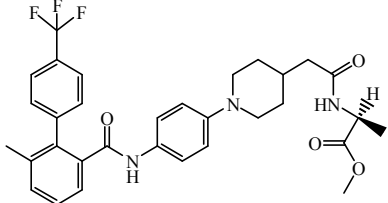
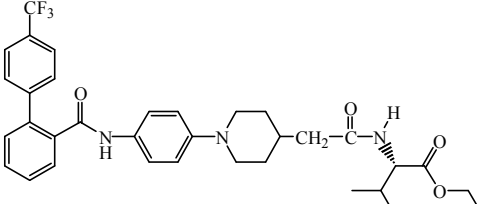
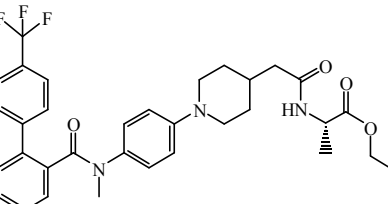
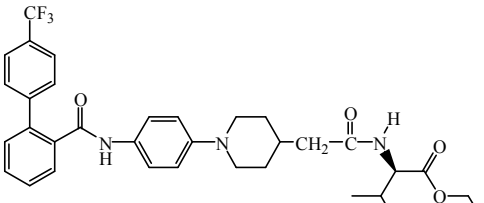
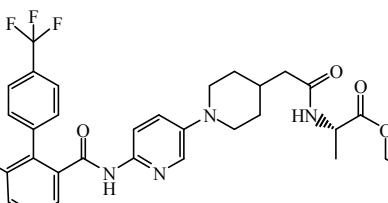
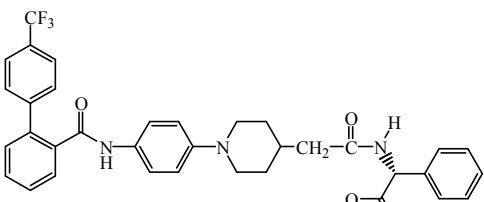
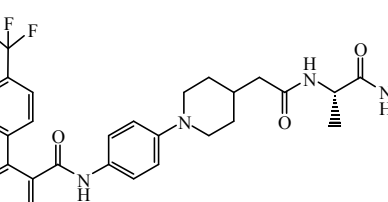
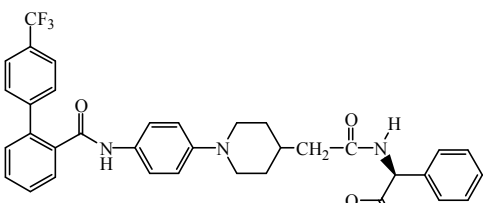
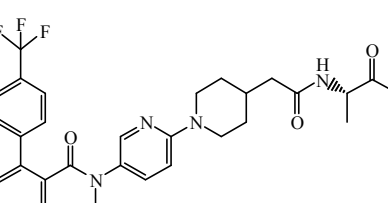
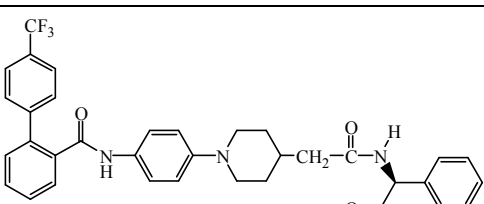
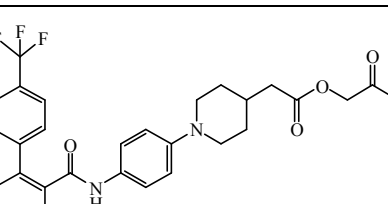
En la Tabla F-1 se enumeran los compuestos que se prepararon según cada uno de los Ejemplos anteriores. Los compuestos N.º 38-41 son los ejemplos preferidos.

