

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 323**

51 Int. Cl.:
C07D 213/82 (2006.01)
C07D 231/14 (2006.01)
C07D 261/18 (2006.01)
C07D 275/02 (2006.01)
C07D 333/38 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07C 237/32 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07726239 .2**
96 Fecha de presentación: **29.01.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1984340**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.10.2008**

54 Título: **Derivados de antranilamida/2-amino-heteroareno-carboxamida**

30 Prioridad:
07.02.2006 EP 06101366

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.09.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.09.2012

73 Titular/es:
**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
GRENZACHERSTRASSE 124
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:
**CONTE, Aurelia;
KUEHNE, Holger;
LUEBBERS, Thomas;
MATTEI, Patrizio;
MAUGAIS, Cyrille;
MUELLER, Werner y
PFLIEGER, Philippe**

74 Agente/Representante:
Isern Jara, Jorge

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

ES 2 387 323 T3

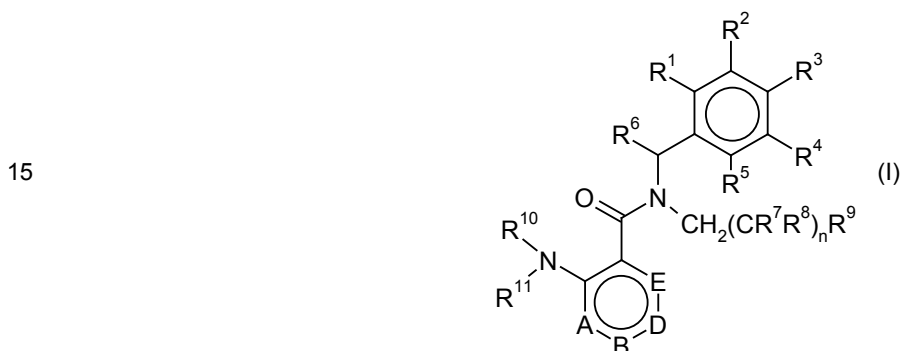
DESCRIPCIÓN

Derivados de antranilamida/2-amino-heteroareno-carboxamida

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de antranilamida y 2-amino-heteroareno-carboxamida, a procesos para su obtención, a su utilización como compuestos farmacéuticos y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

10 J. Med. Chem., 1987, 30 (2), 357-366 describe un compuesto que cae bajo el alcance de la presente fórmula 1 al que no obstante se renuncia en el presente invento. La EP-987251 describe compuestos para la inhibición de CETP pero estos se basan en un heterociclo de 1,2,3,4-tetrahidroquinolina.

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



en la que

R^1 , R^2 , R^4 y R^5 son con independencia hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o halógeno;

20 R^3 es alquilo C_1-C_6 , halogeno-alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $Si(\text{alquilo } C_1-C_6)_3$, $-OR^{12}$, en el que R^{12} es alquilo C_1-C_6 , halogeno-alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , fenilo, bencilo o $S(O)_2$ -alquilo C_1-C_6 , o pentafluorsulfuranilo; o

25 R^2 y R^3 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico de 5 ó 6 eslabones o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre N, O y S;

R^6 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

30 R^7 y R^8 son con independencia hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo o halógeno;

R^9 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , halogeno-alquilo C_1-C_6 , heterociclilo, heteroarilo, fenilo, naftilo, $-OR^{13}$, en el que R^{13} es alquilo C_1-C_6 o fenilo, $-NR^{14}R^{15}$, en el que R^{14} y R^{15} son con independencia hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o fenilo, o $-C(O)-OR^{16}$, en el que R^{16} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

35 R^{10} y R^{11} son con independencia hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , COR, en el que R es alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , $S(O)_2$ -alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 o fenilo; o, juntos, son alqueno C_1-C_6 ;

A es CR^{17} o N, en el que R^{17} es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o alqueno C_2-C_6 ;

40 B es CR^{18} o N, en el que R^{18} es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o alqueno C_2-C_6 ;

D es CR^{19} o N, en el que R^{19} es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 o fenilo;

45 E es CR^{20} o N, en el que R^{20} es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o alqueno C_2-C_6 ; o

E es CR^{20} y -A-B-D- es -N-O-, $-NR^{21}$ -N-, -S-N-, -S-CH- o -CH-S-, en el que R^{21} es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o alqueno C_2-C_6 ; o

E es N y -A-B-D- es -N-O-, -S-N-, -S-CH-, -CH-CH- o -CH-S-; o

50 E es S y -A-B-D- es -CH-CH-; y

n es el número 1, 2 ó 3;

y todas sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 Los compuestos de la fórmula I pueden llevar sustituyentes en su estructura, p.ej. pueden llevar sustituyentes apropiados de tipo alquilo, alquileo o fenilo, además el alquilo y alquileo pueden estar sustituidos por de uno a trece sustituyentes elegidos entre hidroxilo, halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, COOH, COO-alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆; fenilo puede estar sustituido de una a cinco veces por grupos elegidos con independencia entre alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halogeno-alquilo C₁-C₆, halogeno-alcoxi C₁-C₆, amino y halógeno.

10 Fenilo y heteroarilo pueden estar fusionados con un resto saturado o insaturado para formar un grupo bicíclico.

Los ejemplos de alquilo, solo o en combinación con otros grupos, incluyen a los restos hidrocarburo alifático saturado monovalente, de cadena lineal o ramificada, de uno a seis átomos de carbono, p.ej. metilo, etilo, propilo, 15 isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, los isómeros del pentilo y los isómeros del hexilo.

Los ejemplos de alqueno, solo o en combinación, incluyen a los restos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contienen un enlace olefínico y hasta 6 átomos de carbono, p.ej., hasta 4, p.ej. el etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo e isobutenilo.

20 Los ejemplos de arilo incluyen al fenilo y naftilo.

Los ejemplos de amino incluyen al amino, alquilamino, cicloalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilamino, carboxialquilamino, acilamino, sulfonilamino, acetidin-1-ilo y pirrolidin-1-ilo.

25 Los grupos heterocíclicos pueden ser saturados o insaturados y pueden contener uno o más heteroátomos adicionales, p.ej. nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los ejemplos de un grupo heterocíclico insaturado incluyen a un grupo heteroarilo, por ejemplo el piridinilo, 30 piridazinilo, pirimidinilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, furanilo, pirazolilo, p.ej. aminopiridinilo, aminopiridazinilo, aminopirimidinilo, aminotiofenilo, aminopirazolilo, aminotiazolilo, aminoisotiazolilo, aminoisoxazolilo, p.ej. 2-aminopiridin-3-ilo, 3-aminopiridin-2-ilo, 4-aminopiridin-3-ilo, 3-aminopiridin-4-ilo, 3-amino-35 pirazin-2-ilo, 4-aminopiridazin-3-ilo, 5-aminopiridazin-4-ilo, 3-aminopiridazin-4-ilo, 4-aminopirimidin-5-ilo, 5-aminopirimidin-4-ilo, 5-aminotiazol-4-ilo, 5-aminoisotiazol-4-ilo y 3-aminoisoxazol-4-ilo, 2-aminotiofen-3-ilo, 3-aminotiofen-2-ilo, 3-aminotiofen-4-ilo, 5-aminopirazol-4-ilo y pueden estar sin sustituir o sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo que, de nuevo, puede estar sin sustituir o sustituido por uno o más de los sustituyentes recién mencionados.

Los ejemplos de halógeno incluyen al flúor, cloro, bromo, yodo.

40 El término halogeno-alquilo C₁-C₆ indica grupos alquilo C₁-C₆ ya definidos antes, en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C₁-C₆ se ha reemplazado por un átomo de halógeno, p.ej. flúor o cloro. Los ejemplos de grupos alquilo C₁-C₆ halogenado incluyen al trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo y clorodifluorometilo.

45 El término halogeno-alcoxi C₁-C₆ indica grupos alcoxi C₁-C₆ ya definidos antes, en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi C₁-C₆ se ha reemplazado por un átomo de halógeno, p.ej. flúor o cloro. Los ejemplos de grupos alquilo C₁-C₆ halogenado incluyen al trifluorometoxi, difluorometoxi, fluorometoxi y clorodifluorometoxi.

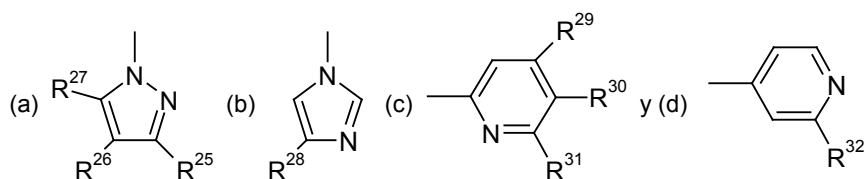
50 El término (alcoxi C₁-C₆)-halogeno-alquilo C₁-C₆ indica grupos halogeno-alquilo C₁-C₆ ya definidos antes, en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo halogeno-alquilo C₁-C₆ se ha reemplazado por un grupo alcoxi. Un ejemplo de grupo (alcoxi C₁-C₆)-halogeno-alquilo C₁-C₆ es el 2,2,2-trifluor-1-metoxi-1-trifluorometil-etilo.

Los compuestos de la invención existen en forma libre o en forma de sal, p.ej. en forma de sal de adición de ácido. e da por supuesto que la invención incluye a los compuestos de la fórmula I tanto en forma libre como en forma de sal, p.ej. en forma de sal clorhidrato, sulfato o sal sódica.

En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ es hidrógeno o halógeno. En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ es hidrógeno o cloro. En otra forma de ejecución más, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ es hidrógeno.

En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R² es hidrógeno o halógeno. En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R² es hidrógeno, flúor o cloro. En otra forma de ejecución más, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R² es hidrógeno.

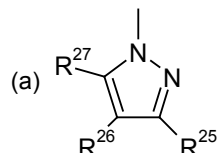
- 5 En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R³ es alquilo C₁-C₆, halógeno-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ que está sustituido de una a once veces por halógeno o alcoxi C₁-C₆, Si(alquilo C₁-C₆)₃, -OR¹², en el que R¹² es alquilo C₁-C₆ que está sustituido de una a seis veces por sustituyentes elegidos entre halógeno, COO-alquilo C₁-C₆, hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₆ y fenilo, que está sin sustituir o sustituido por halógeno o ciano; fenilo; o S(O)₂-alquilo C₁-C₆; o pentafluorsulfuranilo. En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R³ es alquilo C₁-C₆, halógeno-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ que está sustituido de una a once veces por halógeno o alcoxi C₁-C₆, -OR¹², en el que R¹² es alquilo C₁-C₆ que está sustituido de una a seis veces por sustituyentes elegidos entre halógeno, hidroxilo y cicloalquilo C₃-C₆; fenilo; o S(O)₂-alquilo C₁-C₆; o pentafluorsulfuranilo. En otra forma de ejecución más, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R³ es alquilo C₁-C₆, halógeno-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ que está sustituido de una a once veces por halógeno o alcoxi C₁-C₆, -OR¹², en el que R¹² es alquilo C₁-C₆, que está sin sustituir o sustituido de una a seis veces por halógeno. En otra forma de ejecución más, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R³ es CH₃, CH₂CH₃, C(CH₃)₃, CH(CH₃)₂, CF₃, CF(CF₃)₂, CF₂CF₃, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-fluor-ciclopropilo, 1-fluorciclobutilo, 1-metoxiciclopropilo, 1-metoxiciclobutilo, OC(CH₃)₃, OCF₃, OCF₂CHF₂, OCH₂COOCH₃, OCH₂CH(OH)CF₃, OCH₂-ciclopropilo, O-4-fluorbencilo, O-4-cianobencilo, fenoxi, OS(O)₂CH₃, Si(CH₃)₃ o SF₅. En otra forma de ejecución más, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R³ es CH₃, CH₂CH₃, C(CH₃)₃, CF₃, CF(CF₃)₂, CF₂CF₃, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-fluorciclopropilo, 1-fluorciclobutilo, 1-metoxiciclopropilo, 1-metoxiciclobutilo, OC(CH₃)₃, OCF₃ o OCF₂CHF₂. En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R³ es alquilo C₁-C₆ sin sustituir, alquilo C₁-C₆ sustituido por halógeno o cicloalquilo C₃-C₆ sin sustituir. En otra forma de ejecución más, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R³ es CH₃, CH₂CH₃, C(CH₃)₃, CH(CH₃)₂, CF₃, CF(CF₃)₂, CF₂CF₃, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.
- 25 En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R⁴ es hidrógeno.
- 30 En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R⁵ es hidrógeno.
- En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R⁶ es hidrógeno.
- 35 En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R⁷ es hidrógeno, hidroxilo o halógeno.
- En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R⁸ es hidrógeno, hidroxilo o halógeno.
- 40 En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R⁷ es hidrógeno o halógeno y R⁸ es hidrógeno, hidroxilo o halógeno. En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R⁷ es hidrógeno y R⁸ es hidrógeno o R⁷ es hidrógeno y R⁸ es hidroxilo o halógeno. En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R⁷ es halógeno y R⁸ es halógeno.
- 45 En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R⁹ es hidrógeno, heteroarilo, que está sin sustituir o sustituido de una a cinco veces por sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo C₁-C₆, halógeno-alquilo C₁-C₆ y fenilo, fenilo que está sin sustituir o sustituido de una a cinco veces por sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo C₁-C₆, halógeno-alquilo C₁-C₆ y halógeno-alcoxi C₁-C₆, naftilo, -OR¹³, en el que R¹³ es alquilo C₁-C₆ o fenilo, o -NR¹⁴R¹⁵, en el que R¹⁴ y R¹⁵ son con independencia hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o fenilo, que está sin sustituir o sustituido por halógeno. En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R⁹ es hidrógeno, heteroarilo, que está sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo C₁-C₆, halógeno-alquilo C₁-C₆ y fenilo, fenilo que está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo C₁-C₆, halógeno-alquilo C₁-C₆ y halógeno-alcoxi C₁-C₆, naftilo, -OR¹³, en el que R¹³ es fenilo, o -NR¹⁴R¹⁵, en el que R¹⁴ y R¹⁵ son con independencia hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o fenilo que está sustituido por halógeno.
- 55 En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R⁹ es un heteroarilo elegido entre



en los que R^{25} , R^{26} y R^{27} son con independencia hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, halogeno-alquilo C₁-C₆ o fenilo, R^{28} y R^{32} son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, halogeno-alquilo C₁-C₆ o fenilo, y R^{29} , R^{30} y R^{31} son con independencia hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, halogeno-alquilo C₁-C₆ o fenilo.

