(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 384 980**

(51) Int. CI.:

C07D 215/20	(2006.01)
A61K 31/47	(2006.01)
A61P 3/04	(2006.01)
A61P 3/06	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01)
A61P 25/28	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **05820528 .7**

(96) Fecha de presentación: **15.12.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1828137**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **05.09.2007**

(54) Título: **Derivados de tetrahidroquinolina sustituidos en 4 con cicloalquilo y su uso como medicamentos**

(30) Prioridad:
18.12.2004 DE 102004060997
18.12.2004 DE 102004061000

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.07.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.07.2012

(73) Titular/es:
BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
MÜLLERSTRASSE 178
13353 BERLIN, DE

(72) Inventor/es:
BISCHOFF, Hilmar;
GIELEN-HAERTWIG, Heike;
LI, Volkhart;
SCHMECK, Carsten;
THUTEWOHL, Michael;
VAKALOPOULOS, Alexandros;
WEBER, Olaf y
WUTTKE, Martina

(74) Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de tetrahidroquinolina sustituidos en 4 con cicloalquilo y su uso como medicamentos

La presente solicitud se refiere a un nuevo derivado de tetrahidroquinolina, a un procedimiento para su preparación, a su uso solo o en combinaciones para el tratamiento y/o prevención de enfermedades así como a su uso para la preparación de medicamentos, de forma particular como inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) para el tratamiento y/o prevención de enfermedades cardiovasculares, de forma particular de hipoliproteinemias, dislipidemias, hipertrigliceridemias, hiperlipidemias, hipercolesterolemias y arterioesclerosis.

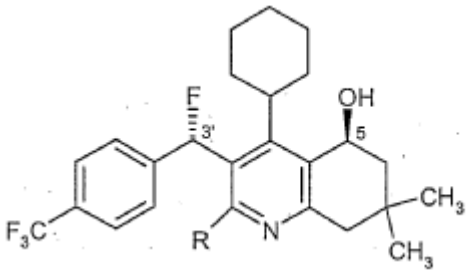
Las enfermedades cardiacas coronarias producidas por arterioesclerosis pertenecen a las causas de muerte principales en la sociedad moderna. En múltiples estudios se pudo demostrar que niveles bajos en plasma de colesterol HDL representan un factor de riesgo importante para el desarrollo de arterioesclerosis [Barter y Rye, *Atherosclerosis* 121, 1-12 (1996)]. El HDL (lipoproteína de alta densidad) representa además del LDL (lipoproteína de baja densidad) y el VLDL (lipoproteína de muy baja densidad) una clase de lipoproteínas cuya función más importante es el transporte en la sangre de lípidos como, por ejemplo, colesterol, ésteres de colesterol, triglicéridos, ácidos grasos o fosfolípidos. Niveles elevados de colesterol LDL (> 160 mg/dl) así como niveles bajos de colesterol HDL (< 40 mg/dl) contribuyen esencialmente al desarrollo de arterioesclerosis [ATP III Guidelines, Report of the NCEP Expert Panel]. Además de enfermedades cardiacas coronarias son también favorecidas en cuanto a su generación enfermedades vasculares periféricas así como apoplejía con relaciones HDL/LDL desfavorables. En consecuencia los nuevos procedimientos para el aumento de colesterol HDL en plasma representan una ampliación terapéuticamente relevante en la prevención y tratamiento de arterioesclerosis y de las enfermedades relacionadas con esta.

La proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) media el intercambio de ésteres de colesterol y triglicéridos entre las distintas lipoproteínas en la sangre [Tall, *J. Lipid Res.* 34, 1255-74 (1993)]. A este respecto es de especial relevancia la transferencia de ésteres de colesterol del HDL al LDL, que conduce a una reducción del nivel en plasma de colesterol HDL. La inhibición de CEPT debería provocar en consecuencia un aumento del nivel en plasma de colesterol HDL y una reducción del nivel en plasma de colesterol LDL y con ello conducir a una influencia de utilidad terapéutica del perfil de lípidos en el plasma [McCarthy, *Medicinal Res. Rev.* 13, 139-59 (1993); Sitori, *Pharmac. Ther.* 67, 443-47 (1995); Swenson, *J. Biol. Chem.* 264, 14318 (1989)].

Las tetrahidroquinolinas con actividad farmacológica son conocidas de los documentos EP-A-818448, WO 99/14215, WO 99/15504 así como WO 03/028727. Tetrahidronaftalenos sustituidos con actividad farmacológica son conocidos del documento WO 99/14174.

Es objetivo de la presente invención la preparación de nuevas sustancias para combatir enfermedades, de forma particular enfermedades cardiovaculares, que presenten un perfil terapéutico mejorado.

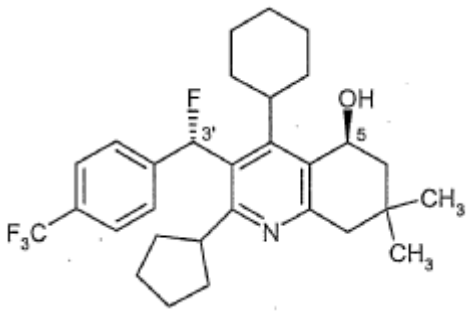
Son objeto de la presente invención los compuestos de fórmula estructural (I)



(I)

en la que R representa ciclopentilo o iso-propilo, así como sus dales, solvatos y solvantos de la sales.

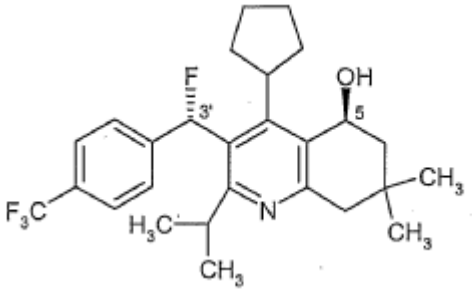
Es objeto de la presente invención de forma particular el compuesto con el nombre sistemático (5S)-4-ciclohexil-2-ciclopentil-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol y de fórmula estructural (Ia)



(Ia)

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Es objeto de la presente invención de forma particular también el compuesto con el nombre sistemático (5(S)-4-ciclopentil-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-isopropil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol y de fórmula estructural (Ib)



(Ib)

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos de fórmulas (I), (Ia) y (Ib) se designan a continuación en singular como “compuesto de acuerdo con la invención”, haciendo referencia la descripción a ambos compuestos.

El compuesto de acuerdo con la invención puede presentarse también en otras formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). La presente invención comprende todos los enantiómeros, diastereómeros y sus respectivas mezclas. De tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros se pueden aislar los componentes estereoisoméricos individuales de forma conocida. Se prefiere la configuración S repetida en C-5 y en C-3’ en la formula (I).

Como sales, se prefieren en el marco de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención. Están comprendidas también sales que no son adecuadas por sí mismas para aplicaciones farmacéuticas, pero que pueden usarse, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de compuestos de acuerdo con la invención.

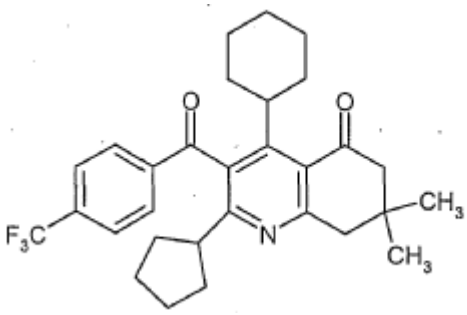
Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden también sales de bases habituales como, por ejemplo y preferiblemente, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y potasio), sales alcalinotérreas (por ejemplo, sales de calcio y magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoniaco o aminas orgánicas de 1 a 16 átomos de C como, por ejemplo y preferiblemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

Como solvatos se designan en el marco de la invención aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que forman un complejo en estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de solvatos en los que la coordinación se realiza con agua. Como solvatos, se prefieren en el campo de la presente invención los hidratos.

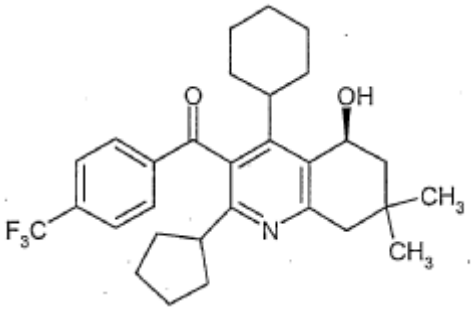
Alquilo (C_1-C_4) representa en el marco de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferiblemente son de citar: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula (Ia), caracterizado porque el compuesto de fórmula (IIa)



(IIa)

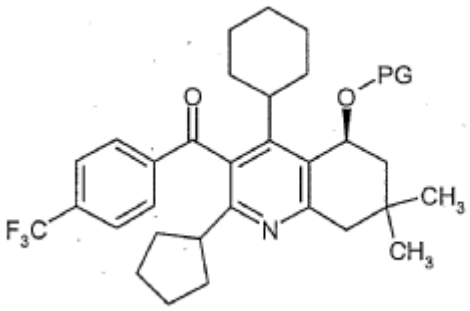
se transforma en primer lugar mediante una reducción asimétrica en el compuesto de fórmula (IIIa)



(IIIa)

luego este

[A] se hace reaccionar mediante incorporación de un grupo protector de hidroxi dando un compuesto de fórmula (IVa)



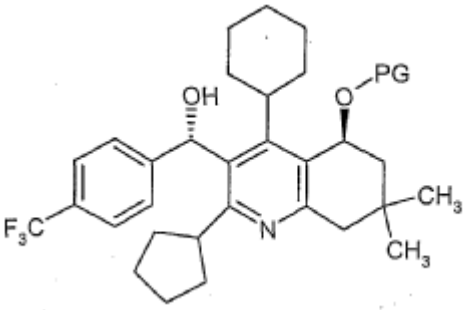
(IVa),

en la que

PG representa un grupo protector de hidroxi, preferiblemente un resto de fórmula -$SiR^1R^2R^3$, en la que

R^1, R^2 y R^3 son iguales o distintos y significan alquilo (C_1-C_4),

y a continuación se transforma mediante una reducción diastereoselectiva en un compuesto de fórmula (Va)

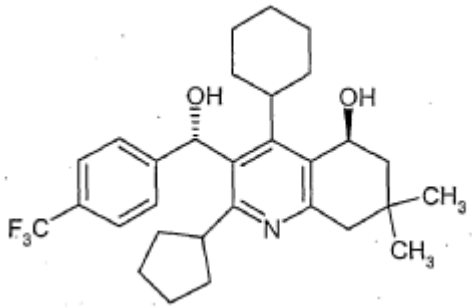


(Va),

en la que PG tiene el significado dado anteriormente,

o en secuencia inversa a la secuencia de reacción

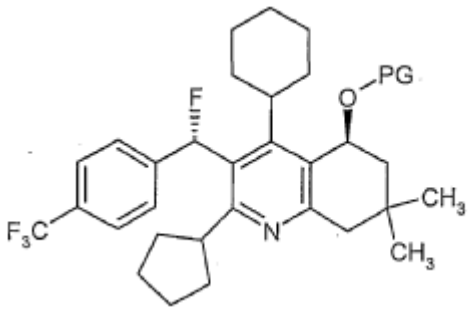
[B] se reduce en primer lugar diastereoselectivamente dando el compuesto de fórmula (VIa)



(VIa)

y este se transforma luego mediante incorporación regioselectiva del grupo protector de hidroxi PG en un compuesto de fórmula (V),

a continuación el compuesto de fórmula (Va) se hace reaccionar con ayuda de un agente de fluoración dando un compuesto de fórmula (VIIa)



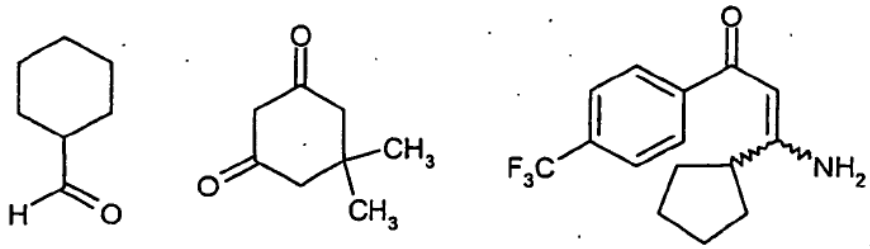
(VIIa),

en la que PG tiene el significado dado anteriormente,

y luego se escinde de nuevo el grupo protector de hidroxi PG según procedimientos habituales con obtención del compuesto de fórmula (Ia)

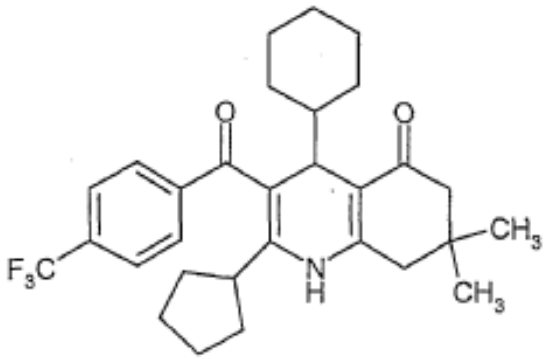
y el compuesto de fórmula (Ia) se hace reaccionar dado el caso con (i) los disolventes correspondientes y/o (ii) bases o ácidos dando sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

El compuesto de fórmula (IIa) se puede preparar haciendo reaccionar los compuestos de fórmulas (VIII), (IX) y (Xa)



(VIII) (IX) (X)

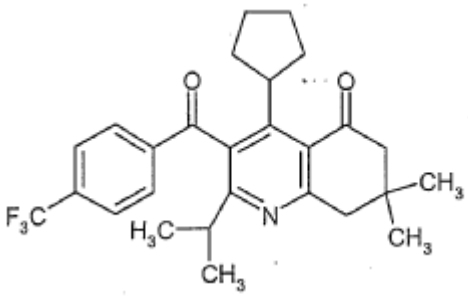
entre sí en una reacción de 3 componentes en presencia de un ácido protónico o de Lewis dando el compuesto de fórmula (XIa)



(XIa)

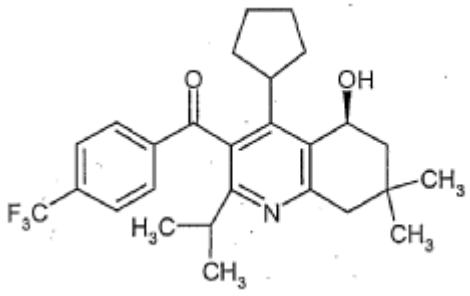
y este se oxida luego dando el compuesto de fórmula (IIa).

Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (Ib) de acuerdo con la invención, caracterizado porque el compuesto de fórmula (IIb)



(IIb)

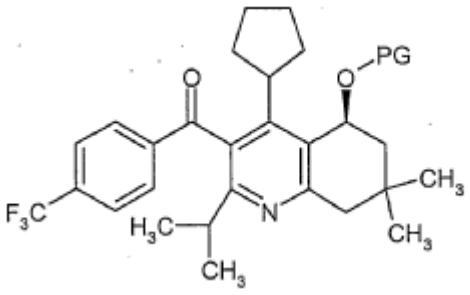
se transforma en primer lugar mediante una reducción asimétrica en el compuesto de fórmula (IIIb)



(IIIb)

este luego

[A] se hace reaccionar mediante incorporación de un grupo protector de hidroxi dando un compuesto de fórmula (IVb)



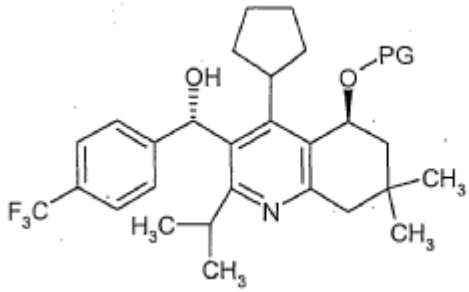
(IVb),

en la que

PG representa un grupo protector de hidroxi, preferiblemente un resto de fórmula -$SiR^1R^2R^3$, en la que

R^1, R^2 y R^3 son iguales o distintos y significan alquilo (C_1-C_4),

y a continuación se transforma mediante una reducción diastereoselectiva en un compuesto de fórmula (Vb)

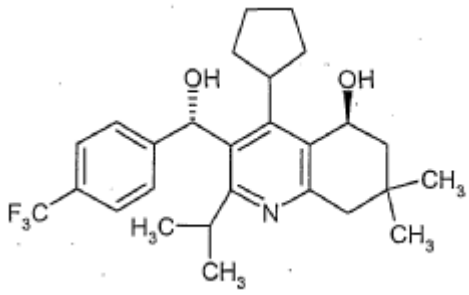


(Vb),

en la que PG tiene el significado dado anteriormente,

o en secuencia inversa a la secuencia de reacción

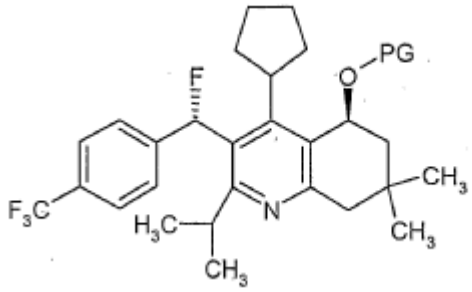
[B] se reduce en primer lugar diastereoselectivamente dando el compuesto de fórmula (VIb)



(VIb)

y este se transforma entonces mediante incorporación regioselectiva del grupo protector de hidroxi PG en un compuesto de fórmula (Vb),

a continuación se hace reaccionar el compuesto de fórmula (Vb) con ayuda de un agente de fluoración dando un compuesto de fómula (VIIb)



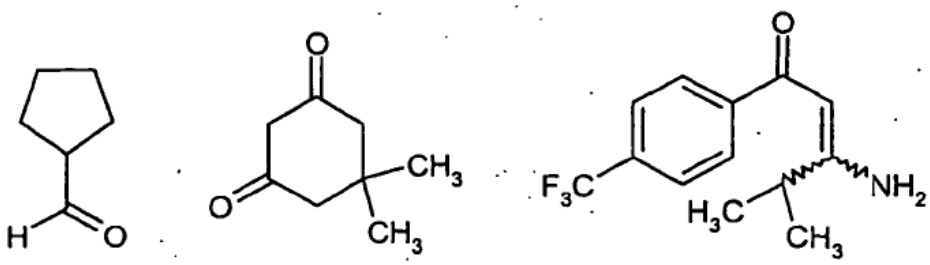
(VIIb),

en la que PG tiene el significado dado anteriormente,

y luego el grupo protector de hidroxi PG se escinde de nuevo según procedimientos habituales con obtención del compuesto de fórmula (Ib)

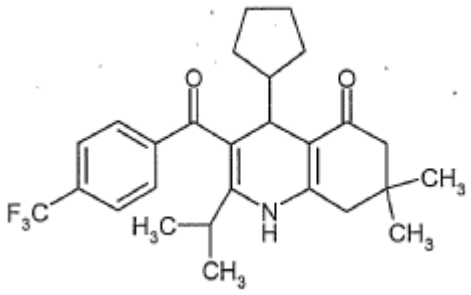
y el compuesto de fórmula (Ib) se hace reaccionar dado el caso con (i) los disolventes correspondientes y/o (ii) bases o ácidos dando sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

El compuesto de fórmula (IIb) se puede preparar haciendo reaccionar los compuestos de fórmulas (VIII), (IX) y (Xb)



(VIII) (IX) (X)

entre sí en una reacción de 3 componentes en presencia de un ácido protónico o de Lewis dando el compuesto de fórmula (XIb)



(XIb)

y este se oxida luego dando el compuesto de fórmula (IIb).

Los compuestos de fórmulas (VIII), (IX) y (Xa) y (Xb) se pueden obtener comercialmente, son conocidos de la bibliografía o se pueden preparar de forma análoga a los procedimientos conocidos de la bibliografía (véanse también los documentos WO 99/14215 y WO 03/028727).

Como disolventes inertes para las etapas de procedimiento individuales son adecuados, por ejemplo, éteres como dietiléter, diisopropiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilen-glicoldimetiléter, hidrocarburos como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, o hidrocarburos halogenados como diclorometano, triclorometano, tetracloro-metano, 1,2-dicloretano, tricloroetileno o clorobenceno. Es igualmente posible usar mezclas de los disolventes citados.

Las reducciones en las etapas de procedimiento (II) → (III), (IV) → (V) y (III) → (VI) se llevan a cabo por lo general con agentes reductores que son adecuados para la reacción de cetonas para dar compuestos hidroxi. A estos pertenecen particularmente complejos de hidruros de aluminio o de boro como por ejemplo, borohidruro de litio, sodio, potasio, cinc, hidruro de litio y aluminio, hidruro de de diisobutilaluminio (DIBAH), dihidruro de sodio y bis-(2-metoxietoxi)-aluminio, borohidruros de litio y trialquilo o hidruros de litio y trialcoxialuminio, o complejos de borano como, por ejemplo, complejo de borano-tetrahidrofurano, complejo de borano-dimetilsulfuro o complejo de borano-N,N-dietilanilina.

La reducción asimétrica en la etapa de procedimiento (II) → (III) se realiza en presencia de cantidades catalíticas (de 0,01 a 0,3 equivalentes mol) de (1R,2S)-1-aminoindan-2-ol enantioméricamente puro como inductor quiral. Como agente reductor se usa preferiblemente complejo de borano y N,N-dietilanilina. La reacción se lleva a cabo por lo general en uno de los éteres anteriormente indicados o en tolueno, preferiblemente en tetrahidrofurano, en un intervalo de temperatura de -80º C a +50º C, preferiblemente de 0º C a +30º C.

En las reducciones (IV) → (V) y (III) → (VI) se usa preferiblemente hidruro de litio y aluminio o DIBAH como agente reductor. Las reacciones se llevan a cabo por lo general en uno de los éteres anteriormente indicados o en tolueno, preferiblemente en tetrahidrofurano o tolueno, en un intervalo de temperatura de -80º C a +50º C, preferiblemente de 0º C a +30º C en el caso de hidruro de litio y alumino y de -80º C a +30º C en el caso de DIBAH.

Como grupo protector de hidroxi en las etapas de procedimiento (III) → (IV) o (VI) → (V) se prefiere un grupo sililo como, por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo o terc-butil-dimetilsililo. Se prefiere especialmente, por ejemplo, terc-butildimetilsililo. La incorporación del grupo sililo se realiza por lo general en uno de los hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, éteres anteriormente citados o en dimetilformamida como disolvente en presencia de una base como, por ejemplo, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, 2,6-lutidina o 4-N,N-Di-metilaminopiridina (DMAP).

En la etapa de procedimiento (III) → (IV) se prefiere usar trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo como reactivo de sililación en combinación con 2,6-lutidina como base. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en diclorometano o tolueno en un intervalo de temperatura de -40º C a +40º C, preferiblemente de -20º C a +30º C.

En la etapa de procedimiento (VI) → (V) se usa preferiblemente cloruro de terc-butildimetilsililo como reactivo de sililación en combinación con trietilamina y DMAP como bases. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en dimetilformamida en un intervalo de temperatura de 0º C a +100º C, preferiblemente de +20º C a +80º C.

La fluoración en la etapa de procedimiento (VI) → (VII) se lleva a cabo por lo general en uno de los hidrocarburos o hidrocarburos halogenados anteriormente citados o en acetonitrilo, preferiblemente en tolueno o diclorometano, con trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) o trifluoruro de morfolino-azufre como reactivo de fluoración. La reacción se realiza por lo general en un intervalo de temperatura de -80º C a +40º C, preferiblemente de -60º C a +20º C.

La escisión de un grupo protector sililo en la etapa de procedimiento (VII) → (I) se lleva a cabo por lo general con ayuda de ácidos como, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, o con ayuda de fluoruros como, por ejemplo, fluoruro de hidrógeno o fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF). Como disolventes inertes son adecuados los éteres anteriormente citados, alcoholes como metanol o etanol, o mezclas de los disolventes citados. Se prefiere una escisión con TBAF en tetrahidrofurano como disolvente. La reacción se realiza por lo general en un intervalo de temperatura de -20º C a +60º C, preferiblemente de 0º C a +30º C.

La reacción de condensación (VIII) + (IX) + (X) → (XI) se lleva a cabo por lo general en uno de los éteres anteriormente citados, en alcoholes como metanol, etanol, n-propanol o isopropanol, en acetonitrilo o en mezclas de los disolventes citados. Se prefiere usar diisopropil-éter.

Como ácidos protónicos son adecuados para esta etapa de procedimiento por lo general ácidos orgánicos como, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico o ácido para-toluenosulfónico, o ácidos inorgánicos como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. Igualmente son adecuados ácidos de Lewis como, por ejemplo, cloruro de aluminio o cloruro de cinc. Se prefiere ácido trifluoroacético.

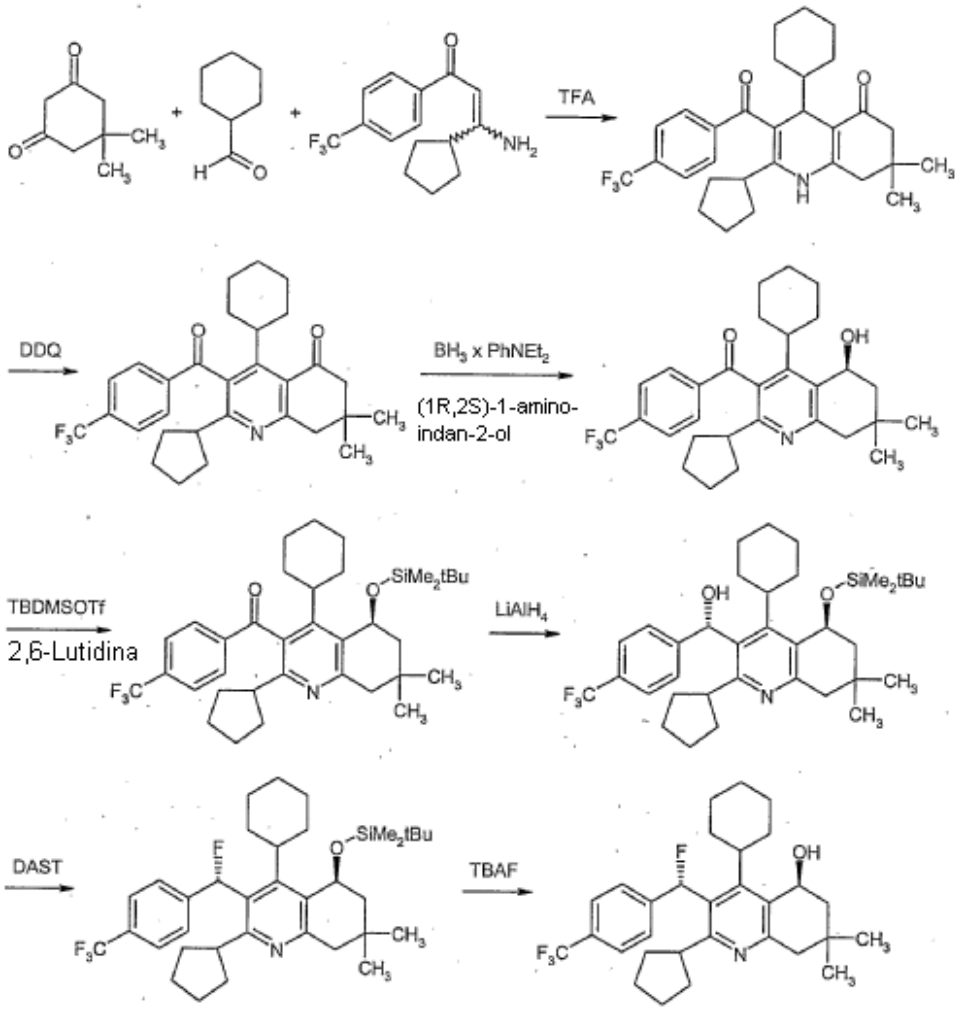
La reacción se realiza por lo general en un intervalo de temperatura de 0º C a +120º C, preferiblemente de +20º C a +80º C.

La oxidación (deshidrogenación) en la etapa de procedimiento (XI) → (II) se lleva a cabo por lo general en un hidrocarburo halogenado anteriormente citado o dado el caso en alcoholes como metanol o etanol, en acetonitrilo o en agua. Como agentes oxidantes son adecuados, por ejemplo, ácido nítrico, nitrato de cerio (IV) amónico, 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), clorocromato de piridinio (PCC), tetróxido de osmio, dióxido de manganeso o una deshidrogenación catalítica mediante dióxido de platino o paladio sobre carbón activo. Se prefiere una oxidación con DDQ en diclorometano como disolvente. La oxidación se realiza por lo general en un intervalo de temperatura de -50º C a +100º C, preferiblemente de 0º C a +40º C.

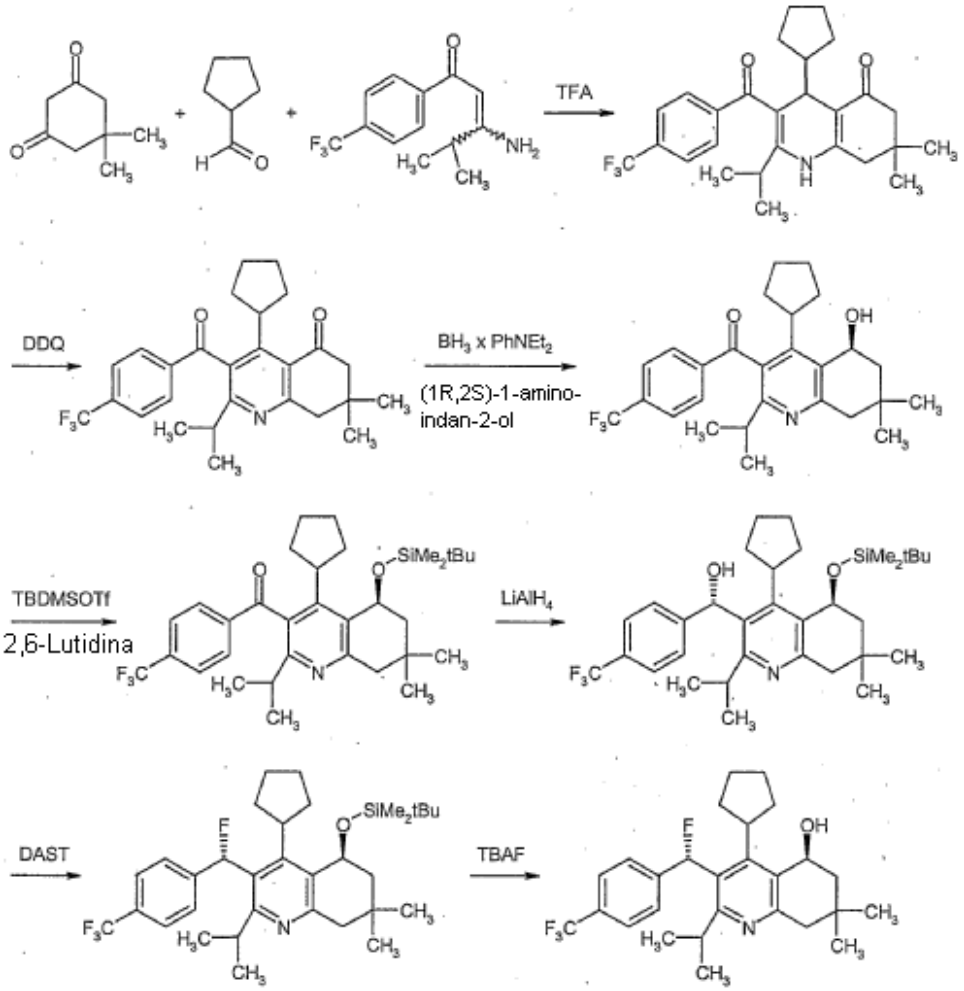
Las etapas de procedimiento individuales se pueden llevar a cabo a presión normal, elevada o a presión reducida (por ejemplo, de 50 kPa a 500 kPa, 0,5 bar a 5 bar). En general se trabaja a presión normal.