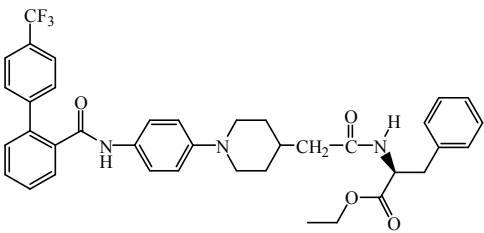
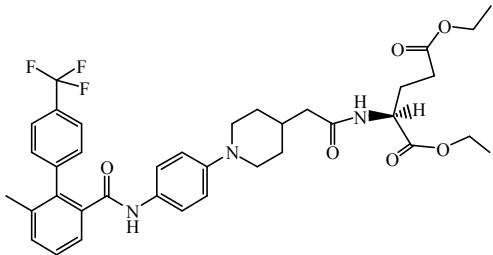
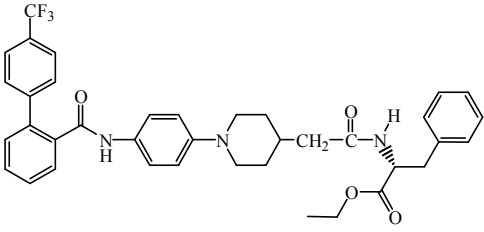
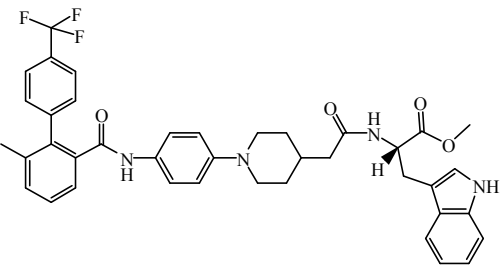
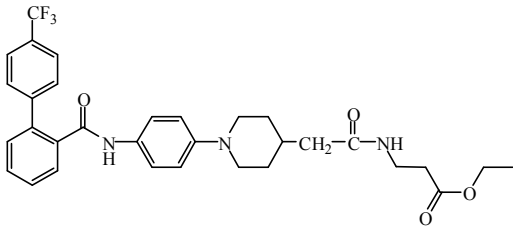
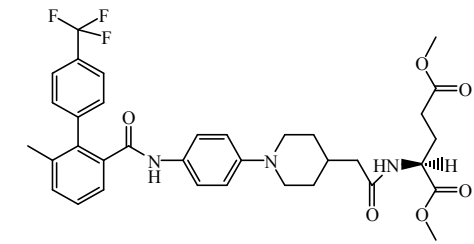
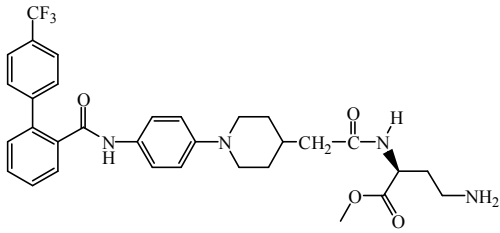
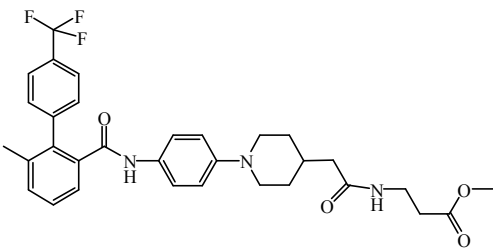
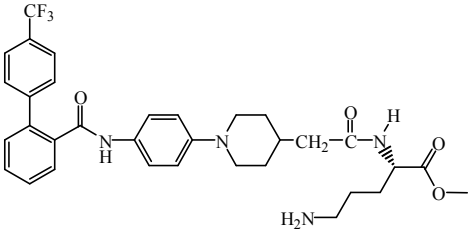
Tabla F-1

	
Co. N° 1; Ej. B.1	Co. N° 29; Ej. B.1; (S)
	
Co. N° 2; Ej. B.1	Co. N° 30; Ej. B.1; (S)
	
Co. N° 3; Ej. B.1	Co. N° 31; Ej. B.1; (S)
	
Co. N° 4; Ej. B.1	Co. N° 32; Ej. B.1; (S)
	
Co. N° 5; Ej. B.1	Co. N° 33; Ej. B.1
	
Co. N° 6; Ej. B.1	Co. N° 34; Ej. B.1; (S)

	
Co. N ^o . 7; Ej. B.1	Co. N ^o . 35; Ej. B.1
	
Co. N ^o . 8; Ej. B.1	Co. N ^o . 36; Ej. B.1; (S)
	
Co. N ^o . 9; Ej. B.1; (R)	Co. N ^o . 37; Ej. B.1
	
Co. N ^o . 10; Ej. B.1; (S)	Co. N ^o . 38; Ej. B.2; (R); pf: 213 - 215 °C; $[\alpha]^{20,D} = +13^\circ$ (c = 0,5 % p/v en etanol)
	
Co. N ^o . 11; Ej. B.1; (S)	Co. N ^o . 39; Ej. B.2; (S); pf: 210-212 °C; $[\alpha]^{20,D} = 18^\circ$ (c = 0,5 % p/v en etanol)
	