5

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^9 es



en el que

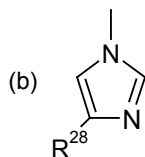
10 R^{25} es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halogeno-alquilo C₁-C₆ o fenilo;

R^{26} es hidrógeno o halógeno;

R^{27} es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o halogeno-alquilo C₁-C₆.

15

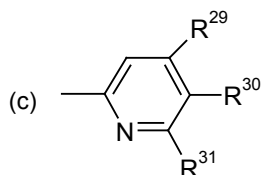
En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^9 es



en el que R^{28} es halogeno-alquilo C₁-C₆.

20

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^9 es



en el que

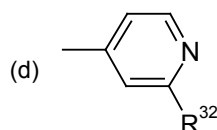
25 R^{29} es hidrógeno o halogeno-alquilo C₁-C₆;

R^{30} es hidrógeno, halógeno o halogeno-alquilo C₁-C₆; y

R^{31} es hidrógeno o halogeno-alquilo C₁-C₆.

30

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^9 es

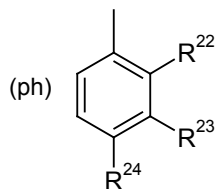


en el que R^{32} es halógeno.

35

En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^9 es hidrógeno.

En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R⁹ es fenilo, que está sin sustituir o sustituido de una a cinco veces por sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo C₁-C₆, halogeno-alquilo C₁-C₆ y halogeno-alcoxi C₁-C₆. En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R⁹ es fenilo, que está sin sustituir o sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo C₁-C₆, halogeno-alquilo C₁-C₆ y halogeno-alcoxi C₁-C₆. En otra forma de ejecución más, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R⁹ es un grupo



en el que R²², R²³ y R²⁴ son con independencia hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, halogeno-alquilo C₁-C₆ o halogeno-alcoxi C₁-C₆. En otra forma de ejecución más, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R⁹ es un grupo (ph), en el que R²² es hidrógeno o halógeno; R²³ es hidrógeno, halógeno, halogeno-alquilo C₁-C₆ o halogeno-alcoxi C₁-C₆; y R²⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, halogeno-alquilo C₁-C₆ o halogeno-alcoxi C₁-C₆. En otra forma de ejecución más, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R⁹ es un grupo (ph), en el que R²² es hidrógeno; R²³ es hidrógeno, halogeno-alquilo C₁-C₆ o halogeno-alcoxi C₁-C₆; y R²⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R⁹ es naftilo.

En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R⁹ es -OR¹³, en el que R¹³ es alquilo C₁-C₆ o fenilo. En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R⁹ es -OR¹³, en el que R¹³ es fenilo.

En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R⁹ es -NR¹⁴R¹⁵, en el que R¹⁴ y R¹⁵ son con independencia hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o fenilo, que está sin sustituir o sustituido por halógeno. En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R⁹ es -NR¹⁴R¹⁵, en el que R¹⁴ y R¹⁵ son con independencia hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o fenilo sustituido por halógeno.

En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R¹⁰ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ que está sustituido por hidroxilo, ciano, cicloalquilo C₃-C₆, COOH o COO-alquilo C₁-C₆; COR, en el que R es alquilo C₁-C₆, halogeno-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆; S(O)₂-alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆. En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R¹⁰ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sin sustituir, alquilo C₁-C₆ que está sustituido por ciano; COR, en el que R es alquilo C₁-C₆; o cicloalquilo C₃-C₆. En otra forma de ejecución más, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R¹⁰ es alquilo C₁-C₆ sin sustituir.

En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆. En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R¹¹ es hidrógeno.

En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R¹⁰ y R¹¹ son, juntos, un alquilenilo C₁-C₆, que está sin sustituir o sustituido por hidroxilo.

En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que E es CR²⁰ y -A-B-D- es -CR¹⁷-CR¹⁸-CR¹⁹-, -N-CR¹⁸-CR¹⁹-, -CR¹⁷-N-CR¹⁹-, -CR¹⁷-CR¹⁸-N-, -N-CR¹⁸-N-, -N-N-CR¹⁹-, -N-O-, -NR²¹-N-, -S-N-, -S-CH- o -CH-S-, en los que R¹⁷, R¹⁸ y R²⁰ son con independencia hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o alquilenilo C₂-C₆ y R¹⁹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilenilo C₂-C₆ o fenilo. En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que E es CR²⁰ y -A-B-D- es -CR¹⁷-CR¹⁸-CR¹⁹-, -N-CR¹⁸-CR¹⁹-, -CR¹⁷-N-CR¹⁹-, -CR¹⁷-CR¹⁸-N-, -N-CR¹⁸-N-, -N-N-CR¹⁹-, -N-O-, -NR²¹-N-, -S-N- o -S-CH-, en los que R¹⁷ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆; R¹⁸ es hidrógeno; R¹⁹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, halogeno-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilenilo C₂-C₆ o fenilo; R²⁰ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆; y R²¹ es alquilo C₁-C₆.

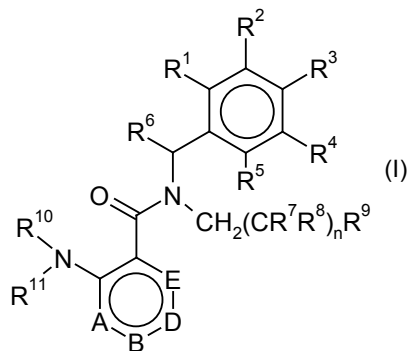
En otra forma de ejecución más, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que E es CR²⁰ y -A-B-D- es -CR¹⁷-CR¹⁸-CR¹⁹-, -N-CR¹⁸-CR¹⁹-, -CR¹⁷-N-CR¹⁹-, -N-CR¹⁸-N-, -N-N-CR¹⁹-, -S-N- o -S-CH-, en los que R¹⁷ es hidrógeno o halógeno; R¹⁸ es hidrógeno; R¹⁹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, halogeno-alquilo C₁-C₆ o alquilenilo C₂-C₆; y R²⁰ es hidrógeno o halógeno.

En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que E es N y -A-B-D- es -CR¹⁷-CR¹⁸-CR¹⁹-, -N-CR¹⁸-CR¹⁹-, -CR¹⁷-N-CR¹⁹-, -N-O-, -S-N-, -S-CH-, -CH-CH- o -CH-S-, en los que R¹⁷, R¹⁸ y R²⁰ son con independencia hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o alqueno C₂-C₆, y R¹⁹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o fenilo. En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que E es N y -A-B-D- es -CR¹⁷-CR¹⁸-CR¹⁹-, -N-CR¹⁸-CR¹⁹-, -CR¹⁷-N-CR¹⁹- o -S-N-, en los que R¹⁷ es hidrógeno o halógeno; R¹⁸ es hidrógeno; y R¹⁹ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆. En otra forma de ejecución más, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que E es N y -A-B-D- es -CR¹⁷-CR¹⁸-CR¹⁹-, -N-CR¹⁸-CR¹⁹- o -CR¹⁷-N-CR¹⁹-, en los que R¹⁷ es hidrógeno o halógeno; R¹⁸ es hidrógeno; y R¹⁹ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆.

En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que E es S y -A-B-D- es -CH-CH-.

En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que n es 1. En una forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que n es 3.

Además de lo dicho en los apartados anteriores, la presente invención proporciona un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula I



en la que

R¹, R², R⁴ y R⁵ son con independencia hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o halógeno;

R³ es alquilo C₁-C₆, halogeno-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, Si(alquilo C₁-C₆)₃, -OR¹², en el que R¹² es alquilo C₁-C₆, halogeno-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, bencilo o S(O)₂-alquilo C₁-C₆, o pentafluorsulfuranilo;

R² y R³ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico de 5 ó 6 eslabones o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre N, O y S;

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R⁷ y R⁸ son con independencia hidrógeno, alquilo C₁-C₆, hidroxilo o halógeno;

R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, halogeno-alquilo C₁-C₆, heterociclilo, heteroarilo, fenilo, naftilo, -OR¹³, en el que R¹³ es alquilo C₁-C₆ o fenilo, -NR¹⁴R¹⁵, en el que R¹⁴ y R¹⁵ son con independencia hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o fenilo, o -C(O)-OR¹⁶, en el que R¹⁶ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R¹⁰ y R¹¹ son con independencia hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, COR, en el que R es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, S(O)₂-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, o fenilo; o, juntos, son alqueno C₁-C₆;

A es CR¹⁷ o N, en el que R¹⁷ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o alqueno C₂-C₆;

B es CR¹⁸ o N, en el que R¹⁸ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o alqueno C₂-C₆;

D es CR¹⁹ o N, en el que R¹⁹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o fenilo;

E es CR²⁰ o N, en el que R²⁰ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o alqueno C₂-C₆; o

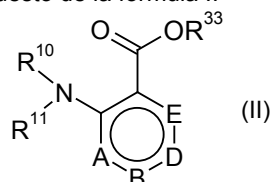
E es CR²⁰ y -A-B-D- es -N-O-, -NR²¹-N-, -S-N-, -S-CH- o -CH-S-, en el que R²¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o alqueno C₂-C₆; o

E es N y -A-B-D- es -N-O-, -S-N-, -S-CH-, -CH-CH- o -CH-S-; o

E es S y -A-B-D- es -CH-CH-; y
n es el número 1, 2 ó 3;

cuyo proceso consiste en:

- 5 hacer reaccionar un derivado ácido, un compuesto de la fórmula II

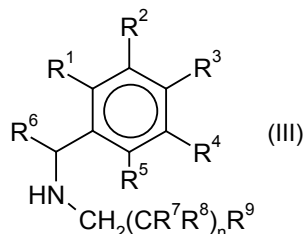


en la que

- 10 R^{33} es hidrógeno, Li, Na, K o alquilo C_1-C_6 ; y

R^{10} , R^{11} , A, B, D y E tienen los significados definidos antes;

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



15

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y n tienen los significados definidos antes.

- Si en este proceso se emplean los compuestos de la fórmula II, en la que R^{33} es hidrógeno o Li, Na o K (ácidos),
pueden utilizarse reactivos estándar de adición de péptidos para activar el ácido antes de la reacción de adición. Por
20 ejemplo, el derivado ácido de la fórmula II (R^{33} es hidrógeno, Li, Na, K) se mezcla con un reactivo de adición, por
ejemplo el EDC o EDC-HCl, DCC, HBTU o TBTU en un disolvente inerte por ejemplo N,N-dimetilformamida,
dimetilacetamida (DMA) o diclorometano (DCM) junto con el derivado apropiado de amina secundaria III.
Opcionalmente se añade una base (p.ej. N,N-diisopropil-etil-amina, trietilamina, N-metil-morfolina)
y/o 1-hidroxibenzotriazol (HOBT). Se agita la mezcla reaccionante a una temperatura de -30°C a 70°C (p.ej. tempe-
25 ratura ambiente) de 1 a 24 h.

- Como alternativa para el proceso de adición pueden utilizarse ésteres de la fórmula II (R^{33} es alquilo C_1-C_6 , p.ej. CH_3
o C_2H_5). En tal caso se trata el derivado amina III con trimetil-aluminio en un disolvente inerte, por ejemplo el DCM o
30 tolueno a temperatura ambiente antes de la adición del derivado éster II.

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un proceso para la obtención de un compuesto de la
fórmula I, en la que

- 35 R^1 , R^2 , R^4 y R^5 son con independencia hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o halógeno;

R^3 es alquilo C_1-C_6 , halogeno-alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $\text{Si}(\text{alquilo } C_1-C_6)_3$, $-\text{OR}^{12}$, en el que R^{12} es alquilo
 C_1-C_6 , halogeno-alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , fenilo, bencilo o $\text{S}(\text{O})_2$ -alquilo C_1-C_6 , o pentafluorsulfuranilo;
o

- 40 R^2 y R^3 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico de 5 ó 6 eslabones o
un anillo heterocíclico de 5 ó 6 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre N, O y S;

R^6 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

- 45 R^7 y R^8 son con independencia hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo o halógeno;

R^9 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , halogeno-alquilo C_1-C_6 , heterociclilo, heteroarilo, fenilo, naftilo,
 $-\text{OR}^{13}$, en el que R^{13} es alquilo C_1-C_6 o fenilo, $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, en el que R^{14} y R^{15} son con independencia
hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o fenilo, o $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{16}$, en el que R^{16} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

- 50 R^{10} es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , COR, en el que R es alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 ,
 $\text{S}(\text{O})_2$ -alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , o fenilo;

R¹¹ es hidrógeno;

A es CR¹⁷ o N, en el que R¹⁷ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o alquenido C₂-C₆;

5 B es CR¹⁸ o N, en el que R¹⁸ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o alquenido C₂-C₆;

D es CR¹⁹ o N, en el que R¹⁹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquenido C₂-C₆ o fenilo;

E es CR²⁰ o N, en el que R²⁰ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o alquenido C₂-C₆; o

10 E es CR²⁰ y -A-B-D- es -N-O-, -NR²¹-N-, -S-N-, -S-CH- o -CH-S-, en el que R²¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o alquenido C₂-C₆; o

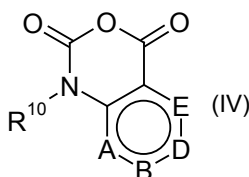
15 E es N y -A-B-D- es -N-O-, -S-N-, -S-CH-, -CH-CH- o -CH-S-; o

E es S y -A-B-D- es -CH-CH-; y

n es el número 1, 2 ó 3;

20 cuyo proceso consiste en:

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV



en la que

25 R¹⁰, A, B, D y E tienen los significados definidos anteriormente;

con un derivado de amina secundaria, un compuesto de la fórmula III, en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y n tienen los significados definidos anteriormente.