La preparación del compuesto de acuerdo con la invención se puede aclarar mediante el siguiente esquema de síntesis:

Esquema


TFA
DDQ
BH3 x PhNEt2
(1R,2S)-1-amino-indan-2-ol
TBDMSOTf
2,6-Lutidina
LiAlH4
DAST
TBAF

Esquema



[Abreviaturas: tBu = terc-butilo; DAST = trifluoruro de dimetilaminoazufre; DDQ = 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona; Et = etilo; Me = metilo; Ph = fenilo; TBAF = fluoruro de tetra-butilamonio; TBDMSOTf = trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo; TFA = ácido trifluoroacético].

El compuesto de acuerdo con la invención muestra un espectro de actividad farmacológica valioso no predecible. Es adecuado por tanto para el uso como principio activo de medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades en humanos y aniimales.

El compuesto de acuerdo con la invención abre una alternativa de tratamiento adicional y representa un avance de la farmacia. En comparación con los preparados conocidos y usados hasta ahora el compuesto de acuerdo con la invención muestra un mejor espectro de actividad.

Este se caracteriza preferiblemente por gran especificidad, buena compatibilidad y reducidos efectos secundarios así como una menor toxicidad de forma particular en el ámbito cardiovascular y en el ámbito hepático.

Una ventaja del compuesto de acuerdo con la invención es su gran actividad en plasma humano. Una ventaja más del compuesto de acuerdo con la invención es un menor potencial de interacción con enzimas metabolizantes, de forma particular con la citocromo enzimas P450 y de forma especial con la citocromo enzima P450 3A4. El compuesto de acuerdo con la invención muestra adicionalmente un comportamiento de deposición reducido en el tejido graso.

El compuesto de acuerdo con la invención de fórmula (I) posee propiedades farmacológicas valiosas y se puede usar para la prevención y tratamiento de enfermedades. De forma particular el compuesto de acuerdo con la invención es un inhibidor altamente efectivo de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) y estimula el transporte inverso de colesterol de reserva. Este provoca un aumento del nivel de colesterol HDL en sangre. El compuesto de acuerdo con la invención es de utilidad especialmente para el tratamiento y para la prevención primaria o secundaria de

enfermedades cardiacas coronarias, por ejemplo, de infarto de miocardio. El compuesto de acuerdo con la invención se puede usar además para el tratamiento y prevención de arterioesclerosis, restenosis, apoplejías así como de la enfermedad de Alzheimer. Adicionalmente se puede usar el compuesto de acuerdo con la invención también para el tratamiento y prevención de hipolipoproteinemias, dislipidemias, hipertrigliceridemias, hiperlipidemias, hipercolesterolemias, adiposis (adipositas), obesidad (obesitas), pancreatitis, diabetes dependiente de la insulina y no dependiente de la insulina, consecuencias tardías de la diabetes como, por ejemplo, retinopatía, nefropatía y neuropatía, de hiperlipidemias combinadas así como del síndrome metabólico.

El efecto farmacológico de los compuestos de acuerdo con la invención se puede determinar mediante el ensayo de inhibición de CEPT indicado más adelante.

Otro objeto de la presente invención es el uso del compuesto de acuerdo con la invención para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, especialmente de las enfermedades citadas previamente.

Otro objeto de la presente invención es el uso del compuesto de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, especialmente de las enfermedades citadas previamente.

Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos el compuesto de acuerdo con la invención así como uno o más principios activos adicionales, para el tratamiento y/o prevención de enfermedades. Como principios activos de combinación adecuados son de mencionar por ejemplo y preferiblemente:

- antidiabéticos,
- sustancias de acción antitrombótica,
- sustancias que reducen la presión sanguínea,
- sustancias que modifican el metabolismo de las grasas,
- sustancias de acción anti-inflamatoria,
- sustancias que estabilizan la placa arteriosclerótica.

El compuesto de acuerdo con la invención de fórmula (I) se puede combinar preferiblemente con uno o varios

- antidiabéticos que se citan en el vademécum alemán Lista Roja 2002/II, capítulo 12,
- agentes que actúan anti-trombóticamente, por ejemplo y preferiblemente del grupo de los inhibidores de agregación de los trombocitos o de anticoagulantes,
- principios activos que reducen la presión sanguínea, por ejemplo y preferiblemente del grupo de antagonistas de calcio, antagonistas de la angiotensina AII, inhibidores ACE, bloqueadores beta, inhibidores de fosfodiesterasa, estimuladores de la guanilatociclasa soluble, reforzadores del nivel de GMPc así como de diuréticos, y/o
- principios activos que modifican el metabolismo de las grasas, por ejemplo y preferiblemente del grupo de agonistas del receptor del tiroides, de inhibidores de la síntesis de colesterol como inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la síntesis de escualeno, inhibidores de la escualenoperoxidasa, o inhibidores de la oxidoescualenociclasa, de inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR, fibratos, inhibidores de lipasa, inhibidores de absorción de colesterol, inhibidores de reabsorción del ácido biliar, adsorbedores del ácido biliar polimérico, antagonistas de lipoproteína (a).

Por antidiabéticos se entiende por ejemplo y preferiblemente insulina y derivados de insulina así como principios activos hipoglucémicos efectivos por vía oral.

Insulina y derivados de insulina comprende en esta invención tanto insulinas de orígen animal, humano o biotecnológico como también mezclas de estas.

Los principios activos hipoglucémicos efectivos por vía oral comprenden por ejemplo y preferiblemente sulfonilureas, biguadinas, derivados de meglitinida, oxadiazolidinonas, tiazolidindionas, inhibidores de glucosidasa, antagonistas de glucagón, agonistas de GLP-1, sensibilizantes de la insulina, inhibidores de enzimas del hígado, que se distribuyen en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glucogenólisis, moduladores de captación de la glucosa así como abridores de los canales de potasio como, por ejemplo, aquellos que se dan a conocer en los documentos WO 97/26265 y WO 99/03861.

En una forma de realización preferida de la invención se administra el compuesto de fórmula (I) en combinación con insulina.

En una forma de realización preferida de la invención se administra el compuesto de fórmula (I) en combinación con una sulfonilurea como, por ejemplo y preferiblemente, tolbutamida, glibenclamida, glimepirida, glipicida o glicazida.

En una forma de realización preferida de la invención se administra el compuesto de fórmula (I) en combinación con una biguanida como, por ejemplo y preferiblemente, metformina.

En una forma de realización preferida de la invención se administra el compuesto de fórmula (I) en combinación con un derivado de meglitinida como, por ejemplo y preferiblemente, repaglinida o nateglinida.

En una forma de realización preferida de la invención se administra el compuesto de fórmula (I) en combinación con un agonista de PPAR-gamma, por ejemplo de la clase de las tiazolidindionas como, por ejemplo y preferiblemente, pioglitazona o rosiglitazona.

En una forma de realización preferida de la invención se administra el compuesto de fórmula (I) en combinación con un agonista de PPARalfa/gamma mixto como, por ejemplo y preferiblemente, GI-262570 (farglitazar), GW 2331, GW 409544, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, MK-0767 (KRP-297) o AZ-242.

Por agentes de efecto antitrombótico se entiende preferiblemente compuestos del grupo de los inhibidores de agregación de los trombocitos como, por ejemplo y preferiblemente, aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol, o de los anticoagulantes.

En una forma de realización preferida de la invención se administra el compuesto de fórmula (I) en combinación con un inhibidor de la trombina como, por ejemplo y preferiblemente, ximelagatrán, melagatrán, dabigatrán, tanogitrán, bivalirudina o clexano.

En una forma de realización preferida de la invención se administra el compuesto de fórmula (I) en combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa como, por ejemplo y preferiblemente, tirofibán o abciximab.

En una forma de realización preferida de la invención se administra el compuesto de fórmula (I) en combinación con un inhibidor del factor Xa como, por ejemplo y preferiblemente, DX 9065a, DPC 906, JTV 906, JTV 803 o BAY 59-7939..

En una forma de realización preferida de la invención se administra el compuesto de fórmula (I) en combinación con heparina o un derivado de heparina de bajo peso molecular (BPM).

En una forma de realización preferida de la invención se administra el compuesto de fórmula (I) en combinación con un antagonista de la vitamina K como, por ejemplo y preferiblemente, cumarina.

Por agentes de reducción de la presión sanguínea se entiende por ejemplo y preferiblemente compuestos del grupo de los antagonistas del calcio, como por ejemplo y preferiblemente, los compuestos nifedipino, amlodipino, nitrendipino, nisoldipino, verapamilo o diltiazem, de antagonistas de la angiotensina AII, inhibidores de ACE, bloqueadores beta así como de los diuréticos.

En una forma de realización preferida de la invención se administra el compuesto de fórmula (I) en combinación con un antagonista de los receptores alfa 1.

En una forma de realización preferida de la invención se administra el compuesto de fórmula (I) en combinación con reserpina, minoxidilo, diazoxida, dihidralazina, hidralazina o sustancias que liberan óxido de nitrógeno como, por ejemplo y preferiblemente, nitrato de glicerina o nitroprusiato sódico.

En una forma de realización preferida de la invención se administra el compuesto de fórmula (I) en combinación con un antagonista de la angiotensina II como, por ejemplo y preferiblemente, losartán, valsartán, candesartán, telmisartán, embusartán, irbesartán, olmesartán, tasosartán o saprisartán.

En una forma de realización preferida de la invención se administra el compuesto de fórmula (I) en combinación con un inhibidor de ACE como, por ejemplo y preferiblemente, enalapril, captopril, ramipril, delapril, fosinoprilo, quinopril, perindopril o trandolapril.

En una forma de realización preferida de la invención se administra el compuesto de fórmula (I) en combinación con un bloqueador beta como, por ejemplo y preferiblemente, propranolol o atenolol.

En una forma de realización preferida de la invención se administra el compuesto de fórmula (I) en combinación con un diurético como, por ejemplo y preferiblemente, furosemida.

Por agentes que modifican el metabolismo de las grasas se entiende, por ejemplo y preferiblemente, compuestos del grupo de los agonistas del receptor de tiroides, de los inhibidores de la síntesis del colesterol como inhibidores de HMG-CoA-reductasa o inhibidores de la síntesis de escualeno, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR, fibratos, inhibidores de absorción del colesterol, inhibidores de reabsorción del ácido biliar, inhibidores de lipasa, adsorbedores de ácidos biliares poliméricos así como de antagonistas de la lipoproteína (a).

En una forma de realización preferida de la invención se administra el compuesto de fórmula (I) en combinación con un agonista del receptor de tiroides como, por ejemplo y preferiblemente, D-tiroxina, 3,5,3'-triyodotironina (T3), CGS 23425 o axitirom (CGS 26214).

En una forma de realización preferida de la invención se administra el compuesto de fórmula (I) en combinación con un inhibidor de la síntesis del escualeno como, por ejemplo y preferiblemente, BMS-188494 o TAK 475.

En una forma de realización preferida de la invención se administra el compuesto de fórmula (I) en combinación con un inhibidor de ACAT como, por ejemplo y preferiblemente, avasimibe, eflucimibe o CS-505.

En una forma de realización preferida de la invención se administra el compuesto de fórmula (I) en combinación con un inhibidor de absorción del colesterol como, por ejemplo y preferiblemente, ezetimibe, tiquesida o pamaquesida.

En una forma de realización preferida de la invención se administra el compuesto de fórmula (I) en combinación con un inhibidor de reabsorción de ácido biliar como, por ejemplo y preferiblemente, barixibat, AZD 7508, SC 435, SC 635, S-8921, 264W94 o HM 1453.

En una forma de realización preferida de la invención se administra el compuesto de fórmula (I) en combinación con un inhibidor de MTP como, por ejemplo y preferiblemente, implitapida, BMS-201038 o R-103757.

En una forma de realización preferida de la invención se administra el compuesto de fórmula (I) en combinación con un agonista de PPAR-alfa como, por ejemplo, los fibratos fenofibrato, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato o gemfibrozilo o como, por ejemplo y preferiblemente, GW 9578, GW 7647, LY-518674 o NS-220.

En una forma de realización preferida de la invención se administra el compuesto de fórmula (I) en combinación con un agonista de PPARdelta como, por ejemplo y preferiblemente, GW 501516.

En una forma de realización preferida de la invención se administra el compuesto de fórmula (I) en combinación con un agonista de PPARalfa/gamma mixto como, por ejemplo y preferiblemente, GI-262570 (farglitazar), GW 2331, GW 409544, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, MK-0767 (KRP-297) o AZ-242.

En una forma de realización preferida de la invención se administra el compuesto de fórmula (I) en combinación con un agonista de PPARalfa/gamma/delta mixto como, por ejemplo y preferiblemente, MCC-555.

En una forma de realización preferida de la invención se administra el compuesto de fórmula (I) en combinación con un inhibidor de lipasa del grupo de los inhibidores de la lipasa del endotelio, de los inhibidores de la lipasa pancreática, de los inhibidores de la lipasa gástrica, de los inhibidores de la lipasa sensible a hormonas o de los inhibidores de la lipasa hepática.

En una forma de realización especialmente preferida de la invención se administra el compuesto de fórmula (I) en combinación con un inhibidor de lipasa pancreática, preferiblemente de la clase de las lipstatinas como, por ejemplo, orlistato.

En una forma de realización preferida de la invención se administra el compuesto de fórmula (I) en combinación con un adsorbedor de ácidos biliares poliméricos como, por ejemplo y preferiblemente, colestiramina, colestipol, colesolvam, CholestaGel o colestimida.

En una forma de realización preferida de la invención se administra el compuesto de fórmula (I) en combinación con un antagonista de la lipoproteína (a) como, por ejemplo y preferiblemente, gemcabeno cálcico (CI-1027) o ácido nicotínico.

En una forma de realización preferida de la invención se administra el compuesto de fórmula (I) en combinación con un antagonista del receptor de la niacina como, por ejemplo y preferiblemente, niaspán, acipimox o niceritrol.