Co. Nº. 12; Ej. B.1; (R)	Co. Nº. 40; Ej. B.2; (R); pf: 200-202 °C; $[\alpha]^{20,D} = +27^\circ$ (c = 0,5 % p/v en etanol)
Co. Nº. 13; Ej. B.1; (R)	Co. Nº. 41; Ej. B.2; (S); pf: 203-205 °C; $[\alpha]^{20,D} = -21^\circ$ (c = 0,5 % p/v en etanol)
Co. Nº. 14; Ej. B.1; (2S-trans)	Co. Nº. 42; Ej. B.2; pf: 210-212 °C
Co. Nº. 15; Ej. B.1; (2S-trans)	Co. Nº. 43; Ej. B.2; pf: 200-202 °C
Co. Nº. 16; Ej. B.1; (2S-cis)	Co. Nº. 44; Ej. B.2; (R); pf: 188-190 °C
Co. Nº. 17; Ej. B.1; (S); $[\alpha]^{20,D} = -11,82^\circ$ (c = 0,66 % p/v en metanol)	Co. Nº. 45; Ej. B.2; (S); $[\alpha]^{20,D} = -14^\circ$

	
Co. Nº. 18; Ej. B.1; (R); $[\alpha]^{20,D} = +10,43^\circ$ (c = 0,47 % p/v en metanol)	Co. Nº. 46; Ej. B.2; (S); pf: 190-191°C; $[\alpha]^{20,D} = -14^\circ$
	
Co. Nº. 19; Ej. B.1; (S)	Co. Nº. 47; Ej. B.2; (S); pf: 58-60°C; $[\alpha]^{20,D} = -8^\circ$
	
Co. Nº. 20; Ej. B.1; (R)	Co. Nº. 48; Ej. B.2; (S); $[\alpha]^{20,D} = -11^\circ$
	
Co. Nº. 21; Ej. B.1; (R)	Co. Nº. 49; Ej. B.2; (S); pf: 158-160°C
	
Co. Nº. 22; Ej. B.1; (S)	Co. Nº. 50; Ej. B.2; (S); $[\alpha]^{20,D} = -4^\circ$
	
Co. Nº. 23; Ej. B.1; (S)	Co. Nº. 51; Ej. B.2; pf: 147-148°C

	
Co. N° 24; Ej. B.1; (S)	Co. N° 52; Ej. B.3; (S)
	
Co. N° 25; Ej. B.1; (R)	Co. N° 53; Ej. B.3;(S); $[\alpha]^{20,D} = -21.35^\circ$ (c = 0.2436 % p/v en metanol)
	
Co. N° 26; Ej. B.1	Co. N° 54; Ej. B.3; (S)
	
Co. N° 27; Ej. B.1; (S)	Co. N° 55; Ej. B.3
	
Co. N° 28; Ej. B.1; (S)	

Identificación del compuesto

5 Los compuestos (8) a (34) se identificaron por EM/CL usando un sistema de elución en gradiente sobre HPLC en fase inversa. Los compuestos se identifican por su tiempo de retención específico y su pico del ión molecular MH^+ protonado. El gradiente de HPLC fue administrado por un sistema Alliance HT 2790 de Waters con un equipo calefactor de la columna a 40 °C. El flujo de la columna se dividió entre un detector de fotodiodeo 996 (PDA) de Waters y un espectrómetro de masas Micromass ZQ de Waters con una fuente de electropulverización operada en

modo de ionización positiva y negativa. La HPLC en fase inversa se realizó en una columna MS C18 de Xterra (3,5 μm , 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 95 % de acetato amónico 25 mM + 5 % acetatónitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para desarrollar un gradiente en condiciones de 100 % de A a 50 % de B y 50 % de C en 10 minutos, a 100 % de B en 1 minuto, 100 % de B durante 3 minutos y reequilibrado con 100 % de A durante 2,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 μl .

Los espectros de masas se obtuvieron mediante exploraciones de 100 a 1.000 en 1 s usando un tiempo de secado de 0,1 s. El voltaje de la aguja capilar era de 3 kV y la temperatura fuente se mantuvo a 140 $^{\circ}\text{C}$. Se usó nitrógeno como el gas nebulizador. El voltaje con cono era de 10 V para el modo de ionización positivo y de 20V para el modo de ionización negativo. La adquisición de los datos se realizó con un sistema de datos MassLynx-Openlunx de Waters-Micromass.