30 Se mezclan un compuesto de la fórmula IV y un compuesto de la fórmula III en un disolvente inerte, por ejemplo DMF o tolueno y se calienta la mezcla reaccionante (p.ej. a reflujo) durante 1 - 24 h. Los compuestos de la fórmula IV son productos comerciales o pueden sintetizarse con arreglo a procedimientos de la bibliografía técnica o del modo descrito en la sección de los ejemplos.

35 En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona además un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula I, en la que

R¹, R², R⁴ y R⁵ son con independencia hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o halógeno;

40 R³ es alquilo C₁-C₆, halogeno-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, Si(alquilo C₁-C₆)₃, -OR¹², en el que R¹² es alquilo C₁-C₆, halogeno-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, bencilo o S(O)₂-alquilo C₁-C₆, o pentafluorsulfuraniolo;

R² y R³ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico de 5 ó 6 eslabones o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre N, O y S;

45 R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R⁷ y R⁸ son con independencia hidrógeno, alquilo C₁-C₆, hidroxilo o halógeno;

50 R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenido C₂-C₆, halogeno-alquilo C₁-C₆, heterociclilo, heteroarilo, fenilo, naftilo, -OR¹³, en el que R¹³ es alquilo C₁-C₆ o fenilo, -NR¹⁴R¹⁵, en el que R¹⁴ y R¹⁵ son con independencia hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o fenilo o -C(O)-OR¹⁶, en el que R¹⁶ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

55 R¹⁰ y R¹¹ son con independencia hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, COR, en el que R es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, S(O)₂-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o fenilo; o, juntos, son alquenido C₁-C₆;

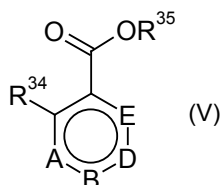
E es CR²⁰ y -A-B-D- es -N-CR¹⁸-N-;

R¹⁸ y R²⁰ son con independencia hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o alquenido C₂-C₆; y

n es el número 1, 2 ó 3;

cuyo proceso consiste en:

5 hacer reaccionar un compuesto de la fórmula V



en la que

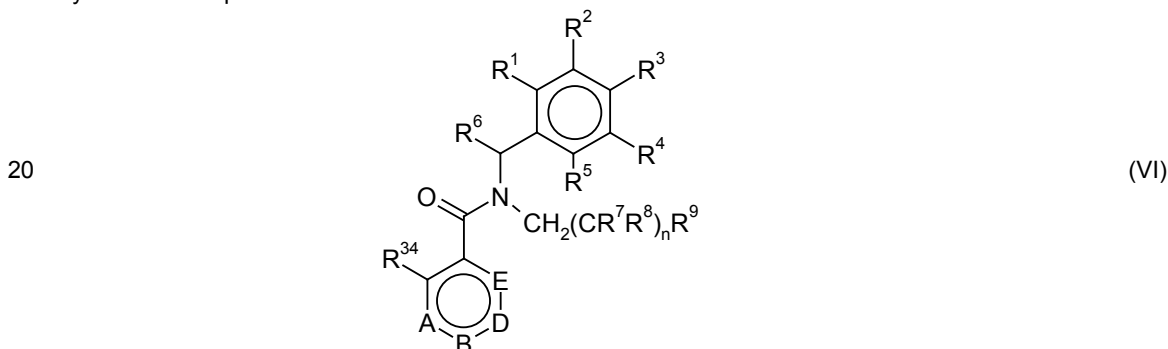
10 R^{34} es halógeno, p.ej. Cl o F;

R^{35} es hidrógeno, Li, Na o K;

15 E es CR^{20} y -A-B-D- es $-N-CR^{18}-N-$; en los que R^{18} y R^{20} son con independencia hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o alqueno C_2-C_6 ;

con un compuesto de la fórmula III, en la que $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ y n tienen los significados definidos anteriormente,

y tratar el compuesto resultante de la fórmula VI



con un derivado de amina $HNR^{10}R^{11}$.

25 La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente inerte, por ejemplo THF, dioxano, agua o mezclas de los mismos, a una temperatura elevada, empleando un sistema de calentamiento convencional o p.ej. microondas.

30 Los compuestos de la fórmula I, en la que R^{10} y R^{11} son hidrógeno (Ic), pueden transformarse en compuestos de la fórmula I, en la que R^{10} es alquilo C_1-C_6 , COR, en el que R es alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , $S(O)_2$ -alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 o fenilo; y R^{11} es hidrógeno; ya sea por alquilación reductora, por acilación o sulfonilación en función de la naturaleza del sustituyente R^{10} que se introduzca. Estas reacciones de alquilación, acilación o sulfonilación pueden efectuarse aplicando condiciones estándar descritas en la bibliografía técnica.

35 La conversión de los compuestos de la fórmula I, en la que R^{10} es hidrógeno y R^{11} es trifluoracetilo, en derivados de la fórmula I, en la que R^{10} es alquilo C_1-C_6 , puede realizarse en dos pasos, por reacción de un compuesto de la fórmula I, en la que R^{11} es trifluoracetilo y R^{10} es hidrógeno, con un agente alquilante $R^{10}-X$ (en el que R^{10} es alquilo C_1-C_6 y X es halógeno, p.ej. Cl, Br, I) en presencia de una base, por ejemplo hidruro sódico, en un disolvente inerte del tipo DMF o DMA (puede añadirse opcionalmente DMPU), para obtener los compuestos de la fórmula I, en la que R^{11} es trifluoracetilo y R^{10} es alquilo C_1-C_6 , con posterior eliminación del grupo trifluoracetamida con una base del tipo hidróxido sódico o hidróxido potásico, en un disolvente tal como el metanol o el etanol, a una temperatura entre $0^\circ C$ y $100^\circ C$.

40 En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula I, en la que

45 R^1, R^2, R^4 y R^5 son con independencia hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o halógeno;

R^3 es $-OR^{12}$, en el que R^{12} es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , fenilo, bencilo o $S(O)_2$ -alquilo C_1-C_6 ;

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R⁷ y R⁸ son con independencia hidrógeno, alquilo C₁-C₆, hidroxilo o halógeno;

5 R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, halogeno-alquilo C₁-C₆, heterociclilo, heteroarilo, fenilo, naftilo, -OR¹³, en el que R¹³ es alquilo C₁-C₆ o fenilo, -NR¹⁴R¹⁵, en el que R¹⁴ y R¹⁵ son con independencia hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o fenilo, o -C(O)-OR¹⁶, en el que R¹⁶ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

10 R¹⁰ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, COR, en el que R es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, S(O)₂-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, o fenilo;

R¹¹ es hidrógeno;

15 A es CR¹⁷ o N, en el que R¹⁷ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o alqueno C₂-C₆;

B es CR¹⁸ o N, en el que R¹⁸ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o alqueno C₂-C₆;

D es CR¹⁹ o N, en el que R¹⁹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o fenilo;

20 E es CR²⁰ o N, en el que R²⁰ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o alqueno C₂-C₆; o

E es CR²⁰ y -A-B-D- es -N-O-, -NR²¹-N-, -S-N-, -S-CH- o -CH-S-, en el que R²¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o alqueno C₂-C₆; o

25 E es N y -A-B-D- es -N-O-, -S-N-, -S-CH-, -CH-CH- o -CH-S-; o

E es S y -A-B-D- es -CH-CH-; y

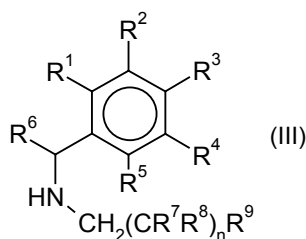
n es el número 1, 2 ó 3;

30 cuyo proceso consiste en la rotura del enlace éter bencílico de un compuesto de la fórmula I, en la que R³ es benciloxi (p.ej. con H₂, Pd/C en acetato de etilo) y en la reacción del compuesto resultante con un agente alquilante R¹²-X (en el que X = Cl, Br, I) en presencia de una base, por ejemplo carbonato potásico, en un disolvente inerte del tipo DMF o DMA, a una temperatura entre 0°C y 100°C.

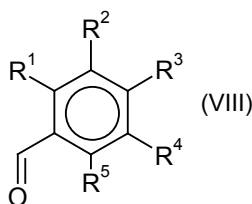
35 Los derivados ácidos de la fórmula II son productos comerciales o pueden obtenerse del modo descrito en la sección de los ejemplos.

40 Las aminas secundarias de la fórmula general III pueden sintetizarse por métodos estándar. Pueden obtenerse del modo descrito a continuación.

Los compuestos de la fórmula III



45 en la que R⁶ es hidrógeno, puede obtenerse por aminación reductora de un benzaldehído, un compuesto de la fórmula VIII

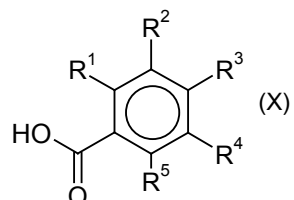


con una amina, un compuesto de la fórmula IX



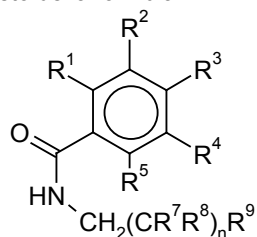
La reacción anterior puede tener lugar en presencia de un agente reductor apropiado, p.ej. borhidruro sódico.

- 5 Como alternativa, los compuestos de la fórmula III, en la que R⁶ es hidrógeno, pueden obtenerse por reacción de un compuesto de la fórmula X



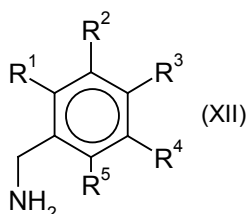
con un compuesto de la fórmula IX y reducción de la amida resultante, el compuesto de la fórmula XI

10

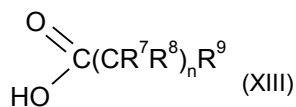


Los compuestos de la fórmula VIII y IX son productos comerciales o pueden sintetizarse aplicando métodos estándar, como son los descritos en la sección de los ejemplos.

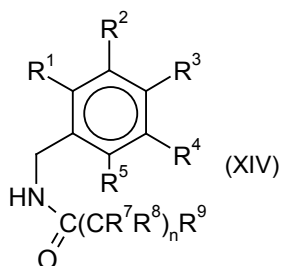
- 15 Como alternativa, los compuestos de la fórmula III, en la que R⁶ es hidrógeno, pueden obtenerse por reacción de un compuesto de la fórmula XII



con un compuesto de la fórmula XIII



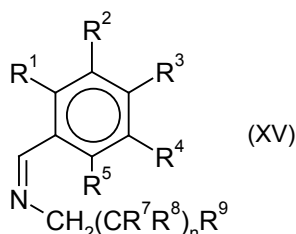
- 20 y reducción de la amida resultante, un compuesto de la fórmula XIV



- 25 Los derivados de amida de la fórmula XI pueden obtenerse por reacción de derivados de ácido benzoico X con aminas IX, mientras que las amidas de la fórmula XIV pueden sintetizarse por adición de las aminas bencílicas XII con los ácidos XIII. Estas reacciones de formación de amida pueden efectuarse empleando los reactivos y condiciones estándar (descritos anteriormente). Las aminas y los ácidos de partida necesarios son productos

comerciales o puede sintetizarse aplicando condiciones estándar, como son las descritas en la sección de los ejemplos.

- 5 Como alternativa, los compuestos de la fórmula III, en la que R⁶ es alquilo C₁-C₆, pueden obtenerse por reacción de un compuesto de la fórmula XV



con un reactivo de alquil-litio R^rLi, en el que R^r es alquilo C₁-C₆, p.ej. con metil-litio, en presencia de un ácido de Lewis, tal como el eterato de etilo del trifluoruro de boro.

- 10 Las iminas XV pueden obtenerse a partir de aldehídos VIII y aminas IX por métodos estándar.

En los ejemplos se emplean las abreviaturas siguientes: t.amb.: temperatura ambiente; DMF: N,N-dimetilformamida; DCM: diclorometano.

- 15 En general, en esta solicitud se utiliza la nomenclatura basada en el programa AUTONOMTM v.4,0, un sistema computerizado del Instituto Beilstein para la generación de la nomenclatura sistemática de la IUPAC.

Obtención de los compuestos de partida

Aldehídos (ácidos/nitrilos): (compuestos de las fórmulas VIII y X)

20

Ejemplo S1-A

Obtención del 4-ciclopropil-benzaldehído

- 25 A una solución de 1-bromo-4-ciclopropilbenceno [sintetizado de modo similar al procedimiento descrito en J. Org. Chem. **41**, 2262-2266, 1976] (1,58 g, 8,04 mmoles) en THF a -78°C se le añade n-BuLi (5,08 ml, solución 1,6M en hexano, 8,11 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 10 min. Después se añade la DMF (1,25 ml, 16,08 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 15 min. Se calienta lentamente la mezcla reaccionante a 0°C (durante 2 h) y se agita a 0°C durante 1 h. Se interrumpe la reacción con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae la fase acuosa con éter. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose un residuo, que se purifica por cromatografía de columna flash (1:9 éter de dietilo/pentano), obteniéndose el 4-ciclopropil-benzaldehído (1,10 g, 94%) en forma de aceite incoloro. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 9,94 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,13-1,06 (m, 2H), 0,84-0,78 (m, 2H).