En una forma de realización preferida de la invención se administra el compuesto de fórmula (I) en combinación con un antioxidante como, por ejemplo y preferiblemente, probucol, AGI 1067 o Bo 653.

En una forma de realización preferida de la invención se administra el compuesto de fórmula (I) en combinación con un inductor del receptor de LDL como, por ejemplo, lifibrol.

En una forma de realización preferida de la invención se administra el compuesto de fórmula (I) en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa de la clase de las estatinas como, por ejemplo y preferiblemente, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, cerivastatina o pitavastatina.

Un objeto más de la presente invención son combinaciones del compuesto de fórmula (I) con sustancias que provocan una reducción de la expresión génica de la HMG-CoA-reductasa. Tales sustancias pueden ser, por ejemplo, inhibidores de la transcripción de la HMG-Co-reductasa o de la traducción de la HMG-Co-reductasa. Se puede provocar una inhibición de la expresión génica de la HMG-Co-reductasa, por ejemplo, mediante inhibición de SIP proteasa (sitio 1) o mediante reducción del nivel de SREBP (proteína de unión al receptor de esterol).

Un objeto más de la presente invención son combinaciones del compuesto de fórmula (I) con sustancias que actúan estabilizando la placa anti-inflamatoria y/o arterioesclerótica. Las sustancias de este tipo pueden representar, por ejemplo, principios activos de la clase de NSAID (fámacos antiinflamatorios no esteroideos), de antagonistas de PAF-AH o de antagonistas del receptor de las quimiocinas como, por ejemplo, antagonistas del receptor de IL-8 o antagonistas de MCP-1.

Las combinaciones de principio activo de acuerdo con la invención poseen propiedades farmacológicas valiosas y se pueden usar para la prevención y tratamiento de enfermedades.

Las combinaciones de principios activos de acuerdo con la invención son de utilidad especialmente para el tratamiento y para la prevención primaria o secundaria de enfermedades cardíacas coronarias, por ejemplo, de infarto de miocardio. Además se pueden usar para el tratamiento y prevención de arterioesclerosis, restenosis, apoplejías, así como el síndrome de Alzheimer. Adicionalmente se pueden usar las combinaciones de principios activos citadas también para el tratamiento y prevención de hipolipoproteinemias, dislipidemias, hipertrigliceridemias, hiperlipidemias, hipercolesterolemias, adiposis (adipositas), obesidad (obesitas), pancreatitis, diabetes dependiente de la insulina y no dependiente de la insulina, consecuencias tardías de la diabetes como, por ejemplo, retinopatía, nefropatía y neuropatía, de hiperlipidemias combinadas así como del síndrome metabólico. Además las combinaciones de principios activos de acuerdo con invención son adecuadas para el tratamiento de presión sanguínea elevada, insuficiencia cardiaca, angina de pecho, isquemias así como de enfermedades inflamatorias.

Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen el compuesto de acuerdo con la invención, normalmente junto con uno o más coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, así como su uso para los fines previamente citados.

El compuesto de acuerdo con la invención puede actuar sistémicamente y/o localmente. Para este fin se puede administrar de forma adecuada como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, por el oído o como implante o prótesis endovascular.

Para estas vías de administración el compuesto de acuerdo con la invención se puede administrar en formas de administración adecuadas.

Para la administración por vía oral son adecuadas formas de administración de liberación rápida y/o modificada del compuesto de acuerdo con la invención, que funcionan según el estado de la técnica, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo, con recubrimientos gatro-resistentes o de solubilización retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se deshacen rápidamente en la cavidad bucal o películas/obleas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, granulados, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

La administración por vía parenteral se puede efectuar evitando una etapa de resorción (por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o con inclusión de una resorción (por ejemplo, por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración por vía parenteral son adecuadas como formas de administración, entre otras, preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

Para las otras formas de administración de este tipo son adecuados, por ejemplo, formas medicinales de inhalación (entre otras, inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas, soluciones o pulverizaciones para la nariz, comprimidos para administar lingual, sublingual o bucalmente, películas/obleas o cápsulas, supositorios, preparaciones para los oídos u ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, emplastos), leches, pastas, espumas, polvos, implantes o prótesis endovasculares.

Se prefiere la administración por vía oral o parenteral, especialmente la administración por vía oral.

El compuesto de acuerdo con la invención se puede transformar en las formas de administración indicadas. Esto se puede efectuar de forma conocida mediante mezcla con coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. A estos coadyuvantes pertenecen, entre otros, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitán), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizadores (por ejemplo, antioxidantes como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos como por ejemplo óxido de hierro) y correctores del sabor y/o olor.

Por lo general ha mostrado ser ventajoso administrar en administración por vía parenteral cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para la consecución de resultados efectivos. En administración por vía oral la dosificación alcanza de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y con muy especial preferencia de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

No obstante se puede requerir dado el caso desviarse de las cantidades citadas y concretamente en función del peso corporal, vía de administración, comportamiento individual frente al principio activo, tipo de preparación y momento temporal o intervalo en el que se realiza la aplicación. De este modo puede ser suficiente en algunos casos con menores cantidades de la cantidad mínima citada previamente, mientras que en otros casos se debe superar los límites superiores citados anteriormente. En casos de administración de mayores cantidades puede ser recomendable distribuir estas en varias tomas individuales durante el día.

Los ejemplos de realización siguientes aclaran la invención. La invención no se encuentra limitada por los ejemplos

Los datos de porcentaje en los siguientes ensayos y ejemplos son, en tanto no se indique otra cosa, porcentajes en peso, las partes son en partes en peso. Las relaciones de disolventes, relaciones de dilución y datos de concentración de soluciones líquido/líquido se refieren respectivamente al volumen.

A. Ejemplos

Abreviaturas y acrónimos:

CE	Éster de colesterol
CETP	Proteína de transferencia de éster de colesterol
CL/EM	Espectroscopía de masas acoplada con cromatografía de líquidos
DAST	Trifluoruro de dimetilaminoazufre
DCI	Ionización química directa (en EM)
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
del valor teórico	Del valor teórico (en rendimiento)
ed	Exceso diastereomérico
EDTA	Ácido etilendiamin-N,N,N',N'-tetraacético
ee	Exceso enantiomérico
eq.	Equivalente(s)
EM	Espectroscopía de masas
ESI	Ionización por electropulverización (en EM)
h	Hora(s)
HDL	Lipoproteína de alta densidad
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
LDL	Lipoproteína de alta densidad
Min	Minuto(s)
RMN	Resonancia magnética nuclear
Rt	Tiempo de retención (en HPLC)
SPA	Ensayo de proximidad por centelleo
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBDMSOTf	Trifluorometanosulfonato de terc-butildimetisililo
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano

Procedimientos de HPLC y CL/EM:

Procedimiento 1: columna: Chiralpak IA, 250 mm x 4.6 mm; eluyente: isohexano/1-propanol 97:3; flujo: 1,0 ml/min; detección UV: 254 nm.

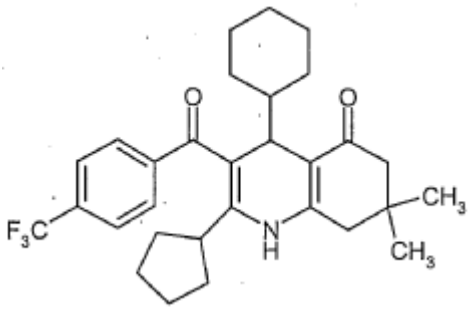
Procedimiento 2: instrumento: HP 1100 mit detección DAD; columna: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3,5 µm; eluyente A: 5 ml de $HClO_4$/l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2% de B → 0,5 min 2% de B → 4,5 min 90% de B → 9 min 90% de B; flujo: 0,75 ml/min; temperatura: 30º C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 3 (CL/EM): tipo de equipo EM: Micromaß ZQ; tipo de equipo HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A → 2,5 min 30% de A → 3,0 min 5% de A → 4,5 min 5% de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min → 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; estufa: 50º C; detección UV: 210 nm.

Compuestos de partida e intermedios: (a)

Ejemplo 1A

2-Ciclopentil-4-ciclohexil-7,7-dimetil-3-(4-trifluorometilbenzoil)-4,6,7,8-tetrahidro-1H-quinolin-5-ona



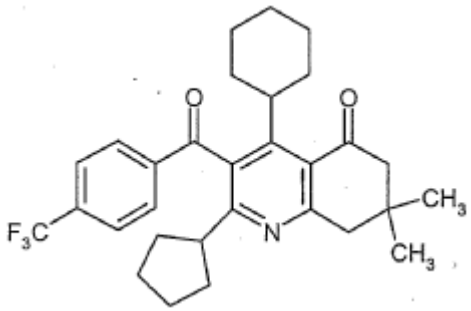
Se disponen 15,0 g (53 mmol, 1,2 eq.) de 3-amino-3-ciclopentil-1-(4-trifluorometilfenil)-propenona (síntesis según el documento WO 03/028727, ejemplo 4) en 500 ml de diisopropiléter y se adicionan 6,80 ml (88 mmol, 2,0 eq.) de ácido trifluoroacético y 6,19 g (44 mmol, 1 eq.) de 5,5-dimetilciclo-hexan-1,3-diona. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min se añaden 7,1 ml (66 mmol, 1,5 eq.) de ciclohexanocarbaldehído. Se calienta la mezcla a continuación durante 15 h en condensador de agua a reflujo. Después de enfriar se agita durante 30 min en baño de hielo. Se filtra con succión el precipitado obtenido y se lava con diisopropiléter frío.

Rendimiento: 3,13 g (14% del valor teórico) RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 0,77-2,05 (m, 20H), 1,17 (s, 6H), 2,21 (m, 2H), 2,40 (2d, 2H), 3,48 (sept, 1H), 3,79 (d, 1H), 5,85 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,78 (d, 2H) ppm.

EM (ESIpos): m/z = 500 $[M+H]^+$.

Ejemplo 2 A

2-Ciclopentil-4-ciclohexil-7,7-dimetil-3-(4-trifluorometilbenzoil)-7,8-dihidro-6H-quinolin-5-ona



Se disuelven 3,13 g (6,3 mmol) del compuesto del ejemplo 1A en 64 ml de diclorometano y se adicionan a 0º C en porciones 1,42 g (6,3 mmol) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ). Se calienta con agitación en el periodo de 3 h a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla en rotavapor y se purifica el residuo por cromatografía (gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 5:1).

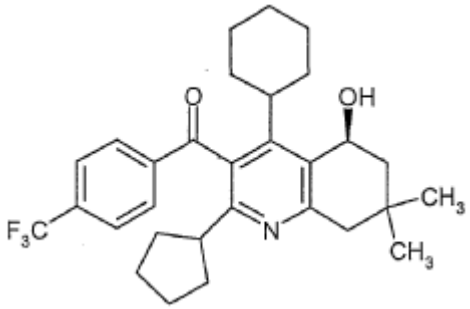
Rendimiento: 3,07 g (98,6% del valor teórico)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 1,01-1,22 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,35-2,00 (m, 16H), 2,50-2,69 (m, 3H), 3,07 (s, 2H), 3,35 (m, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,94 (m, 2H) ppm.

EM (ESIpos): m/z = 498 $[M+H]^+$.

Ejemplo 3A

[(5S)-2-Ciclopentil-4-ciclohexil-5-hidroxi-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il](4-trifluorometilfenil)-metanona



Se disponen 178 mg (1,2 mmol, 0,08 eq.) de (1R,2S)-1-aminoindan-2-ol en 400 ml de THF y se adicionan a temperatura ambiente 9,73 g (60 mmol, 4 eq.) de complejo de borano-N,N-dietilanilina. Una vez finalizado el desprendimiento de gases se enfría a 0º C, y se añaden 7,42 g (14,9 mmol, 1 eq.) del compuesto del ejemplo 2A, disuelto en 400 ml de THF. Se deja en agitación en el periodo de 16 h a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción se adiciona a la mezcla de reacción 20 ml de metanol, se concentra y se purifica el residuo por cromatografía (gel de sílice, eluyente: gradiente de isohexano/acetato de etilo).

Rendimiento: 6,97 g (93,5% del valor teórico)

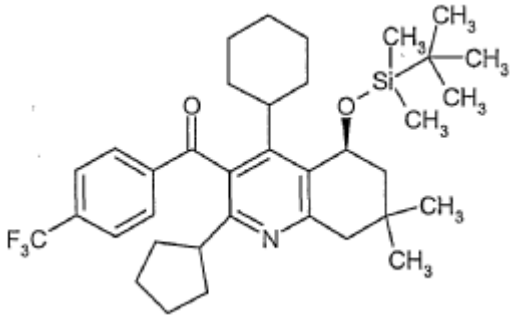
Se determina el exceso enantiomérico con el procedimiento 1 en 97,6% de ee.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 0,90-2,10 (m, 27H), 2,55 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,80-3,40 (m, 2H), 5,18 (s a, 1H), 6,8 (m, 2H), 7,40-8,40 (m a, 4H) ppm.

EM (DCI/NH_3): m/z = 500 $[M+H]^+$.

Ejemplo 4A

((5S)-5-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}-4-ciclohexil-2-ciclopentil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetra-hidroquinolin-3-il)[4-(trifluorometil)fenil]-metanona



Se disponen 6,0 g (12,0 mmol) del compuesto del ejemplo 3A en argon en 45 ml de tolueno seco. A continuación se añaden 5,15 g (48,0 mmol, 4 eq.) de 2,6-lutidina a temperatura ambiente y se enfría la mezcla hasta -16° C. Se incorporan por goteo a esta solución 6,35 g (24,0 mmol, 2 eq.) de éster terc-butildimetilsilílico de ácido trifluorometanosulfónico en 15 ml de tolueno. Después de 15 minutos se calienta a 0º C y se agita la mezcla de reacción durante 80 min a esta temperatura. Para finalizar se incorpora ácido clorhídrico 0,1 N (186 ml) y se extrae tras calentamiento a temperatura ambiente con acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa otras tres veces con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas reunidas con solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada y con solución de sal común saturada y se extrae de nuevo esta fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan en sulfato de sodio, se filtra, se concentra a vacío y se purifica el residuo por cromatografía (gel de sílice, eluyente: gradiente de isohexano/acetato de etilo).

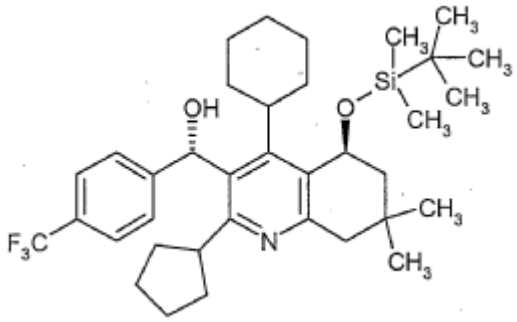
Rendimiento: 5,96 g (80,8% del valor teórico)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 0,13 (s, 3H), 0,19 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,99-2,08 (m, 26H), 2,43-2,69 (m, 2H), 2,92-3,29 (m, 2H), 5,24 (s a, 1H), 6,8 (m, 2H), 7,48-8,03 (m a, 4H) ppm.

EM (DCI/NH_3): m/z = 614 $[M+H]^+$.