Tabla F-2: tiempo de retención (TR en minutos) y peso molecular como el MH^+

Co. N.º	TR	PM (MH^+)	Co. N.º	TR	PM (MH^+)
1	9,06	622	20	8,85	610
2	8,85	622	21	8,96	644
3	8,1	568	22	8,94	644
4	8,62	596	23	8,86	644
5	8,37	582	24	9,06	658
6	9,02	597	25	9,06	658
7	8,8	642	26	8,22	582
8	8,88	702	27	7,13	597
9	8,84	608	28	7,14	611
10	8,84	608	29	7,22	625
11	8,85	622	30	9,06	624
12	8,84	622	31	8,55	674
13	8,6	608	32	8,63	608
14	7,96	624	33	8,46	580
15	7,7	610	34	8,69	666
16	7,7	610	35	8,73	622
17	8,35	582	36	8,6	654
18	8,35	582	37	8,18	568
19	8,85	610			

C. Ejemplos farmacológicos

C.1. Cuantificación de la secreción de ApoB

Las células HepG2 se cultivaron en placas de 24 pocillos en medio MEM Rega 3 que contenía suero fetal de ternera al 10 %. Al 70 % de confluencia, se cambió el medio y se añadió el compuesto de ensayo o el vehículo (DMSO, al 0,4 % de concentración final). Después de 24 horas de incubación, el medio se transfirió a tubos de Eppendorf y se aclaró por centrifugación. Se añadió un anticuerpo de oveja dirigido frente a cualquier apoB al sobrenadante y la mezcla se mantuvo a 8 $^{\circ}\text{C}$ durante 24 horas. A continuación, se añadió un anticuerpo de conejo anti-oveja y se dejó que el complejo inmune precipitara durante 24 horas a 8 $^{\circ}\text{C}$. El inmunoprecipitado se sedimentó mediante centrifugación durante 25 minutos a 1.320 g y se lavó dos veces con un tampón que contenía Mops 40 mM, NaH_2PO_4 40 mM, NaF 100 mM, DTT 0,2 mM, EDTA 5 mM, EGTA 5 mM, Tritón X-100 al 1 %, deoxicolato sódico (DOC) al 0,5 %, SDS al 0,1 %, leupeptina 0,2 μM y PMSF 0,2 μM . La radiactividad en el sedimento se cuantificó mediante recuento con líquido de centelleo.

Los valores de IC_{50} resultantes se enumeran en la Tabla C.1. Cuando la IC_{50} calculada estaba por debajo de 6, no se disponía de suficientes datos en las concentraciones probadas para calcular un valor de IC_{50} .

Tabla C.1 : valores pIC_{50} (= valor $-\log \text{IC}_{50}$)

Co. N.º	pIC50
1	< 6
2	7,185
3	7,212
4	7,314
5	> 7,523
6	> 7,523
7	6,859
8	> 7,523
9	<6
10	<6
11	< 6
12	<6
13	<6
14	<6
15	<6
16	<6
17	< 6
18	> 7,523
19	6,937
20	> 7,523
21	6,919
22	7,261
23	< 6
24	6,075
25	< 6

Co. N.º	pIC50
26	7,232
27	6,192
28	< 6
29	<6
30	6,24
31	< 6
32	6,392
33	< 6
34	< 6
35	<6
37	7,349
42	6,819
43	8,153
44	7,675
45	6,017
46	6,661
47	<6
48	6,174
49	7,761
51	7,809
52	7,131
53	6,901
54	6,312
55	8,22