Ejemplo S2-A

Obtención del 4-ciclobutil-benzaldehído

- 40 a) Obtención del 1-(4-bromofenil)-ciclobutanol
A una solución de 1,4-dibromobenceno (1,00 g, 4,24 mmoles) a -78°C en éter (20 ml) se le añade n-BuLi (2,65 ml, solución 1,6 M en hexano, 4,24 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 30 min. Después se añade la ciclobutanona (348 µl, 4,66 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 15 min. Se calienta lentamente la mezcla reaccionante a 0°C (durante 2h) y se agita durante 1 h más. Se le añade agua y una solución saturada de NH₄Cl y se extrae la mezcla reaccionante con éter. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose un residuo, que se purifica por cromatografía de columna flash (1:4 éter/pentano), obteniéndose el 1-(4-bromofenil)-ciclobutanol (330 mg, 34%) en forma de aceite incoloro. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 2,57-2,48 (m, 2H), 2,41-2,31 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,69 (m, 1H).

- 50 b) Obtención del bromo-4-ciclobutil-benceno

- 55 A una solución de 1,37 g de 1-(4-bromofenil)-ciclobutanol (6 mmoles) en 15 ml de DCM se le añaden 1,15 ml de trietilsilano (7,2 mmoles) y se enfría la mezcla a -78°C. Después se le añaden 1,15 ml de del complejo eterato de dietilo de trifluoruro de boro, se calienta la mezcla reaccionante a -40°C y se agita durante 8 h. Se interrumpe la reacción por adición de una solución acuosa al 10% de KHCO₃ y se extrae la mezcla tres veces con DCM. Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico y se concentran. Se purifica el residuo restante por cromatografía de columna (gel de sílice; ciclohexano), obteniéndose 0,84 g (66%) del 1-bromo-4-ciclobutil-benceno en forma de líquido incoloro. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1,85 (m, 1H), 1,92-2,18 (m, 3H), 2,33 (m, 2H), 3,49 (quint., J = 8,5 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 2H).

c) Obtención de 4-ciclobutil-benzaldehído

Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito para el 4-ciclopropil-benzaldehído (descrito en el ejemplo S1-A) utilizando 830 mg de 1-bromo-4-ciclobutil-benceno (3,93 mmoles), 2,7 ml de una solución 1,6 de n-BuLi en hexano (4,32 mmoles) y 605 μ l de DMF (7,86 mmoles). Se purifica el residuo aislado por cromatografía de columna flash (5:95 EtOAc/ciclohexano), obteniéndose 422 mg del 4-ciclobutil-benzaldehído (67%) en forma de líquido incoloro. RMN- H^1 ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1,89 (m, 1H), 1,97-2,26 (m, 3H), 2,40 (m, 2H), 3,63 (quint., J = 8,5 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 9,97 (s, 1H).

Ejemplo S3-A

10 Obtención del 4-ciclopentil-benzaldehído

a) Obtención del 1-(4-bromo-fenil)-ciclopentanol

Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito para el 1-(4-bromo-fenil)-ciclobutanol (descrito en el ejemplo S2-A) utilizando 3 g de 1,4-dibromobenceno (12,7 mmoles), 7,95 ml de una solución 1,6 molar de n-BuLi en hexano (12,7 mmoles) y 1,24 ml de ciclohexanona (14,0 mmoles). Se purifica el residuo aislado por cromatografía de columna flash (1:4 éter de dietilo/pentano), obteniéndose 1,2 g del 1-(4-bromo-fenil)-ciclopentanol (39%) en forma de líquido incoloro.

b) Obtención de 1-bromo-4-ciclopent-1-enil-benceno

A una solución de 2,62 g de 1-(4-bromo-fenil)-ciclopentanol (10,9 mmoles) en 50 ml de tolueno se le añaden 124 mg de ácido tolueno-4-sulfónico (1 mmol) y se calienta la mezcla a reflujo durante 4 h. Se deja enfriar la mezcla reaccionante a t.amb., se lava con una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose 2,12 g del 1-bromo-4-ciclopent-1-enil-benceno (88%) en forma de sólido blanco mate.

c) Obtención de 1-bromo-4-ciclopentil-benceno

En atmósfera de hidrógeno se agita a t.amb. durante 6 h una mezcla de 1,04 g de 1-bromo-4-ciclopent-1-enil-benceno (4,7 mmoles) y 100 mg de PtO_2 en 25 ml de tolueno. Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra el líquido filtrado a sequedad, obteniéndose 1,0 g del 1-bromo-4-ciclopentil-benceno (95%) en forma de líquido amarillo.

d) Obtención de 4-ciclopentil-benzaldehído

Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito para el 4-ciclopropil-benzaldehído (descrito en el ejemplo S1-A) utilizando 2,07 g de 1-bromo-4-ciclopentil-benceno (9,2 mmoles), 6,32 ml de una solución 1,6 molar de n-BuLi en hexano (10,11 mmoles) y 1,422 ml de DMF (18,4 mmoles). Se aísla el 4-ciclopentil-benzaldehído por cromatografía de columna flash (5:95 EtOAc/c-hexano) en forma de líquido incoloro (1146 mg, 72%). RMN- H^1 ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 1,53-1,91 (m, 6H), 2,11 (m, 2H), 3,07 (quint., J = 8,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8 Hz, 2H), 9,97 (s, 1H).

Ejemplo S4-A

40 Obtención del 4-(1-metoxi-ciclobutil)-benzaldehído

a) Obtención de 1-bromo-4-(1-metoxiciclobutil)-benceno

A una suspensión de NaH (24 mg, dispersión al ~55% en aceite, 0,53 mmoles) en DMF (2 ml) se le añade a 0°C una solución de 1-(4-bromofenil)-ciclobutanol (100 mg, 0,44 mmoles, descrito en el ejemplo S2-A) en DMF (2 ml). Se agita la mezcla a 0°C durante 30 min y entonces se le añade el yoduro de metilo (41 μ l, 0,66 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a t.amb. y se continúa la agitación durante una noche. Se interrumpe la reacción con agua y se extrae la mezcla con éter. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose un residuo, que se purifica por cromatografía de columna flash (1:9 éter/pentano), obteniéndose el 1-bromo-4-(1-metoxiciclobutil)-benceno (79 mg, 75%) en forma de aceite incoloro. RMN- H^1 ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 7,50 (d, J = 8,5Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,5Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,38-2,33 (m, 4H), 1,94 (m, 1H), 1,67 (m, 1H).

b) Obtención de 4-(1-metoxiciclobutil)-benzaldehído

Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito para el 4-ciclopropil-benzaldehído (descrito en el ejemplo S1-A) utilizando 1-bromo-4-(1-metoxiciclobutil)-benceno (140 mg, 0,58 mmoles), n-BuLi (363 μ l, solución 1,6M en hexano, 0,58 mmoles) y DMF (90 μ l, 1,16 mmoles). Se purifica el residuo aislado por cromatografía de columna flash (1:9 éter/pentano), obteniéndose el 4-(1-metoxiciclobutil)-benzaldehído (76 mg, 69%) en forma de aceite incoloro. RMN- H^1 ($CDCl_3$, 300 MHz) δ = 10,03 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,5Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,5Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,45-2,39 (m, 4H), 1,99 (m, 1H), 1,73 (m, 1H).

Ejemplo S5-A

Obtención del 4-(1-fluor-ciclobutil)-benzaldehído

a) Obtención del 1-bromo-4-(1-fluor-ciclobutil)-benceno

A una solución de 5,66 g de 1-(4-bromofenil)-ciclobutanol (24,92 mmoles, descrito en el ejemplo S2-A) en 70 ml de DCM se le añaden a 0°C 4,23 g de trifluoruro de (dietilamino)azufre (95%, 24,92 mmoles). Se agita la mezcla

reaccionante a 0°C durante 35 min, después se le añade una solución sat. de NaHCO₃ y se extrae la mezcla resultante con DCM. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un residuo, que se purifica por cromatografía de columna flash (100% pentano), obteniéndose el 1-bromo-4-(1-fluor-ciclobutil)-benceno (3,66 g, 64%) en forma de líquido incoloro.

5

b) Obtención de 4-(1-fluor-ciclobutil)-benzaldehído

Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito para el 4-ciclopropil-benzaldehído (descrito en el ejemplo S1-A) utilizando 1,64 g de 1-bromo-4-(1-fluor-ciclobutil)-benceno (7,16 mmoles), 4,92 ml de una solución 1,6 molar de n-BuLi en hexano (7,87 mmoles) y 1,1 ml de DMF (14,32 mmoles). Se aísla el 4-(1-fluor-ciclobutil)-benzaldehído en bruto en forma de líquido ligeramente amarillo (1,23 g, 96%). RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1,84 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,49-2,81 (m, 5H), 7,63 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 8 Hz, 2H), 10,03 (s, 1H).

10

Ejemplo S6-A

Obtención del 4-(1-metoxiciclopropil)-benzaldehído

15

a) Obtención de 1-bromo-4-(1-metoxiciclopropil)-benceno

Se añade el ortoformiato de trimetilo (2,75 ml, 25,12 mmoles) a la 4-bromoacetofenona (5,00 g, 25,12 mmoles) y después se añade el ácido p-toluenosulfónico (239 mg, 1,26 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 30 h. Se eliminan lentamente por destilación a 85°C el formiato de metilo y metanol formados en la reacción por lo menos durante 4 h hasta que deja de formarse más metanol. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se le añaden unas pocas gotas de trietilamina. Luego se purifica el residuo en bruto por cromatografía de columna flash (5% de EtOAc, 1% de Et₃N en ciclohexano), obteniéndose una mezcla de 1-bromo-4-(1-metoxivinil)-benceno y 1-bromo-4-(1,1-dimetoxietil)-benceno en una proporción 1:1. Los productos no se separan, sino que se hacen reaccionar como mezcla en el siguiente paso.

20

25

A una solución de 2,4,6-triclorofenol (1,90 g, 9,64 mmoles) en cloruro de metileno (70 ml) se le añade a -40°C el dietil-cinc (9,64 ml, solución 1M en hexano, 9,64 mmoles). Se agita la mezcla a -40°C durante 20 min y después se le añade CH₂I₂ (778 µl, 9,64 mmoles). Después de agitar durante 20 min más se añade el 1-bromo-4-(1-metoxivinil)-benceno (1,37 g, 6,43 mmoles). Se calienta lentamente la mezcla reaccionante a t.amb. y se continúa la agitación durante 16 h. Se añade pentano y se lava la mezcla con HCl 1M, una solución sat. de NaHCO₃, una solución sat. de Na₂SO₃ y salmuera. Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra, se concentra con vacío, obteniéndose un residuo en bruto, que se purifica por cromatografía de columna flash (acetato de etilo al 2% en ciclohexano-acetato de etilo al 10% en ciclohexano), obteniéndose 1-bromo-4-(1-metoxiciclopropil)-benceno (880 mg, 60%) en forma de aceite amarillo. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 1,21-1,17 (m, 2H), 0,95-0,91 (m, 2H).

30

35

b) Obtención del 4-(1-metoxiciclopropil)-benzaldehído

Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito para el 4-ciclopropil-benzaldehído (descrito en el ejemplo S1-A) utilizando 1-bromo-4-(1-metoxiciclopropil)-benceno (250 mg, 1,10 mmoles), n-BuLi (722 µl, solución 1,6M en hexano, 1,16 mmoles) y DMF (171 µl, 2,20 mmoles). Se purifica el residuo aislado por cromatografía de columna flash (1:9 éter/pentano), obteniéndose el 4-(1-metoxiciclopropil)-benzaldehído (90 mg, 58%) en forma de aceite incoloro. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 10,0 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,35-1,30 (m, 2H), 1,09-1,05 (m, 2H).

40

Ejemplo S7-A

Obtención de 4-(1,2,2,2-tetrafluor-1-trifluorometil-etil)-benzaldehído

Se calienta a reflujo una solución de 3,5 g de 4-(heptafluorisopropil)-tolueno (13,4 mmoles) en 100 ml de tetraclorometano. Después se le añaden en porciones pequeñas 2,63 g de N-bromosuccinimida (14,8 mmoles) y 326 mg de peróxido de dibenzoilo (1,34 mmoles). Después de 5 h se enfría la mezcla a 0°C, se filtra y se evapora el disolvente. Se disuelve el residuo restante en 15 ml de etanol y se añade a una suspensión que se ha preparado por adición del 2-nitropropano (1,4 ml, 15,5 mmoles) a una solución de 340 mg de sodio (14,8 mmoles) en etanol. Se agita esta mezcla durante 3 días. Después se filtra, se elimina el disolvente, se disuelve el residuo restante en EtOAc y se lava con una solución 1 N de hidróxido sódico, una solución 1 N de HCl, una solución saturada de NaHCO₃ y con salmuera. Se seca la fase EtOAc con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Por purificación del residuo (gel de sílice; c-hexano/EtOAc 10:1) se obtienen 1,1 g (30%) del 4-(1,2,2,2-tetrafluor-1-trifluorometil-etil)-benzaldehído en forma de aceite ligeramente amarillo. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7,82 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 8 Hz, 2H), 10,11 (s, 1H).

50

55

Ejemplo S8-A

Obtención del 2-cloro-4-ciclopropil-benzaldehído

60

a) Obtención del 4-bromo-2-cloro-benzoato de metilo

Se disuelven 3,0 g de ácido 4-bromo-2-cloro-benzoico (12,74 mmoles) en 60 ml de metanol y se tratan con 0,6 ml de HCl concentrado. Después de 17 h a reflujo se concentra la mezcla reaccionante con vacío, se diluye con DCM y se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y con salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se

65

concentra con vacío, obteniéndose 2,7 g (85%) del 4-bromo-2-cloro-benzoato de metilo en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (+cEI) = 250,0 (M).

b) Obtención del 2-cloro-4-ciclopropil-benzoato de metilo

- 5 Se disuelven 2,1 g de 4-bromo-2-cloro-benzoato de metilo en bruto (8,42 mmoles) en 38 ml de tolueno y se tratan con 0,94 g de ácido ciclopropilborónico (10,94 mmoles), 6,25 g de fosfato potásico (29,46 mmoles), 236 mg de trifenilfosfina (0,84 mmoles), 94 mg de acetato de paladio (0,42 mmoles) y 1,9 ml de agua. Se agita la mezcla reaccionante a 100°C durante 17 h en atmósfera de argón. Después de enfriar a t.amb. se trata la mezcla reaccionante con 80 ml de agua, se extrae con 2x80 ml de EtOAc, se lava con salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo restante por cromatografía a través de gel de sílice (100 g de gel de sílice, heptano/AcOEt 95:5), obteniéndose 1,17 g de 2-cloro-4-ciclopropil-benzoato de metilo (66 %) en forma de aceite amarillo. EM (+cEI) = 210,1 (M).