Ejemplo 5A

(S)-((5S)-5-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}-4-ciclohexil-2-ciclopentil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)[4-(trifluorometil)fenil]metanol



Se añade por goteo a una solución de 5,72 g (9,3 mmol) del compuesto del ejemplo 4A en 116 ml de THF seco a 0º C 10,25 ml de una solución 1 M de hidruro de litio y aluminio (10,25 mmol, 1,1 eq.) en THF. Se calienta con agitación en el periodo de 6 h a temperatura ambiente. Para finalizar se incorporan cuidadosamente 120 ml de una solución de tartrato de sodio-potasio. Tras reducirse el desprendimiento de gases se lava tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas reunidas con una mezcla 1:1 de solución de hidrogenocarbonato de sodio y solución de sal común saturada y se re-extrae de nuevo esta fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan en sulfato de sodio, se filtra y se concentra a vacío. Se purifica el residuo por cromatografía y a este respecto se separan los diastereómeros producto (columna: Chiralpak AD, 500 mm x 40 mm, 20 µm; eluyente: isohexano/isopropanol 97.5:2,5; flujo: 50 ml/min).

Rendimiento: 2,5 g (43,6% del valor teórico)

Unidad de diastereómeros: ed 96,9%, R_t = 4,15 min (procedimiento 1).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 0,18 (s a, 6H), 0,90 (s, 9H), 1,03-2,09 (m, 26H), 2,10-2,33 (m a, 1H), 2,37-3,06 (m, 3H), 3,33 (m, 1H), 5,24 y 5,47 (2 s a, 1H), 6,49 y 6,64 (2 s a, 1H), 7,31-7,64 (m, 4H) ppm.

EM (ESIpos): m/z = 616 $[M+H]^+$.

Diastereómero sin:

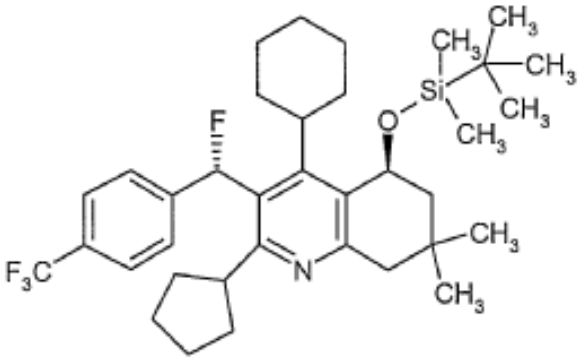
(R)-((5S)-5-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}-4-ciclohexil-2-ciclopentil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)[4-(trifluorometil)fenil]metanol

Rendimiento: 3,56 g (61,2% del valor teórico)

Unidad de diastereómeros: ed 98,6%, R_t = 2,77 min (procedimiento 1).

Ejemplo 6A

(5S)-5-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}-4-ciclohexil-2-ciclopentil-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina



Se añaden por goteo a una solución de 9,96 g (16,2 mmol) del compuesto del ejemplo 5A en 300 ml de tolueno seco a -55º C en argon 3,21 ml de trifluoruro de dietilaminoazufre (24,3 mmol, 1,5 eq.). Se mantiene en agitación a esta

temperatura durante 1 h y a continuación se agita otras 2 h a temperatura ambiente. Para finalizar se incorporan cuidadosamente 120 ml de una solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada. Se extrae un total de tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con solución de sal común saturada, se seca en sulfato de sodio, se filtra y se concentra a vacío. Se purifica el producto bruto mediante filtración en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 9:1).

Rendimiento: 9,93 g (99,3% del valor teórico)

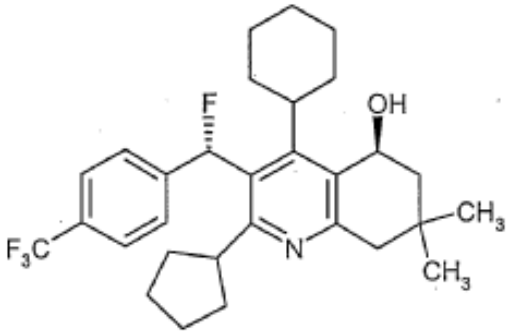
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 0,20 (s a, 6H), 0,91 (s, 9H), 1,03-2,14 (m, 26H), 2,42-3,04 (m, 3H), 3,35 (m, 1H), 5,26 y 5,52 (2 s a, 1H), 7,10-7,50 (m, 3H), 7,62 (d, 2H) ppm.

EM (ESIpos): m/z = 618 $[M+H]^+$.

Ejemplos de realización: (a)

Ejemplo 1

(55)-4-Ciclohexil-2-ciclopentil-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol



Se añaden por goteo a una solución de 9,91 g (16,0 mmol) del compuesto del ejemplo 6A en 200 ml de THF seco a 0º C 40,1 ml de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio (40,1 mmol, 2,5 eq.) en THF. Se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 16 h a esta temperatura. Para finalizar se diluye con 100 ml de acetato de etilo y se lava dos veces con 100 ml de agua cada vez así como con 50 ml de solución de sal común saturada. Se seca la fase orgánica en sulfato de sodio, se filtra y se concentra a vacío. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía (gel de sílice, eluyente: isohexano/acetato de etilo 100:0 → 1:1).

Rendimiento: 7,7 g (95,3% del valor teórico)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 1,02 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,08-2,15 (m, 21H), 2,59-3,00 (m, 3H), 3,51 (m, 1H), 5,13 (m, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,61 (d, 2H) ppm.

EM (DCI): m/z = 504 $[M+H]^+$

HPLC (procedimiento 2): R_t = 5,20 min.

B. Valoración de la actividad farmacológica (b)

B-I. Ensayos de inhibición de CETP

B-I.1. Obtención de CETP

Se obtiene CETP de plasma humano mediante centrifugación diferencial y cromatografía en columna en forma parcialmente pura y se usa para el ensayo. Para ello se ajusta plasma humano con NaBr a una densidad de 1,21 g por ml y se centrifuga durante 18 h a 50.000 rpm y 4º C. La fracción del fondo (d >1,21 g/ml) se aplica en una columna Sephadex®-Phenyl-Sepharose 4B (compañía Pharmacia), se lava con NaCl 0,15 M / TrisHCl 0,001 M pH 7,4 y a continuación se eluye con agua destilada. Se reúnen las fracciones activas en CETP, se dializan contra acetato de sodio 50 mM pH 4,5 y se lleva a una columna CM-Sepharose® (compañía Pharmacia). Se eluye a continuación con un gradiente lineal (NaCl 0-1 M). Se dializan las fracciones de CETP reunidas contra TrisHCl 10 mM pH 7,4 y a continuación se purifican mediante cromatografía sobre una columna MonoQ® (compañía Pharmacia).

B-I.2. Ensayo de fluorescencia de CETP

Medida de la transferencia catalizada por CETP de un éster de colesterol fluorescente entre liposomas [modificado según la prescripción de Bisgaier et al., *J. Lipid Res.* 34, 1625 (1993)]:

Para la preparación de los liposomas donantes se disuelve 1 mg de 4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-diaza-s-

indacen-3-dodecanoato de colesterilo (Cholesteryl BODIPY® FL C_{12}, compañía Molecular Probes) con 5,35 mg de trioleína y 6,67 mg de fosfatidilcolina en baño de ultrasonidos con ligero calentamiento en 600 µl de dioxano y se añade esta solución muy lentamente con ultrasonidos a 63 ml de HCl Tris 50 mM / NaCl 150 mM / tampón de EDTA 2 mM pH 7,3 a temperatura ambiente. Se somete la suspensión a continuación en atmósfera de N_2 durante 30 min en baño de ultrasonidos Branson a aproximadamente 50 watios, manteniendo la temperatura en aproximadamente 20°C.

Se obtienen los liposomas aceptores de forma análoga a partir de 86 mg de oleato de colesterilo, 20 mg de trioleína y 100 mg de fosfatidilcolina, disueltos en 1,2 ml de dioxano y 114 ml del tampón anterior, mediante ultrasonidos durante 30 minutos a aproximadamente 50 watios (20°C).

B-I.2.1. Ensayo de fluorescencia de CETP con CETP enriquecido

Para el ensayo se usa una mezcla de ensayo compuesta por 1 parte del tampón anterior, 1 parte de liposomas donantes y 2 partes de liposomas aceptores.

Se mezclan 50 µl de la mezcla de ensayo con 48 µl de la fracción de CETP enriquecida (1 a 3 µg), obtenida mediante cromatografía hidrófoba a partir de plasma humano, así como 2 µl de una solución de la sustancia que se va a ensayar en DMSO y se incuba durante 4 h a 37°C.

El cambio de fluorescencia a 485/535 nm es una medida de la transferencia de CE (éster de colesterol); se determina la inhibición de la transferencia en comparación con el preparado de control sin sustancia.

Ejemplo nº	Ensayo de fluorescencia CI_{50} [nM]
1	25

B-I.2.2. Ensayo de fluorescencia de CETP con plasma humano

Se adicionan a 42 µl (86% en v/v) de plasma humano (Sigma P9523) 6 µl (12% en v/v) de liposomas donadores así como 1 µl (2% v/v) de una solución de la sustancia que se va a ensayar en DMSO y se incuba durante 24 horas a 37º C.

El cambio de fluorescencia a 510/520 nm (anchura de ranura 2,5 nm) es una medida de la transferencia de CE; se determina la inhibición de la transferencia en comparación con el preparado de control sin sustancia.

Ejemplo nº	Ensayo de fluorescencia en plasma humano CI_{50} [nM]
1	50

B-I.2.3. Ensayo de fluorescencia de CETP *ex vivo*

Se incuban 80 µl de mezcla de ensayo con 10 µl de tampón así como 2 µl de suero y se incuban durante 4 horas a 37° C.

El cambio de fluorescencia a 485/535 nm es una medida de la transferencia de CE; se determina la inhibición de la transferencia en comparación con la mezcla de reacción de control sin sustancia.

B-I.3. Obtención de HDL marcado radiactivamente

Se ajustan 50 ml de EDTA-plasma humano fresco con NaBr a una densidad de 1,12 y se centrifuga a 44º C en rotor Ty65 durante 18 h a 50.000 rpm. Se usa la fase superior para la obtención de LDL frío. La fase inferior se dializa contra 3 x 4 litros de tampón PDB (TrisHCl 10 mM pH 7,4, NaCl 0,15 mM, EDTA 1 mM, NaN_3 al 0,02%). Se incorporan a continuación por 10 ml de volumen de rechazo 20 µl de ^{3}H-colesterol (Dupont NET-725; 1 µC/µl disuelto en etanol) y se incuba durante 72 h a 37°C en N_2.

El preparado se ajusta luego con NaBr a la densidad de 1,21 y se centrifuga en rotor Ty 65 durante 18 h a 50.000 rpm y 20° C. Se obtiene la fase superior y se purifican las fracciones de lipoproteína mediante centrifugación con gradiente. Para ello se ajusta la fracción de lipoproteína marcada aislada con NaBr a una densidad de 1,26. Cada 4 ml de esta solución se recubren en los tubos de centrifugación (rotor SW 40) con 4 ml de una solución de densidad 1,21 así como 4,5 ml de una solución de densidad 1,063 (soluciones de densidad del tampón PDB y NaBr) y a continuación se centrifuga durante 24 h a 38.000 rpm y 20° C en rotor SW 40. La capa intermedia que contiene el HDL marcado que se encuentra entre las densidades de 1,063 y 1,21 se dializa contra 3 x 100 volúmenes de tampón PDB a 4° C.

El rechazo contiene ^{3}H-CE-HDL marcado radioactivamente, que se usa para el ensayo ajustado a aproximadamente 5 x 106 cmp por ml.

B-1.4. Ensayo de SPA de CETP

Para el ensayo de la actividad de CETP se mide la transferencia de éster de ^{3}H-colesterol de lipoproteínas HD humanas a lipoproteínas LD biotiniladas. La reacción se detiene mediante adición de esferas de estreptavidina-SPA® (compañía Amersham) y se determina la radioactividad transferida directamente en el contador de centelleo en líquido.

En la mezcla de reacción de ensayo se incuban 10 µl de HDL-éster de ^{3}H-colesterol (aproximadamente 50.000 cpm) con 10 µl de biotina-LDL (compañía Amersham) en Hepes 50 mM / NaCl 0,15 M / albúmina de suero bovino al 0,1% (RSA) / NaN_3 al 0,05% pH 7,4 con 10 µl de CETP (1 mg/ml) y 3 µl de una solución de la sustancia que se va a ensayar en DMSO al 10% / RSA al 1% durante 18 h a 37° C. A continuación se añaden 200 µl de solución de esferas de SPA-estreptavidina (TRKQ 7005), se incuba adicionalmente 1 h con agitación y luego se mide en el contador de centelleo. Como controles sirven incubaciones correspondientes con 10 µl de tampón, 10 µl de CETP a 4° C así como 10 µl de CETP a 37° C.

La actividad transferida a las mezclas de reacción de control con CETP a 37º C se valora como transferencia del 100%. La concentración de sustancia a la que se reduce esta transferencia a la mitad se indica como el valor CI_{50}.

Ejemplo nº	Ensayo de SPA CI_{50} [nM]
1	7

B-II.1. Medida de la actividad *ex vivo* en ratones hCETP transgénicos

Para el ensayo de la actividad inhibitoria de CETP se administran las sustancias a ratones hCETP transgénicos de cría propia [Dinchuk y col., *BBA*, 1295 a 1301 (1995)] por vía oral con la sonda esofágica. Para ello se asignan animales macho un día antes del comienzo del experimento a grupos aleatorizados con igual número de animales, por lo general n = 4. Antes de la administración de sustancia se toma sangre de cada ratón para la determinación de su actividad de CETP basal en suero, mediante punción del plexo venoso retroorbital (punto temporal T1). A continuación se administra a los animales la sustancia de ensayo por vía oral con la sonda esofágica. A tiempos determinados tras la administración de la sustancia de ensayo se toma sangre de los animales una segunda vez mediante punción (punto temporal 2), por lo general 16 ó 24 horas tras la administración de la sustancia; dado el caso se puede realizar esto también en otro momento.

Para poder valorar la actividad inhibitoria de una sustancia se usa para cada punto temporal, 16 ó 24 horas, un grupo de control correspondiente, cuyos animales sólo reciben el agente de la formulación sin sustancia. En los animales de control se realizan las dos tomas de sangre por animal como en los animales tratados con sustancia para poder determinar el cambio de la actividad de CETP sin inhibidor durante el periodo de tiempo del experimento correspondiente (16 ó 24 h).

Las muestras de sangre se centrifugan finalizada la coagulación y se separa el suero mediante pipeta. Para la determinación de la actividad de CETP se determina el transporte de éster de colesterilo durante 4 horas. Para ello se usan en general en la mezcla de reacción del ensayo 2 µl de suero; el ensayo se lleva a cabo como se describe en B-I.2.3.

Las diferencias en el transporte de éster de colesterilo [pM CE/h (T2) – pM CE/h (T1)] se calculan para cada animal y se promedian en los grupos. Una sustancia que reduce en uno de los puntos temporales el transporte de éster de colesterilo en >20% se considera como efectiva.

Ejemplo nº	% de inhibición a 3 mg/kg	
	16 h	24 h
1	50	24

B-II.2. Medida de la actividad *in vivo* en hámsteres dorados sirios

Para la determinación de la actividad por vía oral de inhibidores de CETP sobre lipoproteínas del suero y triglicéridos del suero se usan hámsteres dorados sirios hembra de 150 a 200 g de peso de cría propia (familia BAY:DSN). Se agrupan los animales de seis en seis en jaulas y se aclimatan dos semanas con alimento y agua a voluntad.