C.2. Ensayo MTP

- La actividad MTP se determinó usando un ensayo similar al descrito por J.R. Wetterau y D.B. Zilversmit en *Chemistry and Physics of Lipids*, 38, 205-222 (1985). Para preparar las vesículas donadoras y aceptoras, los lípidos apropiados en cloroformo se colocaron en un tubo de ensayo de vidrio y se secaron bajo una corriente de N₂. Se añadió un tampón que contenía Tris-HCl 15 mM, pH 7,5; EDTA 1 mM, NaCl 40 mM, NaN₃ al 0,02 % (tampón del ensayo) al lípido seco. La mezcla se agitó brevemente y, a continuación, se permitió que los lípidos se hidrataran durante 20 min en hielo. A continuación se prepararon vesículas mediante sonicación en baño (Branson 2200) a temperatura ambiente durante un máximo de 15 min. Se incluyó hidroxitolueno butilado en todas las preparaciones de vesículas a una concentración del 0,1 %. La mezcla del ensayo de transferencia de lípidos contiene vesículas donadoras (40 nmoles de fosfatidilcolina, 7,5 moles % de cardiolipina y 0,25 moles % de glicerol tri[1-¹⁴C]-oleato), vesículas aceptoras (240 nmoles de fosfatidilcolina) y 5 mg de BSA en un volumen total de 675 µl en un tubo de microcentrífuga de 1,5 ml. Los compuestos de ensayo se añadieron disueltos en DMSO (concentración final al 0,13 %). Después de 5 minutos de preincubación a 37 °C, la reacción se inició mediante la adición de MTP en 100 µl de tampón de diálisis. La reacción se detuvo mediante la adición de 400 µl de DEAE-52 celulosa equilibrada previamente en Tris-HCl 15 mM pH 7,5, EDTA 1 mM, NaN₃ 0,02 % (1: 1, vol/vol). La mezcla se agitó durante 4 min y se centrifugó durante 2 min a velocidad máxima en una centrífuga Eppendorf (4 °C) hasta que sedimentaron las vesículas donadoras unidas a DEAE-52. Se contó una alícuota del sobrenadante que contenía los liposomas aceptores y se usaron las cuentas de [¹⁴C] para calcular el porcentaje de transferencia de triglicéridos de las vesículas donadoras a las aceptoras. El porcentaje de transferencia de triglicéridos de las vesículas donadoras a las aceptoras medido daba lugar a un valor “%C” (% del control) del 100 % cuando el compuesto de ensayo no inhibía la actividad de MTP y un valor de %C inferior cuando el compuesto de ensayo no inhibía la actividad de MTP.
- Los valores de IC₅₀ resultantes se enumeran en la Tabla C.2. Cuando la IC₅₀ calculada estaba por debajo de 7, no

se disponía de suficientes datos en las concentraciones probadas para calcular un valor de IC₅₀.

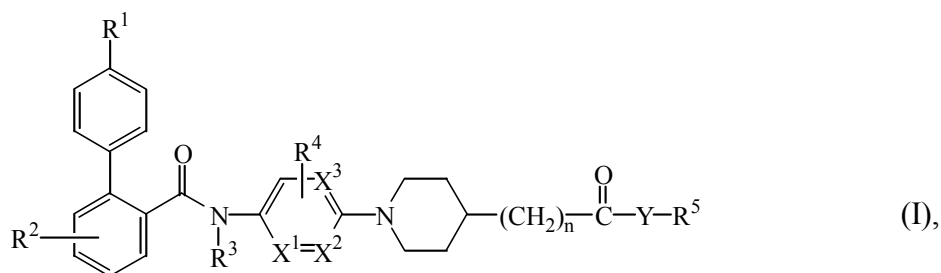
Tabla C.2 : valores pIC₅₀ (= valor -log IC₅₀)

Co. N°.	pIC ₅₀
1	<7
2	<6
3	8,107
4	7,384
5	8,687
6	8,031
7	7,593
8	7,696
9	<7
10	<7
11	<7
12	<7
13	<7
14	<7
15	<7
16	<7
17	8,252
18	8,466
19	<7
20	8,196
21	8,473
22	8,049
23	8,146

Co. N°.	pIC ₅₀
24	7,115
26	8,075
27	<7
28	<7
29	<7
30	7,657
31	7,091
32	7,501
33	7,158
34	7,916
35	<7
36	7,404
37	8,3
42	7,827
43	7,982
44	8,77
49	8,041
50	7,981
51	8,219
52	8,523
53	7,804
54	8,507
55	8,791

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



los *N*-óxidos, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas de la misma, donde

10 R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , halo o polihaloalquilo C_{1-4} ;

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , halo o polihaloalquilo C_{1-4} ;

R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

15 R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halo;

n es el número entero 1;

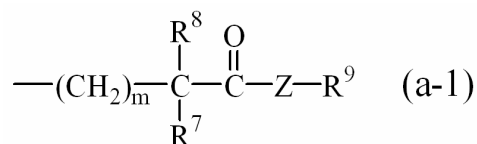
20 X^1 es carbono y X^2 es carbono; o X^1 es nitrógeno y X^2 es carbono;

X^1 es carbono y X^2 es nitrógeno;

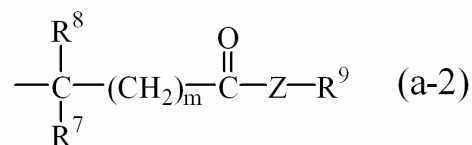
X^3 es carbono o nitrógeno;