15 c) Obtención del 2-cloro-4-ciclopropil-benzaldehído

- A una solución de 7,01 ml de Red-Al 3,5 M (24,54 mmoles) en tolueno se le añade a 0°C una solución de 3,0 ml de 1-metilpiperazina (26,89 mmoles) en 16 ml de tolueno durante 30 min. Se añade la solución resultante por goteo entre -5°C y 0°C durante 40 min a 1,1 g de 2-cloro-4-ciclopropil-benzoato de metilo (5,2 mmoles) en 32 ml de tolueno. Después de agitar a esta temperatura durante 30 min se enfría la mezcla reaccionante a -10°C y se trata por goteo con 30 ml de agua. Se filtra la mezcla, se diluye con acetato de etilo, se lava con HCl-1N, salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra de nuevo y se concentra con vacío, obteniéndose 0,98 g del 2-cloro-4-ciclopropil-benzaldehído en forma de aceite marrón (100 %). EM (+cEI) = 180,1 (M).

Ejemplo S9-A

25 Obtención del 4-pentafluoretil-benzonitrilo

- Se calienta a 160°C durante 16 h una mezcla de 4-yodobenzonitrilo (10,0 g, 43,7 mmoles), pentafluorpropionato sódico (15,4 g, 82,9 mmoles) e yoduro de cobre (I) (16,6 g, 87,3 mmoles), DMF (160 ml) y tolueno (60 ml), eliminando la mayor parte del tolueno por destilación. Después de enfriar se añade acetato de etilo (200 ml), se filtra la mezcla a través de tierra de diatomeas y se reparte el líquido filtrado entre acetato de etilo/heptano y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra. Por cromatografía (SiO₂, gradiente de heptano-acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado (5,05 g 52%). Aceite amarillo, EM (EI) = 221,1 (M⁺).

Ejemplo S10-A

Obtención del ácido 4-pentafluoretil-benzoico

- 35 Se calienta a reflujo durante 16 h una mezcla de 4-pentafluoretil-benzonitrilo (2,98 g, 13,5 mmoles) e hidróxido potásico (3,03 g, 54,0 mmoles) en agua (40 ml) y etanol (20 ml). Después de enfriar se reparte la solución entre una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra. Por cromatografía (SiO₂, gradiente de heptano-acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado (2,76 g, 85%). Sólido blanco, EM (ISP) = 238,9 (M-H⁻).

40

Ejemplo S11-A

Obtención del ácido 4-(1-fluor-ciclopropil)benzoico

a) Obtención del 1-(2,2-dicloro-1-fluor-ciclopropil)-4-metil-benceno

- 45 Se añade por goteo a 0°C una solución acuosa al 50% de hidróxido sódico (4,4 ml, 54 mmoles) a una solución de 1-(1-fluor-vinil)-4-metil-benceno (J. Med. Chem. 47, 5860, 2004; 1,84 g, 13,5 mmoles) y cloruro de benciltrietilamonio (123 mg, 0,54 mmoles) en cloroformo (20 ml), después de 30 min se retira el baño de hielo y se continúa la agitación durante 16 h. Se añade agua-hielo, a continuación se lava la fase orgánica con una solución acuosa 0,1 M de ácido clorhídrico, una solución acuosa al 5% de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra. Por cromatografía (SiO₂, heptano) se obtiene el compuesto epigrafiado (2,54 g, 86%). Líquido ligeramente amarillo, EM (EI) = 218,0 (M⁺).

b) Obtención de 1-(1-fluor-ciclopropil)-4-metil-benceno

- 55 Se añade a 0°C una solución de 1-(2,2-dicloro-1-fluor-ciclopropil)-4-metil-benceno (1,18 g, 5,39 mmoles) en THF (10 ml) a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,64 g, 43,1 mmoles) en THF. Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 16 h, se añade otra porción de hidruro de litio y aluminio (613 mg, 16,1 mmoles) y pasadas 3 h se añaden una solución acuosa 1 M de tartrato sódico-potásico, metanol y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra. Por cromatografía (SiO₂, heptano) se obtiene el compuesto epigrafiado (702 mg, 87%). Líquido incoloro, EM (EI) = 150,1 (M⁺).

60

c) Obtención del ácido 4-(1-fluor-ciclopropil)benzoico

- 65 Se hace burbujear lentamente oxígeno a 100°C a través de una solución de 1-(1-fluor-ciclopropil)-4-metil-benceno (470 mg, 3,13 mmoles), acetato de cobalto (II) tetrahidratado (117 mg, 0,46 mmoles) y acetaldehído (0,18 ml, 3,1 mmoles) en ácido acético (30 ml) durante 16 h. Después de enfriar se concentra la mezcla reaccionante y se tritura el residuo en agua. Se recoge el precipitado por filtración, obteniéndose el compuesto epigrafiado (257 mg, 46%). Sólido ligeramente verde, EM (EI) = 180,1 (M⁺).

Ejemplo S12-A

Obtención del 4-ciclopropil-3-fluor-benzaldehído

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al 2-cloro-4-ciclopropil-benzaldehído descrito en el ejemplo S8-A. EM (ISP) = 165,2 (M+H)⁺

5

Ejemplo S13-A

Obtención del 4-ciclopropil-2-fluor-benzaldehído

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al 2-cloro-4-ciclopropil-benzaldehído descrito en el ejemplo S8-A. EM (ISP) = 165,2 (M+H)⁺.

10

Ejemplo S14-A

Obtención del 4-trimetilsilanil-benzaldehído

Se disuelve el 1-bromo-4-(trimetilsilil)benzeno (1,15 g, 5 mmoles) en THF (30 ml) y se enfría a -78°C. En atmósfera de argón se añade por goteo una solución 1,6 M de n-butil-litio en hexano (3,13 ml, 5 mmoles) manteniendo la temperatura por debajo de -70°C. Se agita la solución transparente incolora a -78°C durante 15 min y se le añade rápidamente DMF (1,156 ml, 15 mmoles). La temperatura de la reacción sube a -68°C. Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 15 min más, se interrumpe la reacción con una solución acuosa 1N de cloruro de hidrógeno y se extrae dos veces con éter de dietilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan dos veces con agua y una vez con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato sódico, se filtran y se evapora el disolvente, obteniéndose el producto en forma de aceite incoloro (920 mg, 100 %). El producto tiene una pureza suficiente para poder utilizarse directamente en el paso siguiente. EM (ISP) = 179,2 (M+H)⁺. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 10,02 (s, 1H) 7,84 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 0,31 (s, 9H).

15

20

Aminas primarias: (compuestos de la fórmula IX)

25

Ejemplo S1-B

Obtención del clorhidrato de la 2-(3-fluor-4-trifluorometil-fenil)-etilamina

Se disuelven 3 g de (3-fluor-4-trifluorometil-fenil)-acetoniitrilo (14,5 mmoles) en 23 ml de THF y se enfrían a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Después se añaden por goteo durante 35 min 77 ml de una solución 1M del complejo borano-THF en THF manteniendo la temperatura entre 0 y 2°C. Después de la adición se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 45 min más y después se calienta a reflujo durante 21 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se trata entre 2 y 5°C con 17 ml de metanol durante un período de 30 min. Después de un reflujo de 1 h se concentra la mezcla reaccionante, se disuelve el residuo restante en DCM y se extrae la mezcla dos veces con HCl acuoso 1N. Se reúnen las fases acuosas, se tratan con una solución concentrada de NaOH para ajustar el pH a 12 y después se extraen dos veces con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 2,1 g de un residuo aceitoso amarillo. Este se disuelve en 50 ml de éter de dietilo, se trata con 5 ml de HCl 2,6N HCl éter de dietilo, se agita a t.amb. durante 15 min más, se concentra a sequedad y se seca con vacío, obteniéndose 2,34 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (66 %). EM (ISP) = 208,2 (M+H)⁺.

30

35

40

Ejemplo S2-B

Obtención del clorhidrato de la 2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etilamina

a) Obtención del (4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-acetoniitrilo

Se suspenden con agitación en atmósfera de argón 3,94 g de 4-bromometil-1-cloro-2-trifluorometil-benceno (14,4 mmoles) y 1,06 g de cianuro sódico (21,6 mmoles) en 12 ml de DMSO y se calientan a 50°C durante 1 h. A continuación se vierte la mezcla reaccionante sobre agua/hielo y se extrae cuatro veces con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 3,188 g del (4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-acetoniitrilo en forma de aceite rojo oscuro, que se utiliza directamente en el paso siguiente.

45

50

b) Obtención del clorhidrato de la 2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etilamina

Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito para el clorhidrato de la 2-(3-fluor-4-trifluorometil-fenil)-etilamina (descrito en el ejemplo S1-B) a partir de 3,188 g de (4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-acetoniitrilo en bruto (14,5 mmoles) y 76 ml de una solución 1M del complejo borano-THF en THF (76 mmoles). Se obtiene el producto en forma de sólido blanco (1,52 g, 40%). EM (ISP) = 224,1 (M+H)⁺.

55

Ejemplo S3-B

Obtención del clorhidrato de la (R)-2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamina

Se disuelven 1,9 g de (R)-(4-cloro-fenil)-hidroxi-acetoniitrilo (11 mmoles) en 18 ml de THF en atmósfera de nitrógeno y se enfría la solución a 0°C. Después se añaden por goteo 58 ml de una solución 1M del complejo borano-THF en THF, manteniendo la temperatura entre 0 y 2°C. Una vez finalizada la adición se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 45 min más y después se mantiene en reflujo durante 16 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se le añaden 13 ml de metanol durante un período de 35 min manteniendo la temperatura de la mezcla entre 2 y 5°C. Después de mantener la mezcla reaccionante a reflujo durante 1 h se concentra, se disuelve el residuo restante en DCM y se extrae la mezcla dos veces con HCl acuoso 1N. Se reúnen las fases acuosas, se tratan con una

60

65

solución concentrada de NaOH para ajustar el pH a 12 y se extraen dos veces con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un sólido incoloro que se disuelve en 100 ml de éter de dietilo y se trata con 4 ml de HCl 2,6N en éter de dietilo. Después de 1 h a t.amb. se separa el precipitado por filtración y se seca con alto vacío, obteniéndose 1,24 g de un sólido blanco (54 %). EM (ISP) = 172,1 (M+H)⁺.

Ejemplo S4-B

Obtención de la 2-(4-cloro-3-fluor-fenil)-etilamina (S4-B1)

10 a) Obtención del 1-cloro-2-fluor-4-(2-nitro-vinil)-benceno

Se disuelve el 4-cloro-3-fluorbenzaldehído (13 g, 82 mmoles) y acetato amónico (14,6 g, 189 mmoles) en ácido acético (150 ml) y se añade nitrometano (12,6 ml, 234 mmoles). Se calienta la solución a reflujo durante 1,5 h. Se enfría a t.amb. y se le añade agua (120 ml). Precipita un sólido. Se extrae la mezcla reaccionante tres veces con cloruro de metileno. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y una solución acuosa sat. de NaCl, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (acetato de etilo/ciclohexano: 1/4). Se suspende el producto en bruto en heptano, se filtra y se seca, obteniéndose el 1-cloro-2-fluor-4-(2-nitro-vinil)-benceno (10,9 g, 66%) en forma de sólido ligeramente amarillo. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 13,6 Hz, 1H).

20 b) Obtención de la 2-(4-cloro-3-fluor-fenil)-etilamina

Se suspende el borhidruro de litio (2,16 g, 99 mmoles) en THF (50 ml). Se le añade por goteo el trimetilclorosilano (21,6 g, 198 mmoles). Se añade por goteo una solución de 1-cloro-2-fluor-4-(2-nitro-vinil)-benceno (5,0 g, 24,8 mmoles) en THF (20 ml). Se observa un intenso desprendimiento de gas y formación de espuma. Se agita la suspensión blanca a t.amb. durante 3 días. Se añade cuidadosamente MeOH (80 ml). Se eliminan los disolventes con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (CH₂Cl₂ / MeOH+NH₄OH acuoso del 5 % = 4:1), obteniéndose la 2-(4-cloro-3-fluor-fenil)-etilamina (3,1g, 73%) en forma de sólido blanco. EM (ISP) = 174,1 (M+H)⁺. RMN-H¹ (DMSO-d₆, 300 MHz) δ = 2,92 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 7,15 (dd, J = 6,0 y 1,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 1,2 y 7,8 Hz), 7,53 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,93 (br, 2H).