Inmediatamente antes del comienzo del experimento y tras finalizar la administración de sustancia se toma sangre mediante punción del plexo venoso retroorbital, de donde se obtiene suero después de 30 minutos de incubación a temperatura ambiente y centrifugación de 20 min a 30.000 g de suero. Se disuelven las sustancias en 20% de Solutol / 80% de agua y con ayuda de una sonda esofágica se administran por vía oral. Los animales de control recibieron

volúmenes idénticos de disolvente sin sustancia de ensayo.

La determinación de triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL y colesterol LDL se realiza con ayuda del equipo de análisis COBAS INTEGRA 400 plus (compañía Roche Diagnostics) según indicaciones del fabricante. A partir de los valores medidos se calcula para cada parámetro los cambios porcentuales provocados por el tratamiento con sustancia para cada animal y se dan como valor medio con desviación estándar por grupo (n = 6 ó n = 12). Si los efectos de sustancia son significativos en comparación con el grupo tratado con disolvente, se incorpora el valor p determinado mediante el ensayo t (* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,005$).

Ejemplo nº	Aumento de % de HDL tras 24 horas (dosis: 2 x 109 mg/kg)
1	23

B-II.3. Medida de la actividad *in vivo* en ratones hCETP transgénicos

Para la determinación del efecto por vía oral sobre lipoproteínas y triglicéridos se administra a ratones transgénicos [Dinchuk y col., *BBA*, 1295 a 1301 (1995)] sustancias de ensayo con sonda esofágica. Antes del comienzo del experimento se toma sangre retroorbital de los ratones para determinar colesterol y triglicéridos en suero. El suero se obtiene, como se describió anteriormente para los hámsteres, mediante incubación a 4º C durante la noche y a continuación centrifugación a 6000 g. Después de tres días se toma de nuevo sangre de los ratones para determinar de nuevo lipoproteínas y triglicéridos. Los cambios de los parámetros medidos se expresan como cambio porcentual frente al valor de partida.

Ejemplo nº	% de aumento de HDL después de 3 días (Dosis: 3 x 3 mg/kg)
1	91

C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas (a)

El compuesto de acuerdo con la invención se puede transformar como sigue en preparaciones farmacéuticas:

Comprimidos:

Composición:

100 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 50 mg de lactosa (monohidratada), 50 mg de almidón de maíz (natural), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (compañía BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso del comprimido 212 mg. Diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

Preparación:

Se granula la mezcla del compuesto de acuerdo con la invención, lactosa y almidón con una solución al 5% (m/m) de PVP en agua. Se mezcla el granulado tras el secado con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se prensa con una prensa de comprimidos habitual (formato del comprimido, véase anteriormente). Como valor nominal para el prensado se usa una fuerza de prensa de 15 kN.

Suspensión administrable por vía oral:

Composición:

1000 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 1000 mg de etanol (al 96%), 400 mg de Rhodigel® (goma de xantano de la compañía FMC, Pensilvania, Estados Unidos) y 99 g de agua.

Una monodosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponde a 10 ml de suspensión para vía oral.

Preparación:

Se suspende el Rhodigel en etanol, se incorpora a la suspensión el compuesto de acuerdo con la invención. Se realiza la adición del agua con agitación. Hasta que termina el hinchamiento del Rhodigel se agita aproximadamente durante 6 horas.

Solución administrable por vía oral:

Composición:

500 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. Una monodosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponde a 20 g de solución para vía oral.

Preparación:

Se suspende el compuesto de acuerdo con la invención en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El proceso de agitación se continúa hasta la disolución completa del compuesto de acuerdo con la invención.

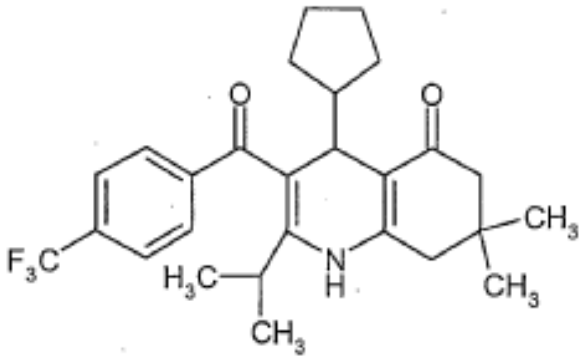
Solución i.v.:

Se disuelve el compuesto de acuerdo con la invención en una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente aceptable (por ejemplo, solución de cloruro de sodio isotónica, solución de glucosa al 5% y/o solución de PEG 400 al 30%). La solución se esteriliza por filtración y se envasa en recipientes para inyección estériles y libres de pirógenos.

Compuestos de partida e intermedios: (b)

Ejemplo 1A

4-Ciclopentil-2-isopropil-7,7-dimetil-3-[4-(trifluorometil)benzoil]-4,6,7,8-tetrahidroquinolin-5(1H)-ona



Se disponen 10,0 g (38,9 mmol, 1,0 eq.) de 3-amino-3-isopropil-1-(4-trifluorometilfenil)-propenona (síntesis según el documento WO 03/028727, ejemplo 2) en 300 ml de diisopropiléter y se adicionan 2,99 ml (38,9 mmol, 1,0 eq.) de ácido trifluoroacético y 5,45 g (38,9 mmol, 1 eq.) de 5,5-dimetilciclo-hexano-1,3-diona. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min se calienta a reflujo y se añaden 4,58 g (46,7 mmol, 1,2 eq.) de ciclopentanocarbaldehído. Se calienta la mezcla a reflujo durante 15 h en el condensador de agua. Después de enfriar durante 45 min se agita en baño de hielo, se separa por filtración con succión el precipitado obtenido, se lava con diisopropiléter frío y se libera a alto vacío de los restos de disolvente.

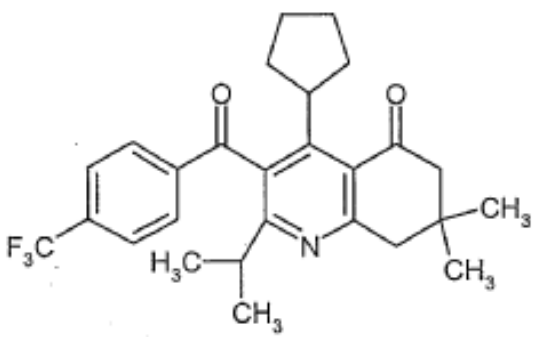
Rendimiento: 4,15 g (23% del valor teórico)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 1,05 (d, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,28 (d, 3H), 1,24-1,61 (m, 7H), 2,30 y 2,51 (2d, 2H), 2,34 (s, 2H), 3,49 (sept, 1H), 3,81 (d, 1H), 5,96 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,77 (d, 2H) ppm.

EM (DCI/NH_3): m/z = 460 $[M+H]^+$, 477 $[M+NH_4]^+$.

Ejemplo 2 A

4-Ciclopentil-2-isopropil-7,7-dimetil-3-[4-(trifluorometil)benzoil]-7,8-dihidroquinolin-5(6H)-ona



Se disuelven 4,0 g (8,7 mmol) del compuesto del ejemplo 1A en 100 ml de diclorometano y se adiciona a 0º C en porciones 2,17 g (9,6 mmol, 1,1 eq.) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ). Se calienta con agitación en el periodo de 3 h hasta temperatura ambiente. Se concentra la mezcla en rotavapor y se purifica el residuo por cromatografía (gel de sílice, eluyente: isohexano/acetato de etilo 100:0 → 50:50).

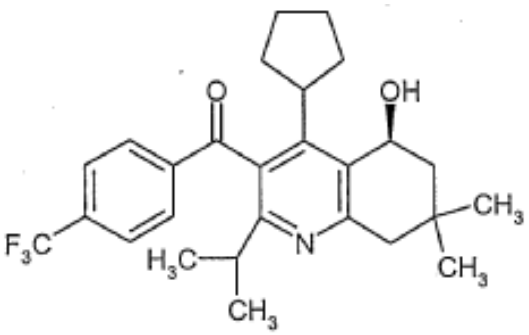
Rendimiento: 3,78 g (95,1 % del valor teórico)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 1,09 (d, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,19 (d, 3H), 1,34-2,00 (m, 8H), 2,51-2,68 (m, 3H), 3,01 (m, 1H), 3,1 (s, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,94 (m, 2H) ppm.

EM (ESIpos) : m/z = 458 $[M+H]^+$.

Ejemplo 3A

[(51S}-4-Ciclopentil-5-hidroxi-2-isopropil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il][4-(trifluorometil)fenil]metanona



Se disponen 140 mg (0,96 mmol, 0,08 eq.) de (1R,2S)-1-aminoindan-2-ol en 440 ml de THF y se adiciona a temperatura ambiente 7,80 g (47,8 mmol, 4,0 eq.) de complejo de borano-NN-dietilanilina. Una vez finalizado el desprendimiento de gases se enfría a 0º C, y se añaden 5,47 g (12 mmol, 1 eq.) del compuesto del ejemplo 2A, disuelto en 40 ml de THF. Se deja llegar a temperatura ambiente con agitación en el periodo de 28 h. Tras completarse la reacción se adiciona 20 ml de metanol y se concentra. Se reparte el residuo entre 150 ml de agua y 150 ml de aceto de etilo. Se extrae dos veces la fase acuosa con 100 ml de acetato de etilo cada vez. Se lavan las fases orgánicas reunidas con 50 ml de solución de cloruro de sodio saturada, se seca en sulfato de sodio, se filtra y se concentra a vacío. A continuación se purifica el producto bruto mediante cromatografía (gel de sílice, eluyente: isohexano/acetato de etilo 4:1).

Rendimiento: 4,97 g (90,5% del valor teórico)

Se determina el exceso enantiomérico con el procedimiento 1 en 92,5% de ee.

Se separan los enantiómeros mediante cromatografía en fase quiral (columna: Chiralpak AD, 500 mm x 40 mm, 20 µm; eluyente: isohexano/isopropanol 97.5:2,5; flujo: 50 ml/min):

Rendimiento: 4,46 g (81,2% del valor teórico)

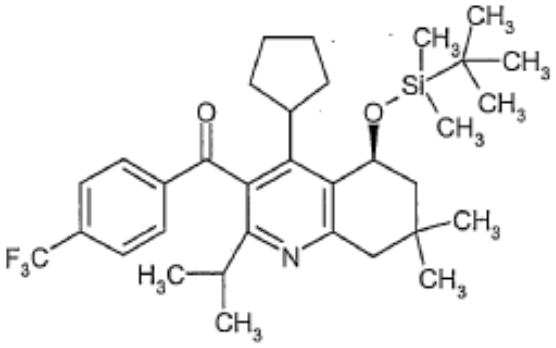
Se determina el exceso enantiomérico con el procedimiento 1 en 98,1% de ee; R_t (procedimiento 1) = 7,09 min.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 0,94-1,30 (m, 12H), 1,31-2,03 (m, 11H), 2,53 (m, 1H), 2,72 (d, 1H), 2,95-3,12 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 5,18 (m, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,93 (m, 2H) ppm.

EM (DCI): m/z = 460 $[M+H]^+$.

Ejemplo 4A

((5S)-5-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}-4-ciclopentil-2-isopropil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)[4-(trifluorometil)fenil]metanona



Se disponen 3,65 g (7,95 mmol) del compuesto del ejemplo 3A en argon en 80 ml de tolueno seco. A continuación se añaden 3,41 g (31,8 mmol, 4 eq.) de 2,6-lutidina a temperatura ambiente y se enfría la mezcla hasta -18℃. Se incorporan por goteo a esta solución 3,65 ml (15,9 mmol, 2 eq.) de éster terc-butildimetilsilílico de ácido trifluorometanosulfónico. Después de 20 min se calienta a 0º C y se agita la mezcla de reacción otros 55 min a esta temperatura. Para finalizar se incorpora solución de cloruro de amonio saturada (100 ml) y se extrae tras calentamiento a temperatura ambiente con acetato de etilo. Se lava dos veces la fase acuosa con acetato de etilo, las fases orgánicas reunidas con solución de sal común saturada, se seca en sulfato de sodio, se filtra y se concentra a vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía (gel de sílice, eluyente: isohexano/acetato de etilo 9:1).

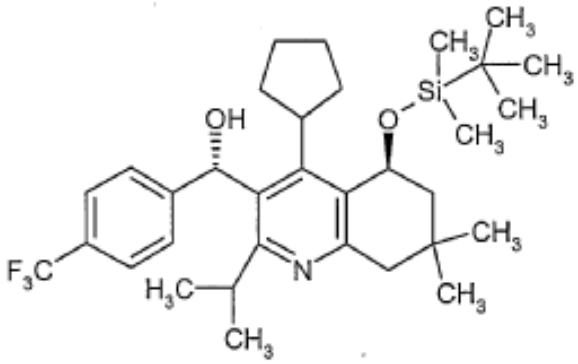
Rendimiento: 4,65 g (cuantitativo)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 0,09 (s, 3H), 0,18 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,92 (s, 3H), 1,04 (d, 3H), 1,22 (d, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,27-1,86 (m, 9H), 1,93-2,02 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,58-3,23 (m, 2H), 3,32 (m, 1H), 5,20 (m, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,83-8,00 (m, 2H) ppm.

EM (ESIpos): m/z = 574 $[M+H]^+$.

Ejemplo 5A

(S)-((5S)-5-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}-4-ciclopentil-2-isopropil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)[4-(trifluorometil)fenil]metanol



Se añade por goteo a una solución de 4,59 g (8,0 mmol) del compuesto del ejemplo 4A en 80 ml de THF seco a 0º C 12,0 ml de una solución 1 M de hidruro de litio y aluminio (12,0 mmol, 1,5 eq.) en THF. Se calienta con agitación en el periodo de 16 h a temperatura ambiente. Para finalizar se incorporan cuidadosamente 120 ml de una solución de tartrato de sodio-potasio saturada. Tras reducirse el desprendimiento de gases se extrae dos veces con acetato de etilo, las fases orgánicas reunidas se lavan con solución de sal común saturada, se seca en sulfato de sodio, se filtra y se concentra a vacío. Se purifica el residuo por cromatografía y a este respecto se separan los diastereómeros producto (gel de sílice, eluyente: isohexano/acetato de etilo 95:5).

Rendimiento: 2,29 g (49,8% del valor teórico)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 0,13 (s, 3H), 0,20 (s, 3H), 0,64-1,00 (m, 18H), 1,09-2,23 (m, 14H), 2,59 (d, 1H), 2,89 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 5,21 (t, 1H), 6,22 (s a, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,59 (d, 2H) ppm.

EM (ESIpos): m/z = 576 $[M+H]^+$

R_f = 0,26 (isohexano/acetato de etilo 9:1).

Diastereómero sin:

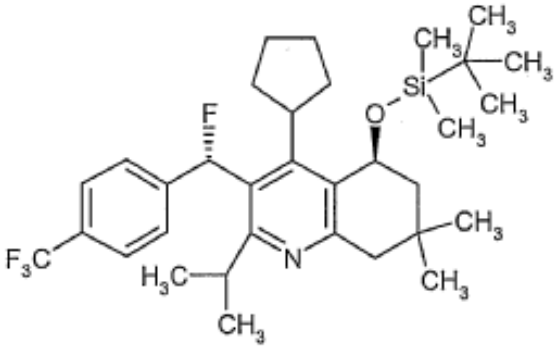
(R)-((5S)-5-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}-4-ciclopentil-2-isopropil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetra-hidroquinolin-3-il)[4-(trifluorometil)fenil]metanol

Rendimiento: 2,48 g (53,9% del valor teórico)

R_f = 0,34 (isohexano/acetato de etilo 9:1).