25 Y representa O, o NR^6 donde R^6 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^5 representa un radical de fórmula



ó



donde:

m es un número entero entre 0, 1 o 2;

40 Z es O o NH;

R^7 es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo, amino, mono o di(alquilo C_{1-4})amino, alquilo oxycarbonilo C_{1-4} , aminocarbonilo, arilo o heteroarilo; alquilo C_{1-4} -O-alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} -S-alquilo C_{1-4} o arilo;

45 R^8 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R⁹ es alquilo C₁₋₄;

o cuando Y representa NR⁶, los radicales R⁵ y R⁶ pueden tomarse conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos para formar pirrolidinilo sustituido con alquiloxicarbonilo C₁₋₄ y, opcionalmente, además sustituido con hidroxilo; o piperidinilo sustituido con alquiloxicarbonilo C₁₋₄;

arilo es fenilo; fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, halo, hidroxilo, nitro, ciano, alquiloxicarbonilo C₁₋₄, trifluorometilo o trifluorometoxi o benzo[1,3]dioxolilo; y

heteroarilo es imidazolilo, tiazolilo, indolilo o piridinilo.

2. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 donde X¹, X² y X³ son carbono.

3. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 1 donde R¹ es trifluorometilo; R² es hidrógeno; R³ es hidrógeno; R⁴ es hidrógeno; X¹, X² y X³ son carbono; n es el número entero 1; Y representa NR⁶ donde R⁶ es hidrógeno o metilo y R⁵ es un radical de fórmula (a-1) donde m es el número entero 0.

4. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 1 donde R¹ es trifluorometilo; R² es hidrógeno; R³ es hidrógeno; R⁴ es hidrógeno; X¹, X² y X³ son carbono; n es el número entero 1; Y representa NR⁶ donde R⁶ es hidrógeno o metilo y R⁵ es un radical de fórmula (a-1) donde m es el número entero 1.

5. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 1 donde R¹ es trifluorometilo; R² es hidrógeno; R³ es hidrógeno; R⁴ es hidrógeno; X¹, X² y X³ son carbono; n es el número entero 1; Y representa NR⁶ donde R⁶ es hidrógeno o metilo y R⁵ es un radical de fórmula (a-2) donde m es el número entero 1.

6. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 1 donde R¹ es trifluorometilo; R² es hidrógeno; R³ es hidrógeno; R⁴ es hidrógeno; X¹, X² y X³ son carbono; n es el número entero 1; Y representa NR⁶ y R⁵ y R⁶ se toman conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar pirrolidinilo sustituido con alquiloxicarbonilo C₁₋₄ y, opcionalmente, sustituido adicionalmente con hidroxilo, o piperidinilo sustituido con alquiloxicarbonilo C₁₋₄.

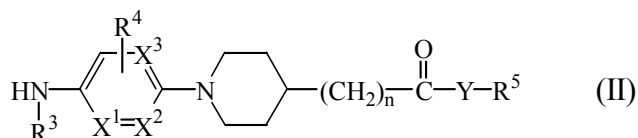
7. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

8. Un proceso para preparar una composición farmacéutica según se reivindica en la reivindicación 7 donde una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 se mezcla íntimamente con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

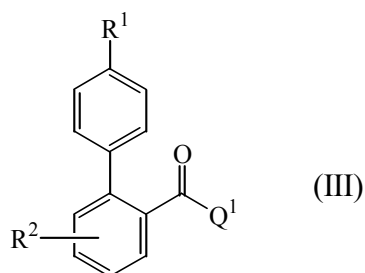
9. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso como medicamento.

10. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, donde:

a) un producto intermedio de fórmula (II), donde R³, R⁴, R⁵, Y, n, X¹, X² y X³ son como se define en la reivindicación 1,



se hace reaccionar con un ácido bifenilcarboxílico o haluro de fórmula (III), donde R¹ y R² son como se define en la fórmula (I) y Q¹ se selecciona entre hidroxilo y halo, en al menos un solvente inerte a la reacción y, opcionalmente, en presencia de una base adecuada



- b) o los compuestos de fórmula (I) se convierten unos en otros siguiendo reacciones de transformación conocidas en la técnica, o si se desea, un compuesto de fórmula (I) se convierte en una sal de adición de ácido, o por el contrario, una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula (I) se convierte en una forma base libre con álcali; y, si se desea, se preparan formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos.
- 5