30

Ejemplo	Nombre	*	EM (ISP) (M+H) ⁺
S4-B2	2-(3-difluorometoxi-fenil)-etilamina, clorhidrato	S1-B	188,3
S4-B3	2-(3-cloro-4-fluor-fenil)-etilamina, clorhidrato	S1-B	174,1
S4-B4	2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etilamina, clorhidrato	S1-B	206,2
S4-B5	2-(2-fluor-3-trifluorometil-fenil)-etilamina, clorhidrato	S1-B	208,1
S4-B6	2-(3-cloro-2-fluor-fenil)-etilamina, clorhidrato	S1-B	174,2

*: obtenido de modo similar al ejemplo

Aminas secundarias: (compuestos de la fórmula III)

35 Ejemplo S1-C

Obtención de la (4-tert-butil-bencil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amina

Se disuelven a t.amb. 0,38 ml de 4-tert-butilbenzaldehído (2,25 mmoles) y 0,227 ml de 2-(3,4-dicloro-fenil)-etilamina (1,5 mmoles) en 4,5 ml de metanol y después de agitar a t.amb. durante 30 min se calienta a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a t.amb. se añaden 85 mg (2,25 mmoles) de borhidruro sódico y se agita a t.amb. durante 5 min, a continuación se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a t.amb. se trata la mezcla reaccionante con 4 gotas de HCl 1 N y se concentra con vacío. Se diluye el residuo con agua/EtOAc. Después de la separación de la fase orgánica se extrae la fase acuosa con EtOAc y se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (40 g de gel de sílice; EtOAc/heptano 1:2), obteniéndose 515 mg de un aceite incoloro viscoso (97 %). EM (ISP) = 336,2 (M+H)⁺.

45

Ejemplo S2-C

Obtención de (4-tert-butil-bencil)-[2-(4-fluor-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina

Se suspenden a t.amb. 0,62 ml del 4-tert-butilbenzaldehído (3,69 mmoles), 600 mg del clorhidrato de la 2-(4-fluor-3-trifluorometil-fenil)-etilamina (2,46 mmoles) y 340 mg de carbonato potásico (2,46 mmoles) en 7 ml de metanol y después de agitar a t.amb. durante 30 min se mantienen en ebullición a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a t.amb. se añaden 140 mg (3,69 mmoles) de borhidruro sódico y después de agitar a t.amb. durante 5 min se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo durante 3 h. Después de enfriar a t.amb. se trata la mezcla reaccionante con 0,5 ml de HCl 1 N y se concentra con vacío. Se diluye el residuo con agua/EtOAc. Después de la separación de la fase orgánica, se extrae la fase acuosa con EtOAc, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (40 g de gel de sílice; EtOAc/heptano = 1:4, después = 1:2), obteniéndose 784 mg de un aceite ligeramente amarillo (90 %). EM (ISP) = 354,3 (M+H)⁺.

55

Ejemplo S3-C

Obtención de [2-(4-clorofenil)-etil]-(4-ciclopropilbencil)-amina

Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla de 4-ciclopropil-benzaldehído (204 mg, 1,40 mmoles), 2-(4-clorofenil)-etilamina (217 mg, 1,40 mmoles) y tamices moleculares (500 mg, 4Å) en éter de dietilo (4 ml). Se filtra la
 5 mezcla a través de Celite® y se concentra con vacío, obteniéndose la correspondiente imina, que se disuelve en metanol. Se añade borhidruro sódico (79 mg, 2,09 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 4 h. Se interrumpe la reacción con NaOH acuoso 0,1N, se diluye la mezcla con EtOAc y se lava con salmuera. Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose la [2-(4-clorofenil)-etil]-(4-ciclopropilbencil)-amina deseada (317 mg, 79%) sin más purificación en forma de aceite incoloro. EM (ISP) = 285,9 (M+H)⁺.

Ejemplo S4-C

Obtención de la (4-tert-butil-bencil)-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-etil]-amina

a) Obtención de la 2-cloro-4-trimetilsilaniletinil-piridina

15 Se agita a t.amb. durante 1 h una mezcla de 2,5 g de 4-bromo-2-cloropiridina (12,6 mmoles), 2,2 ml de (trimetilsilil)-acetileno (15,1 mmoles), 153 mg de yoduro de cobre (I) (0,79 mmoles) y 287 mg de cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) (0,41 mmoles) en trietilamina (15 ml). Se elimina la trietilamina con vacío, se añade agua y se extrae la mezcla con éter de dietilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua y salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un residuo que se purifica por cromatografía de columna (heptano/EtOAc de 100:0 a 98:2), obteniéndose la 2-cloro-4-trimetilsilaniletinil-piridina (2,394 g, 91%) en forma de líquido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 210,1 (M+H)⁺.

b) Obtención de la 2-cloro-4-etinil-piridina

25 A una solución de 2,389 g de la 2-cloro-4-trimetilsilaniletinil-piridina (11,39 mmoles) en THF (90 ml) se le añaden a -78°C 11,39 ml de una solución 1M de TBAF en THF y se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 45 min. Después se añade una solución saturada de NH₄Cl y se elimina el THF a presión reducida. Se extrae la mezcla acuosa con éter de dietilo, se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua y salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo restante por cromatografía de columna (pentano/éter de dietilo de 100:0 a 4:1), obteniéndose la 2-cloro-4-etinil-piridina (1,427 g, 91%) en forma de sólido blanco mate. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ = 3,36 (s, 1H), 7,27 (dd, J = 5 y 1 Hz, 2H), 7,40 (br s, 1H), 8,37 (d, J = 8 Hz, 2H).

c) Obtención de la (4-tert-butil-bencil)-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-etil]-amina:

35 En un tubo sellado se calienta a 105°C durante 2 d una mezcla de 1,386 g de 2-cloro-4-etinil-piridina (10,07 mmoles), 2,65 ml de 4-tert-butil-bencilamina (15,11 mmoles), 0,58 ml de ácido acético (10,07 mmoles) y 666 mg de cianoborhidruro sódico (pureza: 95%, 10,07 mmoles) en etanol (12 ml). Se deja enfriar la mezcla reaccionante a t.amb., se diluye con una solución 3N de NaOH y se extrae con DCM. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con una solución saturada de NaHCO₃ y con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran con vacío. Por cromatografía de columna (heptano/EtOAc de 100:0 a 0:100) se aíslan 1,688 g (55%) del compuesto epigrafiado en forma de líquido marrón. EM (ISP) = 303,2 (M+H)⁺.

Ejemplo S5-C

Obtención de la (4-tert-butil-bencil)-(2,2-difluor-2-fenil-etil)-amina

a) Obtención de la N-(4-tert-butil-bencil)-2,2-difluor-2-fenil-acetamida

45 Se añade el trifluoruro de (dietilamino)azufre (1,71 g, 11,2 mmoles) a t.amb. al benzoilformiato de etilo (1,00 g, 5,61 mmoles), pasadas 16 h se destruye el exceso de reactivo con la adición de hielo. Se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo y agua, se lava la fase orgánica con una solución acuosa sat. de hidrogenocarbonato sódico, se seca (MgSO₄) y se concentra. Al residuo se le añade una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (7 ml), se agita la suspensión a t.amb. durante 24 h, se acidifica con una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico (10 ml) y se extrae con éter de metilo y tert-butilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra. Se disuelve el residuo en DMF (60 ml), se añade la 4-tert-butilbencilamina (957 mg, 6,17 mmoles), la 4-metilmorfolina (1,62 g, 16,8 mmoles) y el HBTU (3,03 g, 25,3 mmoles), se agita la solución a t.amb. durante 16 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre agua y acetato de etilo, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra. Por cromatografía (SiO₂, gradiente de heptano-acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado (1,16 g, 69%). Sólido blanco, EM (ISP) = 318,1 (M+H)⁺.

b) Obtención de la (4-tert-butil-bencil)-(2,2-difluor-2-fenil-etil)-amina:

60 Se añade a 0°C una solución del complejo de borano-tetrahidrofurano (1 M en THF, 1,89 ml, 1,89 mmoles) a una solución de N-(4-tert-butil-bencil)-2,2-difluor-2-fenil-acetamida (200 mg, 0,63 mmoles) en THF (3,2 ml), se retira el baño de hielo y se calienta la solución a reflujo durante 16 h. Después de enfriar se interrumpe la reacción mediante la adición cuidadosa de una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico. Se neutraliza la mezcla reaccionante con una solución acuosa de hidróxido sódico y se extrae con DCM. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄), se concentra y se cromatografía (SiO₂, gradiente de heptano-acetato de etilo). Se concentran las fracciones que contienen producto, se disuelve el residuo en una solución etanólica de ácido sulfúrico al 5% (2 ml). Se calienta esta
 65 solución a reflujo durante 2 h, se neutraliza con una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico y se extrae con acetato

de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO_4) y se concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado (74 mg, 39%). Aceite ligeramente amarillo, EM (ISP) = 304,3 (M+H)⁺.

Ejemplo S6-C

5 Obtención de la [2-(4-cloro-fenil)-etil]-(4-pentafluoretil-bencil)-amina

Se añade a 0°C una solución de hidruro de diisobutil-aluminio (1 M en hexano, 5,0 ml, 5,0 mmoles) a una solución de 4-pentafluoretil-benzonitrilo (1,00 g, 4,52 mmoles) en DCM (5 ml), pasadas 2 h se añade otra porción de solución de hidruro de diisobutil-aluminio (5 ml) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 16 h, después se vierte cuidadosamente sobre una solución acuosa de ácido sulfúrico al 50% (4 ml). Se añade agua (45 ml) y se extrae la mezcla tres veces con DCM. A continuación se lava la fase orgánica con salmuera y una solución 1 M de tartrato sódico-potásico, se seca (MgSO_4) y se concentra. Por cromatografía (SiO_2 , gradiente de heptano-acetato de etilo) se obtiene el 4-pentafluoretil-benzaldehído en bruto (390 mg), en forma de líquido amarillo, que se añade a t.amb. a una solución de 2-(4-clorofenil)etilamina (269 mg, 1,73 mmoles) en metanol (2 ml), después de 18 h se añade a 0°C el borhidruro sódico (65 mg, 1,73 mmoles). Pasada 1 h se reparte la mezcla reaccionante entre éter y agua, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO_4) y se concentra. Por cromatografía (SiO_2 , gradiente de heptano-acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado (431 mg, 26%). Aceite ligeramente amarillo, EM (ISP) = 364,1 (M+H)⁺.

Ejemplo S7-C:

20 Obtención de la (4-pentafluoretil-bencil)-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-amina

b) Obtención de la 4-pentafluoretil-bencilamina

Se añade a t.amb. una solución de 4-pentafluoretil-benzonitrilo (1,00 g, 4,52 mmoles) en éter de dietilo (6,5 ml) a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (172 mg, 4,52 mmoles), pasados 30 min se termina la reacción mediante la adición cuidadosa de una solución acuosa 1 M de tartrato sódico-potásico. Se extrae la mezcla reaccionante tres veces con éter de metilo y tert-butilo, se extrae la fase orgánica con una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico, se basifica la fase acuosa con una solución acuosa de hidróxido sódico al 50% y se extrae con éter de metilo y tert-butilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO_4) y se concentra. Por cromatografía (SiO_2 , DCM/metanol/ NH_4OH = 95:5:0,1) se obtiene el compuesto epigrafiado (489 mg, 48%). Líquido amarillo, EM (ISP) = 226,1 (M+H)⁺.

b) Obtención de la N-(4-pentafluoretil-bencil)-2-(3-trifluormetil-fenil)-acetamida

Se agita a t.amb. durante 16 h una solución de la 4-pentafluoretil-bencilamina (485 mg, 2,16 mmoles), ácido 3-(trifluormetil)fenilacético (484 mg, 2,37 mmoles), 4-metilmorfolina (654 mg, 6,46 mmoles) y HBTU (1,23 g, 3,23 mmoles) en DMF (30 ml), después se reparte la mezcla reaccionante entre agua y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO_4) y se concentra. Por cromatografía (SiO_2 , gradiente de heptano-acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado (692 mg, 78%). Sólido ligeramente amarillo, EM (ISP) = 412,2 (M+H)⁺.

c) Obtención de la (4-pentafluoretil-bencil)-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-amina

Se añade a 0°C una solución del complejo de borano-tetrahidrofurano (1 M en THF, 2,43 ml, 2,43 mmoles) a una solución de N-(4-pentafluoretil-bencil)-2-(3-trifluormetil-fenil)-acetamida (200 mg, 0,486 mmoles) en THF (3,2 ml) y se calienta la solución homogénea a reflujo durante 90 min. Después de enfriar se destruye el exceso de reactivo mediante la adición cuidadosa de metanol a 0°C. Se elimina el material volátil por destilación y se disuelve el residuo en una solución etanólica de ácido sulfúrico al 5% (2 ml). Se mantiene la solución en reflujo durante 2 h, después se reparte entre una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO_4) y se concentra. Por cromatografía (SiO_2 , gradiente de heptano-acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado (161 mg, 83%). Aceite incoloro, EM (ISP) = 398,2 (M+H)⁺.

Ejemplo S8-C

50 Obtención de la [2-(3-metoxi-fenil)-etil]-(4-pentafluoretil-bencil)-amina

a) Obtención de la N-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-pentafluoretil-benzamida

Se agita a t.amb. durante 16 h una solución del ácido 4-pentafluoretil-benzoico (500 mg, 2,08 mmoles), 2-(3-metoxi-fenil)etilamina (361 mg, 2,29 mmoles), 4-metilmorfolina (632 mg, 6,24 mmoles) y HBTU (1,19 g, 3,12 mmoles) en DMF (38 ml), después se reparte la mezcla reaccionante entre agua y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO_4) y se concentra. Por cromatografía (SiO_2 , gradiente de heptano-acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado (746 mg, 96%). Sólido ligeramente amarillo, EM (ISP) = 374,2 (M+H)⁺.

b) Obtención de la [2-(3-metoxi-fenil)-etil]-(4-pentafluoretil-bencil)-amina

Se añade a 0°C una solución del complejo borano-tetrahidrofurano (1 M en THF, 9,9 ml, 9,9 mmoles) a una solución de N-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-pentafluoretil-benzamida (740 mg, 1,98 mmoles) en THF (12 ml) y se calienta la solución homogénea a reflujo durante 3 h. Después de enfriar, se destruye el reactivo en exceso por adición cuidadosa de metanol a 0°C. Se elimina el material volátil por destilación, se disuelve el residuo en una solución etanólica de ácido sulfúrico al 5% (8 ml). Se mantiene la solución en reflujo durante 2 h, después se reparte entre una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca

(MgSO₄) y se concentra. Por cromatografía (SiO₂, DCM/metanol/NH₄OH = 95:5:0,1) se obtiene el compuesto epigrafiado (600 mg, 84%). Aceite incoloro, EM (ISP) = 360,1 (M+H)⁺.