Ejemplo 6A

(5S)-5-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}-4-ciclopentil-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]-metil}-2-isopropil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinona



Se añaden por goteo a una solución de 2,38 g (4,1 mmol) del compuesto del ejemplo 5A en 40 ml de diclorometano seco a -10º C en argon 0,82 ml de trifluoruro de dietilaminoazufre (6,2 mmol, 1,5 eq.). Se agita durante 200 min a esta temperatura. Para finalizar se incorpora cuidadosamente con enfriamiento 40 ml de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se extrae tres veces con acetato de etilo. A continuación se lavan las fases orgánicas reunidas con solución de sal común saturada, se seca en sulfato de sodio, se filtra y se concentra a vacío. Se purifica el producto bruto mediante filtración en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 9:1).

Rendimiento: 1,92 g (80,3% del valor teórico)

CL/EM (procedimiento 3): R_t = 3,85 min.

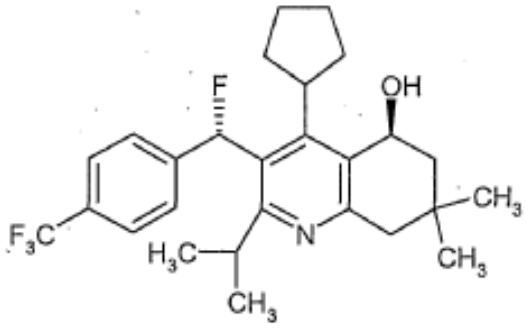
EM (ESIpos): m/z = 578 $[M+H]^+$

R_f = 0,66 (isohexano/acetato de etilo 9:1).

Ejemplos de realización: (b)

Ejemplo 1

(5S)-4-Ciclopentil-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-isopropil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol



Se añaden por goteo a una solución de 1,92 g (3,3 mmol) del compuesto del ejemplo 6A en 20 ml de THF seco a 0º C 13,3 ml de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio (13,3 mmol, 4,0 eq.) en THF. Se agita la mezcla de reacción durante 4 h en baño de hielo. Para finalizar se diluye con 100 ml de acetato de etilo y se lava dos veces con 100 ml de agua cada vez así como con 50 ml de solución de sal común saturada. Se seca la fase orgánica en sulfato de sodio, se filtra y se concentra a vacío. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía (gel de sílice, eluyente: isohexano/acetato de etilo 9:1 → 2:1).

Rendimiento: 1,18 g (76,4% del valor teórico).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 0,70 (d, 3H), 1:03 (s, 3H), 1,13 (d, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,32-2,20 (m, 11H), 2,63-2,97 (m, 3H), 3,86 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,61 (d, 2H) ppm.

EM (DCI): m/z = 464 $[M+H]^+$

R_f = 0,13 (isohexano/acetato de etilo 4:1).

La separación adicional de diastereómeros aún contenidos en el producto se realiza por cromatografía (columna: Chiralpak AD, 500 mm x 40 mm, 20 µm; eluyente: isohexano/isopropanol 97.5:2,5; flujo: 50 ml/min).

Rendimiento: 0,35 g (22,9% del valor teórico).

B. Valoración de la actividad farmacológica (b)

B-I. Ensayos de inhibición de CETP

B-I.1. Obtención de CETP

Se obtiene CETP de plasma humano mediante centrifugación diferencial y cromatografía en columna en forma parcialmente pura y se usa para el ensayo. Para ello se ajusta plasma humano con NaBr a una densidad de 1,21 g por ml y se centrifuga durante 18 h a 50.000 rpm y 4º C. La fracción del fondo (d >1,21 g/ml) se aplica en una columna Sephadex®-Phenyl-Sepharose 4B (compañía Pharmacia), se lava con NaCl 0,15 M / TrisHCl 0,001 M pH 7,4 y a continuación se eluye con agua destilada. Se reúnen las fracciones activa en CETP, se dializan contra acetato de sodio 50 mM pH 4,5 y se lleva a una columna CM-Sepharose® (compañía Pharmacia). Se eluye a continuación con un gradiente lineal (NaCl 0-1 M). Se dializan las fracciones de CETP reunidas contra TrisHCl 10 mM pH 7,4 y a continuación se purifican mediante cromatografía sobre una columna MonoQ® (compañía Pharmacia).

B-I.2. Ensayo de fluorescencia de CETP

Medida de la transferencia catalizada por CETP de un éster de colesterol fluorescente entre liposomas [modificado según la prescripción de Bisgaier et al., *J. Lipid Res.* 34, 1625 (1993)]:

Para la preparación de los liposomas donantes se disuelve 1 mg de 4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen-3-dodecanoato de colesterilo (Cholesteryl BODIPY® FL C_{12}, compañía Molecular Probes) con 5,35 mg de trioleína y 6,67 mg de fosfatidilcolina en baño de ultrasonidos con ligero calentamiento en 600 µl de dioxano y se añade esta solución muy lentamente con ultrasonidos a 63 ml de HCl Tris 50 mM / NaCl 150 mM / tampón de EDTA 2 mM pH 7,3 a temperatura ambiente. Se somete la suspensión a continuación en atmósfera de N_2 durante 30 min en baño de ultrasonidos Branson a aproximadamente 50 watios, manteniendo la temperatura en aproximadamente 20°C.

Se obtienen los liposomas aceptores de forma análoga a partir de 86 mg de oleato de colesterilo, 20 mg de trioleína y 100 mg de fosfatidilcolina, disueltos en 1,2 ml de dioxano y 114 ml del tampón anterior, mediante ultrasonidos durante 30 minutos a aproximadamente 50 watios (20°C).

B-I.2.1. Ensayo de fluorescencia de CETP con CETP enriquecido

Para el ensayo se usa una mezcla de ensayo compuesta por 1 parte del tampón anterior, 1 parte de liposomas donantes y 2 partes de liposomas aceptores.

Se mezclan 50 µl de la mezcla de ensayo con 48 µl de la fracción de CETP enriquecida (1 a 3 µg), obtenida mediante cromatografía hidrófoba a partir de plasma humano, así como 2 µl de una solución de la sustancia que se va a ensayar en DMSO y se incuba durante 4 h a 37°C.

El cambio de fluorescencia a 485/535 nm es una medida de la transferencia de CE (éster de colesterol); se determina la inhibición de la transferencia en comparación con el preparado de control sin sustancia.

Ejemplo nº	Ensayo de fluorescencia CI_{50} [nM]
1	25

B-I.2.2. Ensayo de fluorescencia de CETP con plasma humano

Se adicionan a 42 µl (86% en v/v) de plasma humano (Sigma P9523) 6 µl (12% en v/v) de liposomas donadores así como 1 µl (2% v/v) de una solución de la sustancia que se va a ensayar en DMSO y se incuba durante 24 horas a 37º C.

El cambio de fluorescencia a 510/520 nm (anchura de ranura 2,5 nm) es una medida de la transferencia de CE; se determina la inhibición de la transferencia en comparación con el preparado de control sin sustancia.

Ejemplo nº	Ensayo de fluorescencia en plasma humano CI_{50} [nM]
1	84

B-I.2.3. Ensayo de fluorescencia de CETP *ex vivo*

Se incuban 80 µl de mezcla de ensayo con 10 µl de tampón así como 2 µl de suero y se incuban durante 4 horas a 37° C.

El cambio de fluorescencia a 485/535 nm es una medida de la transferencia de CE; se determina la inhibición de la transferencia en comparación con la mezcla de reacción de control sin sustancia.

B-I.3. Obtención de HDL marcado radiactivamente

Se ajustan 50 ml de EDTA-plasma humano fresco con NaBr a una densidad de 1,12 y se centrifuga a 44º C en rotor Ty65 durante 18 h a 50.000 rpm. Se usa la fase superior para la obtención de LDL frío. La fase inferior se dializa contra 3 x 4 litros de tampón PDB (TrisHCl 10 mM pH 7,4, NaCl 0,15 mM, EDTA 1 mM, NaN_3 al 0,02%). Se incorporan a continuación por 10 ml de volumen de rechazo 20 µl de ^{3}H-colesterol (Dupont NET-725; 1 µC/µl disuelto en etanol) y se incuba durante 72 h a 37°C en N_2.

El preparado se ajusta luego con NaBr a la densidad de 1,21 y se centrifuga en rotor Ty 65 durante 18 h a 50.000 rpm y 20° C. Se obtiene la fase superior y se purifican las fracciones de lipoproteína mediante centrifugación con gradiente. Para ello se ajusta la fracción de lipoproteína marcada aislada con NaBr a una densidad de 1,26. Cada 4 ml de esta solución se recubren en los tubos de centrifugación (rotor SW 40) con 4 ml de una solución de densidad 1,21 así como 4,5 ml de una solución de densidad 1,063 (soluciones de densidad del tampón PDB y NaBr) y a continuación se centrifuga durante 24 h a 38.000 rpm y 20° C en rotor SW 40. La capa intermedia que contiene el HDL marcado que se encuentra entre las densidades de 1,063 y 1,21 se dializa contra 3 x 100 volúmenes de tampón PDB a 4° C.

El rechazo contiene ^{3}H-CE-HDL marcado radioactivamente, que se usa para el ensayo ajustado a aproximadamente 5 x 106 cmp por ml.

B-1.4. Ensayo de SPA de CETP

Para el ensayo de la actividad de CETP se mide la transferencia de éster de ^{3}H-colesterol de lipoproteínas HD humanas a lipoproteínas LD biotiniladas. La reacción se detiene mediante adición de esferas de estreptavidina-SPA® (compañía Amersham) y se determina la radioactividad transferida directamente en el contador de centelleo en líquido.

En la mezcla de reacción de ensayo se incuban 10 µl de HDL-éster de ^{3}H-colesterol (aproximadamente 50.000 cpm) con 10 µl de biotina-LDL (compañía Amersham) en Hepes 50 mM / NaCl 0,15 M / albúmina de suero bovino al 0,1% (RSA) / NaN_3 al 0,05% pH 7,4 con 10 µl de CETP (1 mg/ml) y 3 µl de una solución de la sustancia que se va a ensayar en DMSO al 10% / RSA al 1% durante 18 h a 37° C. A continuación se añaden 200 µl de solución de esferas de SPA-estreptavidina (TRKQ 7005), se incuba adicionalmente 1 h con agitación y luego se mide en el contador de centelleo. Como controles sirven incubaciones correspondientes con 10 µl de tampón, 10 µl de CETP a 4° C así como 10 µl de CETP a 37° C.

La actividad transferida a las mezclas de reacción de control con CETP a 37º C se valora como transferencia del 100%. La concentración de sustancia a la que se reduce esta transferencia a la mitad se indica como el valor CI_{50}.

Ejemplo nº	Ensayo de SPA CI_{50} [nM]
1	12

B-II.1. Medida de la actividad *ex vivo* en ratones hCETP transgénicos

Para el ensayo de la actividad inhibitoria de CETP se administran las sustancias a ratones hCETP transgénicos de cría propia [Dinchuk y col., *BBA*, 1295 a 1301 (1995)] por vía oral con la sonda esofágica. Para ello se asignan animales macho un día antes del comienzo del experimento a grupos aleatorizados con igual número de animales, por lo general n = 4. Antes de la administración de sustancia se toma sangre de cada ratón para la determinación de su actividad de CETP basal en suero, mediante punción del plexo venoso retroorbital (punto temporal T1). A continuación se administra a los animales la sustancia de ensayo por vía oral con la sonda esofágica. A tiempos determinados tras la administración de la sustancia de ensayo se toma sangre de los animales una segunda vez mediante punción (punto temporal 2), por lo general 16 ó 24 horas tras la administración de la sustancia; dado el caso se puede realizar esto también en otro

momento.

Para poder valorar la actividad inhibitoria de una sustancia se usa para cada punto temporal, 16 ó 24 horas, un grupo de control correspondiente, cuyos animales sólo reciben el agente de la formulación sin sustancia. En los animales de control se realizan las dos tomas de sangre por animal como en los animales tratados con sustancia para poder determinar el cambio de la actividad de CETP sin inhibidor durante el periodo de tiempo del experimento correspondiente (16 ó 24 h).

Las muestras de sangre se centrifugan finalizada la coagulación y se separa el suero mediante pipeta. Para la determinación de la actividad de CETP se determina el transporte de éster de colesterilo durante 4 horas. Para ello se usan en general en la mezcla de reacción del ensayo 2 µl de suero; el ensayo se lleva a cabo como se describe en B-I.2.3.

Las diferencias en el transporte de éster de colesterilo [pM CE/h (T2) – pM CE/h (T1)] se calculan para cada animal y se promedian en los grupos. Una sustancia que reduce en uno de los puntos temporales el transporte de éster de colesterilo en >20% se considera como efectiva.

Ejemplo nº	**% de inhibición a 3 mg/kg**	
	16 h	24 h
1	49	39

B-II.2. <u>Medida de la actividad *in vivo* en hámsteres dorados sirios</u>

Para la determinación de la actividad por vía oral de inhibidores de CETP sobre lipoproteínas del suero y triglicéridos del suero se usan hámsteres dorados sirios hembra de 150 a 200 g de peso de cría propia (familia BAY:DSN). Se agrupan los animales de seis en seis en jaulas y se aclimatan dos semanas con alimento y agua a voluntad.

Inmediatamente antes del comienzo del experimento y tras finalizar la administración de sustancia se toma sangre mediante punción del plexo venoso retroorbital, de donde se obtiene suero después de 30 minutos de incubación a temperatura ambiente y centrifugación de 20 min a 30.000 g de suero. Se disuelven las sustancias en 20% de Solutol / 80% de agua y con ayuda de una sonda esofágica se administran por vía oral. Los animales de control recibieron volúmenes idénticos de disolvente sin sustancia de ensayo.

La determinación de triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL y colesterol LDL se realiza con ayuda del equipo de análisis COBAS INTEGRA 400 plus (compañía Roche Diagnostics) según indicaciones del fabricante. A partir de los valores medidos se calcula para cada parámetro los cambios porcentuales provocados por el tratamiento con sustancia para cada animal y se dan como valor medio con desviación estándar por grupo (n = 6 ó n = 12). Si los efectos de sustancia son significativos en comparación con el grupo tratado con disolvente, se incorpora el valor p determinado mediante el ensayo t (* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,005$).

Ejemplo nº	**Aumento de % de HDL tras 24 horas (dosis: 2 x 109 mg/kg)**
1	20

B-II.3. <u>Medida de la actividad *in vivo* en ratones hCETP transgénicos</u>

Para la determinación del efecto por vía oral sobre lipoproteínas y triglicéridos se administra a ratones transgénicos [Dinchuk y col., *BBA*, 1295 a 1301 (1995)] sustancias de ensayo con sonda esofágica. Antes del comienzo del experimento se toma sangre retroorbital de los ratones para determinar colesterol y triglicéridos en suero. El suero se obtiene, como se describió anteriormente para los hámsteres, mediante incubación a 4º C durante la noche y a continuación centrifugación a 6000 g. Después de tres días se toma de nuevo sangre de los ratones para determinar de nuevo lipoproteínas y triglicéridos. Los cambios de los parámetros medidos se expresan como cambio porcentual frente al valor de partida.