Ejemplo S9-C

- 5 Obtención de la (4-tert-butilbencil)-[2-(4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-etil]-amina y la (4-tert-butilbencil)-[2-(4-cloro-3-metil-5-trifluorometil-pirazol-1-il)-etil]-amina (S9-C1)

a) Obtención del 2-(4-tert-butilbencilamino)-etanol

- 10 Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito para el ejemplo S3-C utilizando 4-tert-butilbenzaldehído (1000 mg, 6,17 mmoles), etanolamina (371 µl, 6,17 mmoles) y borhidruro sódico (350 mg, 9,25 mmoles). Se aísla el producto deseado (1190 mg, 93%) sin más purificación en forma de aceite incoloro. EM (ISP) = 208,3 (M+H)⁺.

b) Obtención del 2,2-dióxido de la 3-(4-tert-butilbencil)-[1,2,3]oxatiazolidina

- 15 A una solución de 2-(4-tert-butilbencilamino)-etanol (1190 mg, 5,74 mmoles) y trietilamina (3200 µl, 22,96 mmoles) en DCM (15 ml) se le añade a -15°C durante 10 min una solución de cloruro de tionilo (544 µl, 7,46 mmoles) en DCM (4 ml). Se agita la mezcla reaccionante a -10°C durante 30 min, se filtra y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash, obteniéndose el compuesto deseado (790 mg, 54%) en forma de sólido blanco. A una mezcla del 2-óxido de la 3-(4-tert-butilbencil)-[1,2,3]oxatiazolidina (790 mg, 3,12 mmoles) en DCM (20 ml), acetonitrilo (8 ml) y agua (8 ml) se le añade a 0°C el NaIO₄ (867 mg, 4,05 mmoles) y después el RuO₂ (2 mg). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 2 h. Se añade agua, se separan las fases y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄) y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash, obteniéndose el producto deseado (640 mg, 76%) en forma de sólido blanco mate. EM (ISP) = 287,0 (M+NH₄)⁺.

c) Obtención de la (4-tert-butilbencil)-[2-(4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-etil]-amina y la (4-tert-butilbencil)-[2-(4-cloro-3-metil-5-trifluorometil-pirazol-1-il)-etil]-amina

- 20 A una suspensión de NaH (58 mg, 1,11 mmoles) en THF (10 ml) se le añade por goteo a 0°C una solución de 4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol (206 mg, 1,11 mmoles) en THF (5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 30 min y se le añade por goteo el 2,2-dióxido de la 3-(4-tert-butilbencil)-[1,2,3]oxatiazolidina (300 mg, 1,11 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante 3 h más, después de lo cual se interrumpe la reacción con 5 ml de H₂SO₄ del 20 % (v/v). Se calienta la mezcla reaccionante a 60°C durante una noche, se enfría a t.amb. y se vierte sobre agua. Se basicifica la fase acuosa con NaOH 1N y después se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose una mezcla 7:3 de de regioisómeros (4-tert-butilbencil)-[2-(4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-etil]-amina (223 mg, 54%) EM (ISP) = 374,3 (M+H)⁺ y (4-tert-butilbencil)-[2-(4-cloro-3-metil-5-trifluorometil-pirazol-1-il)-etil]-amina (110 mg, 26%) EM (ISP) = 374,3 (M+H)⁺, respectivamente, que se separan por cromatografía de columna flash.

Ejemplo	Nombre	*	MS (ISP) (M+H) ⁺
S9-C2	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina	S1-C	336,3
S9-C3	(4-tert-butil-bencil)-fenetil-amina	S1-C	268,3
S9-C4	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3-fluor-4-trifluorometil-fenil)-etil]-amina	S2-C	354,3
S9-C5	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-amina	S2-C	352,3
S9-C6	(4-ciclopropil-bencil)-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-amina	S2-C	336,5
S9-C7	(4-tert-butil-bencil)-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina	S2-C	370,2
S9-C8	(4-ciclopropilbencil)-[2-(3-trifluorometoxifenil)-etil]-amina	S3-C	320,2
S9-C9	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3-difluorometoxi-fenil)-etil]-amina	S2-C	334,3
S9-C10	butil-(4-tert-butil-bencil)-amina	S1-C	220,4
S9-C11	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3-cloro-4-fluor-fenil)-etil]-amina	S2-C	320,3
S9-C12	(4-tert-butil-bencil)-[2-(2-fluor-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina	S2-C	354,3
S9-C13	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3-cloro-2-fluor-fenil)-etil]-amina	S2-C	320,3
S9-C14	N'-(4-tert-butil-bencil)-N-(4-cloro-fenil)-N-metil-etano-1,2-diamina	S1-C	368,2
S9-C15	[4-(1-metoxiciclopropil)-bencil]-[2-(3-trifluorometilfenil)-etil]-amina	S3-C	350,4
S9-C16	(4-pentafluor-sulfuranil-bencil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amina	S1-C	406,1
S9-C17	[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-[4-(1,2,2,2-tetrafluor-1-trifluorometil-etil)-bencil]-amina	S1-C	448,0
S9-C18	[4-(1,2,2,2-tetrafluor-1-trifluorometil-etil)-bencil]-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina	S1-C	448,1
S9-C19	[2-(4-fluor-fenil)-etil]-[4-(1,2,2,2-tetrafluor-1-trifluorometil-etil)-bencil]-amina	S1-C	398,1
S9-C20	[2-(4-cloro-fenil)-etil]-[4-(1,2,2,2-tetrafluor-1-trifluorometil-etil)-bencil]-amina	S1-C	414,3
S9-C21	(2-cloro-4-ciclopropil-bencil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina	S1-C	354

ES 2 387 323 T3

Ejemplo	Nombre	*	MS (ISP) (M+H) ⁺
S9-C22	(4-ciclopropil-2-fluor-bencil)-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-amina	S1-C	337,9
S9-C23	(4-ciclopropil-3-fluor-bencil)-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-amina	S1-C	338,0
S9-C24	(4-ciclobutil-bencil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amina	S1-C	334,4
S9-C25	(4-ciclobutil-bencil)-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-amina	S1-C	334,4
S9-C26	(4-ciclobutil-bencil)-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-amina	S1-C	284,4
S9-C27	[2-(4-cloro-fenil)-etil]-(4-ciclobutil-bencil)-amina	S1-C	300,4
S9-C28	(4-ciclopentil-bencil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amina	S1-C	348,4
S9-C29	(4-ciclopentil-bencil)-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-amina	S1-C	348,4
S9-C30	(4-ciclopentil-bencil)-[2-(4-fluor-3-trifluormetil-fenil)-etil]-amina	S1-C	366,2
S9-C31	(4-ciclobutil-bencil)-[2-(4-fluor-3-trifluormetil-fenil)-etil]-amina	S1-C	352,2
S9-C32	(4-tert-butil-bencil)-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-amina	S1-C	286,2
S9-C33	(4-tert-butil-bencil)-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-amina	S1-C	302,3
S9-C34	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-amina	S1-C	302,3
S9-C35	(4-trifluormetoxi-bencil)-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-amina	S1-C	364
S9-C36	(4-tert-butil-bencil)-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-amina	S1-C	302,3
S9-C37	[4-(1-fluor-ciclobutil)-bencil]-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-amina	S1-C	352,4
S9-C38	[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-[4-(1-fluor-ciclobutil)-bencil]-amina	S1-C	352,3
S9-C39	[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-[4-(1-metoxi-ciclobutil)-bencil]-amina	S1-C	364,3
S9-C40	[(R)-2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-(4-ciclopropil-bencil)-amina	S2-C	302,2
S9-C41	(4-tert-butil-bencil)-[2-(5-cloro-piridin-2-il)-etil]-amina	S4-C	303,2
S9-C42	(4-tert-butil-bencil)-[2-(5-trifluormetil-piridin-2-il)-etil]-amina	S4-C	337,3
S9-C43	(4-tert-butil-bencil)-[2-(6-trifluormetil-piridin-2-il)-etil]-amina	S4-C	337,3
S9-C44	(4-tert-butil-bencil)-[2-(4-trifluormetil-piridin-2-il)-etil]-amina	S4-C	337,3
S9-C45	(4-metil-bencil)-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-amina	S1-C	294,3
S9-C46	(4-etil-bencil)-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-amina	S1-C	308,3
S9-C47	(4-isopropil-bencil)-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-amina	S1-C	322,3
S9-C48	[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(4-isopropil-bencil)-amina	S1-C	322,3
S9-C49	[2-(4-cloro-fenil)-etil]-(4-isopropil-bencil)-amina	S1-C	288,1
S9-C50	(4-isopropil-bencil)-[2-(3-trifluormetoxi-fenil)-etil]-amina	S2-C	338,2
S9-C51	(4-tert-butil-bencil)-(2-naftalen-2-il-etil)-amina	S1-C	318,2
S9-C52	(4-tert-butil-bencil)-(2-fenoxi-etil)-amina	S1-C	284,3
S9-C53	N-(4-tert-butil-bencil)-N'-(4-cloro-fenil)-etano-1,2-diamina	S1-C	317,2
S9-C54	[2-(4-cloro-fenil)-etil]-[4-(1-metoxi-ciclopropil)-bencil]-amina	S1-C	316,0
S9-C55	[4-(1-metoxi-ciclopropil)-bencil]-[2-(3-trifluormetoxi-fenil)-etil]-amina	S2-C	366,0
S9-C56	(4-ciclopropil-bencil)-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-amina	S1-C	270,1
S9-C57	[2-(4-fluor-fenil)-etil]-(4-trifluormetoxi-bencil)-amina	S1-C	314,0
S9-C58	[2-(4-cloro-fenil)-etil]-(4-trifluormetoxi-bencil)-amina	S1-C	330,2
S9-C59	(4-tert-butoxi-bencil)-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-amina	S1-C	318,0
S9-C60	(4-tert-butoxi-bencil)-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-amina	S1-C	302,3
S9-C61	(4-tert-butoxi-bencil)-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-amina	S1-C	352,2
S9-C62	(4-tert-butoxi-bencil)-[2-(3-trifluormetoxi-fenil)-etil]-amina	S2-C	368,3
S9-C63	[2-(4-cloro-fenil)-etil]-(4-fenoxi-bencil)-amina	S1-C	337,9
S9-C64	[2-(4-cloro-fenil)-etil]-(4-trifluormetil-bencil)-amina	S1-C	313,9
S9-C65	(4-benciloxi-bencil)-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-amina	S1-C	386,3
S9-C66	[2-(4-cloro-fenil)-etil]-[4-(1,1,2,2-tetrafluor-etoxi)-bencil]-amina	S1-C	362,0
S9-C67	(3-cloro-4-trifluormetoxi-bencil)-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-amina	S1-C	348,4
S9-C68	[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-(4-trimetilsilanil-bencil)-amina	S1-C	352,4
S9-C69	[2-(4-cloro-fenil)-etil]-(4-trimetilsilanil-bencil)-amina	S1-C	318,1
S9-C70	[2-(4-fluor-fenil)-etil]-(4-trimetilsilanil-bencil)-amina	S1-C	302,2
S9-C71	[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(4-trimetilsilanil-bencil)-amina	S1-C	352,2
S9-C72	[2-(4-fluor-fenil)-etil]-(4-pentafluoretil-bencil)-amina	S8-C	348,2
S9-C73	(4-pentafluoretil-bencil)-[2-(3-trifluormetoxi-fenil)-etil]-amina	S8-C	414,3
S9-C74	(4-pentafluoretil-bencil)-(2-p-tolil-etil)-amina	S8-C	344,1
S9-C75	[4-(1-fluor-ciclopropil)-bencil]-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-amina	S8-C	338,2
S9-C76	[2-(4-cloro-fenil)-etil]-[4-(1-fluor-ciclopropil)-bencil]-amina	S8-C	304,1
S9-C77	(4-tert-butilbencil)-[2-(3-trifluormetil-pirazol-1-il)-etil]-amina	S9-C	326,4
S9-C78	(4-tert-butilbencil)-[2-(5-trifluormetil-pirazol-1-il)-etil]-amina	S9-C	326,4
S9-C79	(4-tert-butilbencil)-[2-(4-trifluormetilimidazol-1-il)-etil]-amina	S9-C	326,3
S9-C80	(4-tert-butilbencil)-[2-(3-fenilpirazol-1-il)-etil]-amina	S9-C	334,3
S9-C81	(4-tert-butilbencil)-[2-(4-cloro-3-trifluormetilpirazol-1-il)-etil]-amina	S9-C	360,1
S9-C82	(4-tert-butilbencil)-[2-(5-metil-3-trifluormetilpirazol-1-il)-etil]-amina	S9-C	340,2

Ejemplo	Nombre	*	MS (ISP) (M+H) ⁺
S9-C83	(4-tert-butil-bencil)-[2-(4-cloro-3-fluor-fenil)-etil]-amina	S1-C	320,3

*: obtenida de modo similar al ejemplo

Ácidos, ésteres, benzo[d][1,3]oxazina-2,4-dionas: (compuestos de la fórmula II y IV)

Ejemplo S1-D

5 Obtención de 6-cloro-1-metil-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona

A una solución de 1 g de 6-cloro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (5,06 mmoles) en DMF (20 ml) se le añaden cuidadosamente a 0°C 265 mg de hidruro sódico (dispersión al 55 % en aceite, 6,07 mmoles) y se agita la mezcla a t.amb. durante 30 min. Después se añaden 0,47 ml de yoduro de metilo (7,60 mmoles) y se continúa la agitación a t.amb. durante una noche. Se añade agua y se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran, se concentran y se purifica el residuo restante por cristalización en heptano. De este modo se obtienen 513 mg de la 6-cloro-1-metil-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (48%) en forma de sólido blanco mate. RMN-H¹ (DMSO-d₆, 300 MHz) δ = 3,45 (s, 3H), 7,47 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,9 y 2,7 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 2,7 Hz, 1H).