Ejemplo nº	**% de aumento de HDL después de 3 días (Dosis: 3 x 3 mg/kg)**
1	85

C. <u>Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas</u> (b)

El compuesto de acuerdo con la invención se puede transformar como sigue en preparaciones farmacéuticas:

Comprimidos:

Composición:

100 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 50 mg de lactosa (monohidratada), 50 mg de almidón de maíz (natural), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (compañía BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso del comprimido 212 mg. Diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

Preparación:

Se granula la mezcla del compuesto de acuerdo con la invención, lactosa y almidón con una solución al 5% (m/m) de PVP en agua. Se mezcla el granulado tras el secado con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se prensa con una prensa de comprimidos habitual (formato del comprimido, véase anteriormente). Como valor nominal para el prensado se usa una fuerza de prensa de 15 kN.

Suspensión administrable por vía oral:

Composición:

1000 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 1000 mg de etanol (al 96%), 400 mg de Rhodigel® (goma de xantano de la compañía FMC, Pensilvania, Estados Unidos) y 99 g de agua.

Una monodosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponde a 10 ml de suspensión para vía oral.

Preparación:

Se suspende el Rhodigel en etanol, se incorpora a la suspensión el compuesto de acuerdo con la invención. Se realiza la adición del agua con agitación. Hasta que termina el hinchamiento del Rhodigel se agita aproximadamente durante 6 horas.

Solución administrable por vía oral:

Composición:

500 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. Una monodosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponde a 20 g de solución para vía oral.

Preparación:

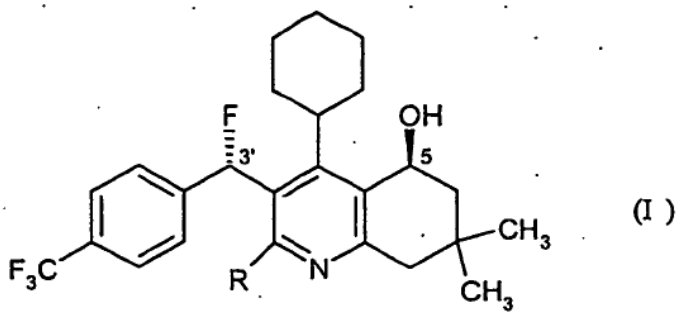
Se suspende el compuesto de acuerdo con la invención en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El proceso de agitación se continúa hasta la disolución completa del compuesto de acuerdo con la invención.

Solución i.v.:

Se disuelve el compuesto de acuerdo con la invención en una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente aceptable (por ejemplo, solución de cloruro de sodio isotónica, solución de glucosa al 5% y/o solución de PEG 400 al 30%). La solución se esteriliza por filtración y se envasa en recipientes para inyección estériles y libres de pirógenos.

REIVINDICACIONES

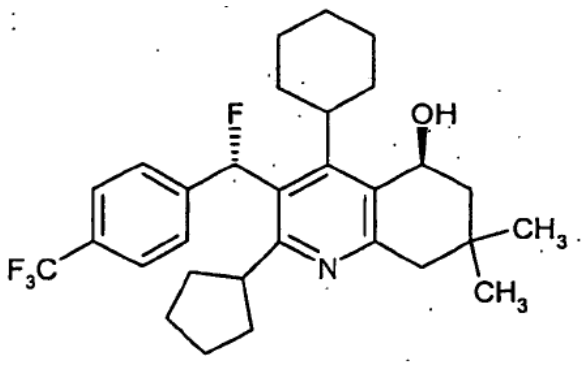
1. Compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que R representa ciclopentilo o iso-propilo, así como sus sales solvatos y solvatos de la sales.

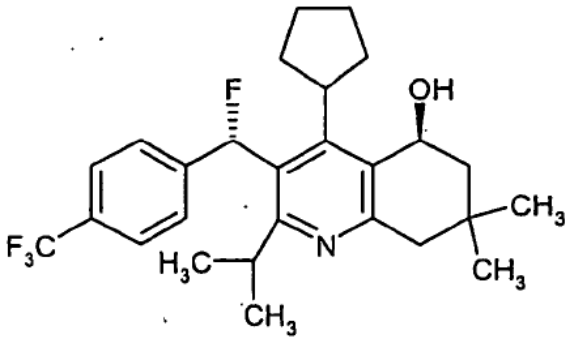
2. Compuesto de fórmula (Ia)



(Ia)

así como sus sales solvatos y solvatos de la sales.

3. Compuesto de fórmula (Ib)



(Ib)

así como sus sales solvatos y solvatos de la sales.

4. Compuestos como se definen en una de las reivindicaciones 1 a 3, para el tratamiento y/o prevención de enfermedades.

5. Uso de compuestos como se definen en una de las reivindicaciones 1 a 3, para la preparación de un medicamento para la prevención primaria y/o secundaria de enfermedades coronarias.

6. Uso de compuestos como se definen en una de las reivindicaciones 1 a 3, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de hipolipoproteinemias, dislipidemias, hipertrigliceridemias, hiperlipidemias, hipercolesterolemias, arterioesclerosis, restenosis, adiposidad (adipositas), obesidad (obesitas), diabetes, apoplejía y la enfermedad de Alzheimer.

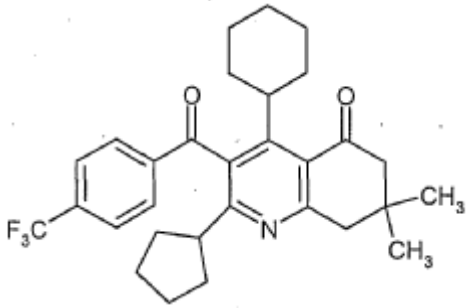
7. Medicamento que contiene los compuestos como se definen en una de las reivindicaciones 1 a 3, en combinación con un coadyuvante inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.

8. Medicamento que contiene los compuestos como se definen en una de las reivindicaciones 1 a 3, en combinación con uno o varios de otros principios activos seleccionados del grupo constituido por antidiabéticos, inhibidores de agregación de los trombocitos, anticoagulantes, antagonistas de calcio, antagonistas AII de la angiotensina, inhibidores de la ACE, bloqueadores beta, inhibidores de la fosfodiesterasa, estimuladores de la guanilatociclasa soluble, potenciadores de GMPc, diuréticos, agonistas del receptor de tiroides, inhibidores de HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la escualenosintasa, inhibidores de la escualenoperoxidasa, inhibidores de oxidoescualenociclasa, inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR, fibratos, inhibidores de la lipasa, inhibidores de la absorción del colesterol, inhibidores de la reabsorción de ácido biliar, adsorbedores de ácido biliar poliméricos y antagonistas de la lipoproteína(a).

9. Medicamento según la reivindicación 7 u 8 para la prevención primaria y/o secundaria de enfermedades coronarias.

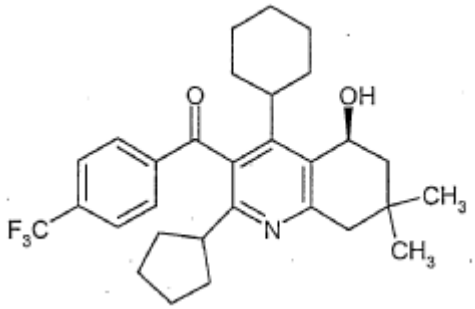
10. Medicamento según la reivindicación 7 u 8 para el tratamiento y/o prevención de hipolipoproteinemias, dislipidemias, hipertrigliceridemias, hiperlipidemias, hipercolesterolemias, arterioesclerosis, restenosis, adiposidad (adipositas), obesidad (obesitas), diabetes, apoplejía y la enfermedad de Alzheimer.

11. Procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (Ia), como se define en la reivindicación 2, caracterizado porque el compuesto de fórmula (IIa)



(IIa)

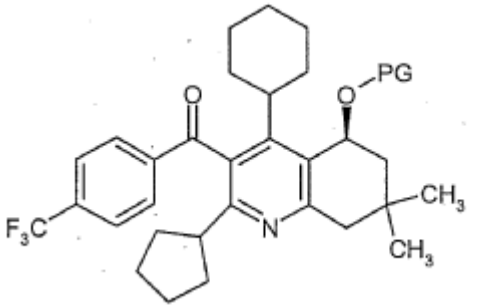
se transforma en primer lugar mediante una reducción asimétrica en el compuesto de fórmula (IIIa)



(IIIa)

luego este

[A] se hace reaccionar mediante incorporación de un grupo protector de hidroxi dando un compuesto de fórmula (IVa)



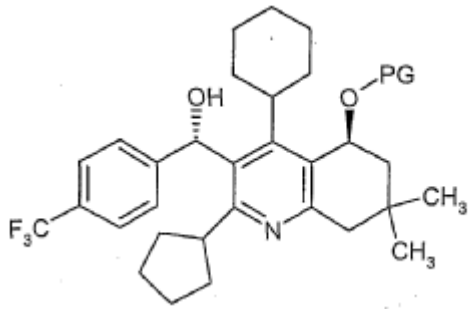
(IVa),

en la que

PG representa un grupo protector de hidroxi, preferiblemente un resto de fórmula $-SiR^1R^2R^3$, en la que

R^1, R^2 y R^3 son iguales o distintos y significan alquilo (C_1-C_4),

y a continuación se transforma mediante una reducción diastereoselectiva en un compuesto de fórmula (Va)

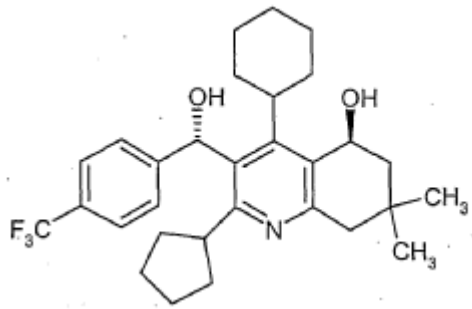


(Va),

en la que PG tiene el significado dado anteriormente,

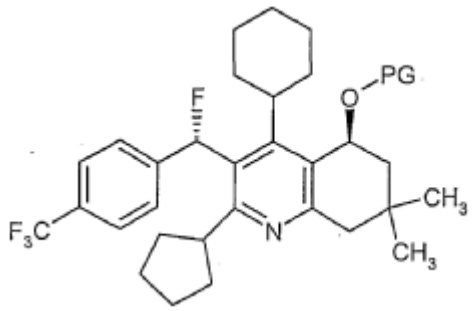
o

[B] se reduce en primer lugar diastereoselectivamente dando el compuesto de fórmula (VIa)



(VIa)

y este se transforma luego mediante incorporación regioselectiva del grupo protector de hidroxi PG en un compuesto de fórmula (V), a continuación el compuesto de fórmula (Va) se hace reaccionar con ayuda de un agente de fluoración dando un compuesto de fórmula (VIIa)



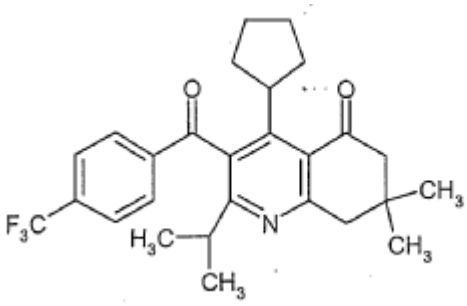
(VIIa),

en la que PG tiene el significado dado anteriormente,

y luego se escinde de nuevo el grupo protector de hidroxi PG según procedimientos habituales con obtención del compuesto de fórmula (Ia)

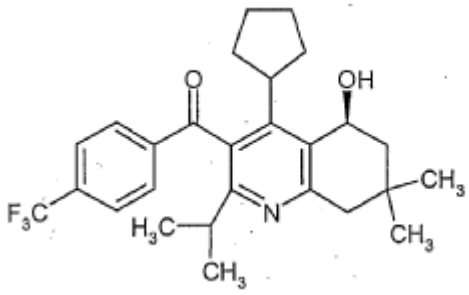
y el compuesto de fórmula (Ia) se hace reaccionar dado el caso con (i) los disolventes correspondientes y/o (ii) bases o ácidos dando sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

12. Procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (Ib), como se define en la reivindicación 3, caracterizado porque el compuesto de fórmula (IIb)



(IIIb)

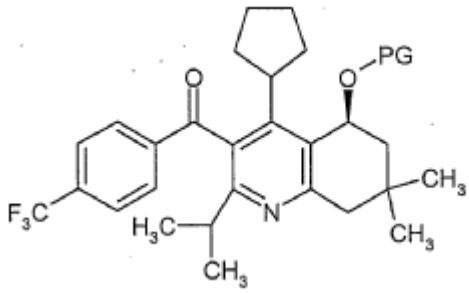
se transforma en primer lugar mediante una reducción asimétrica en el compuesto de fórmula (IIIb)



(IIIb)

este luego

[A] se hace reaccionar mediante incorporación de un grupo protector de hidroxi dando un compuesto de fórmula (IVb)



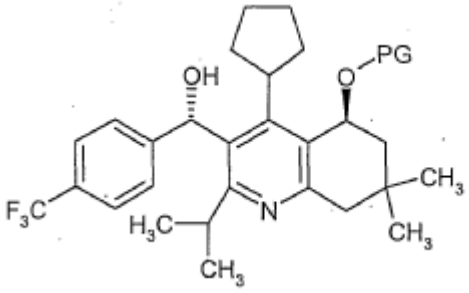
(IVb),

en la que

PG representa un grupo protector de hidroxi, preferiblemente un resto de fórmula -$SiR^1R^2R^3$, en la que

R^1, R^2 y R^3 son iguales o distintos y significan alquilo (C_1-C_4),

y a continuación se transforma mediante una reducción diastereoselectiva en un compuesto de fórmula (Vb)

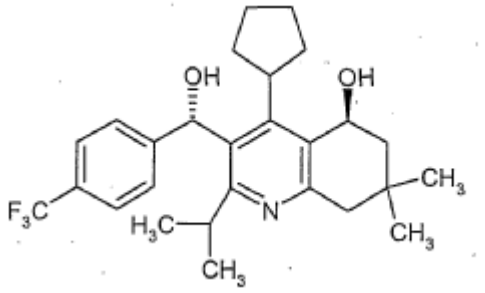


(Vb),

en la que PG tiene el significado dado anteriormente,

o

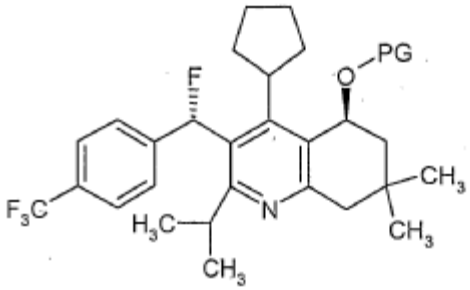
[B] se reduce en primer lugar diastereoselectivamente dando el compuesto de fórmula (VIb)



(VIb)

y este se transforma entonces mediante incorporación regioselectiva del grupo protector de hidroxi PG en un compuesto de fórmula (Vb),

a continuación se hace reaccionar el compuesto de fórmula (Vb) con ayuda de un agente de fluoración dando un compuesto de fómula (VIIb)



(VIIb),

en la que PG tiene el significado dado anteriormente,

y luego el grupo protector de hidroxi PG se escinde de nuevo según procedimientos habituales con obtención del compuesto de fórmula (Ib)

y el compuesto de fórmula (Ib) se hace reaccionar dado el caso con (i) los disolventes correspondientes y/o (ii) bases o ácidos dando sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.