15 Ejemplo S2-D

Obtención del ácido 5-cloro-2-metilamino-benzoico

Se calienta a 100°C durante 4 h una suspensión de 3,955 g de 6-cloro-1-metil-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (18,69 mmoles) en 37 ml de KOH 2N. Se deja enfriar la solución transparente a t.amb. y se ajusta el pH a 6-7 por adición de HCl 3N. Se forma un precipitado que se filtra y se seca, obteniéndose 3,31 g (95%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM (ISP) = 183,9 (M-H)⁻.

Ejemplo S3-D

Obtención de la 6-cloro-1-etil-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar a la 6-cloro-1-metil-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona descrito en el ejemplo S1-D. RMN-H¹ (DMSO-d₆, 300 MHz) δ = 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 4,05 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 9,0 y 2,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,6 Hz, 1H).

Ejemplo S4-D

Obtención del ácido 5-cloro-2-etilamino-benzoico

30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ácido 5-cloro-2-metilamino-benzoico descrito en el ejemplo S2-D. RMN-H¹ (DMSO-d₆, 300 MHz) δ = 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,13 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,9 y 2,7 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,7 Hz, 1H).

Ejemplo S5-D

35 Obtención del ácido 5-cloro-2-isopropilamino-benzoico

a) Obtención del 2-amino-5-clorobenzoato de metilo

40 A una suspensión de 6-cloro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (10 g, 50,61 mmoles) en metanol (200 ml) se le añade DMAP (615 mg, 5,03 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 3 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en EtOAc y se lava con una solución 0,1M de HCl (3x), salmuera, se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el producto deseado (9,25 g, 97%) en forma de sólido blanco que no requiere más purificación. RMN-H¹ (DMSO-d₆, 300 MHz) δ = 7,64 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,78 (br s, 2H), 3,79 (s, 3H).

45 b) Obtención del 5-cloro-2-isopropilamino-benzoato de metilo

50 A una solución de 500 mg de 2-amino-5-clorobenzoato de metilo (2,69 mmoles) se le añaden lentamente 380 µl de 2-metoxipropeno (4,04 mmoles), 154 µl de ácido acético (2,69 mmoles) y 951 mg de triacetoxiborhidruro sódico (4,04 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 3,5 d, se le añade una solución 1N de NaOH y se extrae la mezcla con DCM. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo restante por cromatografía de columna (gel de sílice; de heptano 100% a una mezcla 9:1 de heptano/EtOAc), obteniéndose 488 mg (80 %) de un líquido amarillo. EM (ISP) = 228,1 (M+H)⁺.

c) Obtención del ácido 5-cloro-2-isopropilamino-benzoico

55 A una solución de 480 mg de 5-cloro-2-isopropilamino-benzoato de metilo en metanol (5 ml) se le añaden 3,16 ml de una solución 1N de NaOH y se agita la mezcla a t.amb. durante 4 d. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se disuelve el residuo restante en agua. Se lava la solución resultante con acetato de etilo, se ajusta el pH a 1 con una solución 1N de HCl y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (MgSO₄), se filtra y se concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate (429 mg, 95%). RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1,27 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 3,70 (sept., J = 6,3 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 9,1 y 2,7 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,7 Hz, 1H).

Ejemplo S6-D

Obtención del ácido 5-cloro-2-metilamino-nicotínico

- 5 Se calienta a 160°C por irradiación de microondas durante 20 min una mezcla del ácido 2,5-dicloronicotínico (1,76 g, 9,17 mmoles), una solución acuosa de metilamina al 41% (7 ml) y 1,4-dioxano (6 ml). Después de enfriar se elimina el material volátil por destilación, se disuelve el residuo en agua (30 ml) y se acidifica a pH 3 por adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico al 37%. Se recoge el precipitado por filtración y se tritura en DCM, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,60 g, 92%). Sólido blanco mate, EM (ISP) = 187,1 (M+H)⁺.

Ejemplo S7-D

- 10 Obtención del ácido 6-cloro-3-metilamino-piridina-2-carboxílico

- 15 Se calienta a 125°C por irradiación de microondas durante 60 min una mezcla del ácido 2-cloro-5-fluorpiridina-6-carboxílico (2,00 g, 11,4 mmoles), una solución acuosa de metilamina al 41% (8 ml) y 1,4-dioxano (8 ml). Después de enfriar se elimina el material volátil por destilación, se disuelve el residuo en agua (20 ml) y se acidifica a pH 3 por adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico al 37%. Se recoge el precipitado por filtración, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,85 g, 87%). Sólido ligeramente amarillo, EM (ISP) = 185,1 (M-H)⁻.

Ejemplo S8-D

Obtención del ácido 6-cloro-3-metilamino-piridazina-4-carboxílico

- 20 Se añade a t.amb. una solución acuosa de metilamina al 41% (2 ml) a una solución del ácido 3,6-dicloropiridazinacarboxílico (500 mg, 2,59 mmoles) en 1,4-dioxano (2 ml). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 5 h, luego se concentra a sequedad. Se disuelve el residuo en agua (5 ml) y se acidifica a pH 3 por adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico al 37%. Se recoge el precipitado por filtración, obteniéndose el compuesto epigrafiado (321 mg, 66%). Sólido blanco, EM (EI) = 187,1 (M⁺).

- 25 Ejemplo S9-D

Obtención del ácido 3-metilamino-piridazina-4-carboxílico

- 30 Se hidrogena a presión atmosférica durante 48 h una mezcla del ácido 6-cloro-3-metilamino-piridazina-4-carboxílico (60 mg, 0,32 mmoles), hidróxido sodico (50 mg, 1,3 mmoles), paladio (al 10% sobre carbón activo, 12 mg) y etanol (3 ml), después se acidifica a pH 7 por adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico al 37%. Después de separar el material insoluble por filtración, se concentra el líquido filtrado y se seca, obteniéndose un sólido blanco (76 mg), que contiene el compuesto epigrafiado y cloruro sodico. EM (ISP) = 154,1 (M+H)⁺.

Ejemplo S10-D

Obtención del ácido 6-metoxi-3-metilamino-piridazina-4-carboxílico

- 35 Se calienta a 170°C durante 20 min una solución del ácido 6-cloro-3-metilamino-piridazina-4-carboxílico (80 mg, 0,43 mmoles), una solución de metóxido sodico (5,4 M en metanol, 1,0 ml, 5,4 mmoles) en metanol (1 ml). Después de enfriar se concentra la solución, se disuelve el residuo en agua (2 ml) y se acidifica a pH 3 por adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico al 37%. Se recoge el precipitado por filtración, obteniéndose el compuesto epigrafiado (17 mg, 22%). Sólido blanco, EM (ISP) = 182,1 (M-H)⁻.

40

Ejemplo S11-D

Obtención del ácido 2-cloro-5-metilamino-isonicotínico

- 45 a) Obtención del ácido 5-(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-2-cloro-isonicotínico

- 50 Se añade a -78°C una solución de n-butil-litio (1,6 M en hexano, 6,78 ml, 10,8 mmoles) a una solución del (6-cloro-4-yodo-piridin-3-il)-metil-carbamato de tert-butilo (sintetizado con arreglo a WO 2005002577; 2,00 g, 5,43 mmoles) en THF (40 ml). Después de 15 min se purga la solución con dióxido de carbono gaseoso durante 15 min, después se deja calentar a t.amb. Se reparte la mezcla reaccionante entre hexano y agua y se extrae la fase orgánica con una solución acuosa de amoníaco al 1%. Se reúnen las fases acuosas, se lavan con hexano/acetato de etilo 1:1 y se ajusta el pH a 4 por adición de una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico. Se recoge el precipitado por filtración y se lava con agua, obteniéndose el ácido 5-(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-2-cloro-isonicotínico (1,28 g, 83%). Sólido amarillo, EM (ISP) = 287,1 (M+H)⁺.

b) Obtención del ácido 2-cloro-5-metilamino-isonicotínico

- 55 Se convierte el ácido 5-(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-2-cloro-isonicotínico (1,04 g, 3,63 mmoles) en el ácido 2-cloro-5-metilamino-isonicotínico (625 mg, 92%) por calentamiento a 240°C en un aparato de destilación de tubo de bolas durante 10 min. Sólido amarillo, EM (ISP) = 187,1 (M+H)⁺.

Ejemplo S12-D

- 60 Obtención del ácido 6-cloro-3-metilamino-pirazina-2-carboxílico

- 65 Se trata a 0°C una solución de 3,6-dicloro-pirazina-2-carboxilato de metilo (sintetizado con arreglo a GB1082060; 210 mg, 1,01 mmoles) en metanol (1,1 ml) con una solución 1 M de hidróxido sodico (1,1 ml, 1,1 mmoles) y se agita a 0°C durante 1 h, después se reparte entre acetato de etilo y una solución 1 M de ácido clorhídrico. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra. Se disuelve el residuo en 1,4-dioxano (0,78 ml), se trata con una solución acuosa de metilamina al 41% y se calienta la mezcla a 50°C durante 16 h, después se reparte entre acetato de etilo y una solución 0,5 M de ácido cítrico. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄)

y se concentra. Se tritura el residuo en agua, obteniéndose el compuesto epigrafiado (111 mg, 58%). Sólido amarillo, EM (ISP) = 186,0 (M-H)⁻.

Ejemplo S13-D

5 Obtención de 5-bromo-2-metilamino-nicotinato de etilo

Se calienta a reflujo durante 16 h una suspensión del ácido 5-bromo-2-metilamino-nicotínico (1,00 g, 4,33 mmoles) en una solución etanólica de ácido sulfúrico al 15 % (15 ml), después se vierte sobre hielo, se basicifica a pH 10 con una solución acuosa 1 M de carbonato sódico y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra. Por cromatografía (SiO₂, gradiente de heptano-acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado (929 mg, 83%). Sólido ligeramente marrón, EM (ISP) = 259,2 (M+H)⁺.

Ejemplo S14-D

Obtención de 2-metilamino-5-vinil-nicotinato de etilo

15 Se agita a 65°C una solución de 5-bromo-2-metilamino-nicotinato de etilo (100 mg, 0,39 mmoles), cloruro de litio (98 mg, 2,32 mmoles), cloruro de cobre (I) (191 mg, 1,93 mmoles), vinil-tributil-estaño (151 mg, 0,46 mmoles), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (45 mg, 39 µmoles) en sulfóxido de metilo (3,1 ml), después de 4 h se añade otra porción de vinil-tributil-estaño (141 mg, 0,46 mmoles) y se continúa la agitación durante 18 h. Después de enfriar, se reparte la mezcla reaccionante entre una solución acuosa sat. de cloruro amónico y éter de dietilo, se lava la fase orgánica con agua, se seca (MgSO₄) y se concentra. Por cromatografía (SiO₂, gradiente de heptano-acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado (72 mg, 91%). Líquido amarillo, EM (ISP) = 207,1 (M+H)⁺.

Ejemplo S15-D

Obtención del 2-metilamino-5-fenil-nicotinato de etilo

25 Se calienta a reflujo durante 3 h una mezcla de 5-bromo-2-metilamino-nicotinato de etilo (100 mg, 0,39 mmoles), carbonato potásico (160 mg, 1,16 mmoles), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II) (28 mg, 39 µmoles) y ácido fenilborónico (146 mg, 1,16 mmoles), 1,4-dioxano (0,9 ml) y agua (0,1 ml), después se reparte entre acetato de etilo y una solución acuosa sat. de cloruro amónico. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra. Por cromatografía (SiO₂, gradiente de heptano-acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado (44 mg, 44%). Líquido amarillo, EM (EI) = 256,2 (M⁺).

Ejemplo S16-D

Obtención del 5-etil-2-metilamino-nicotinato de etilo

35 Se calienta a reflujo durante 2 h una solución de 5-bromo-2-metilamino-nicotinato de etilo (400 mg, 1,54 mmoles), una solución de dietil-cinc (1 M en hexano, 3,1 ml, 3,1 mmoles) y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II) (34 mg, 46 µmoles) en 1,4-dioxano, después se reparte entre acetato de etilo y una solución acuosa sat. de cloruro amónico. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra. Por cromatografía (SiO₂, gradiente de heptano-acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado (48 mg, 15%). Líquido incoloro, EM (ISP) = 209,3 (M+H)⁺.

Ejemplo S17-D

Obtención del ácido 2-ciclopropilamino-5-trifluorometil-benzoico

40 Se disuelve 1 g de ácido 2-fluor-5-trifluorometil-benzoico (4,81 mmoles) en DCM (10 ml) y se le añaden a t.amb. 1,03 ml de cloruro de oxalilo (12,01 mmoles) y una gota de DMF. Se agita la mezcla durante 1 h y se eliminan todos los componentes volátiles con vacío. Se disuelve de nuevo el residuo restante en DCM (10 ml) y se le añaden 1,4 ml de etanol. Pasada 1 h se diluye la mezcla reaccionante con DCM, se lava con una solución acuosa de KHCO₃ al 10 %, agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se disuelve el material restante en DMSO (6 ml), se le añaden 5,57 ml de ciclopropilamina (79,4 mmoles) y se calienta la mezcla a 110°C en un tubo sellado durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se diluye con acetato de etilo, se lava con HCl diluido, una solución acuosa de KHCO₃ al 10 %, agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se añaden THF (20 ml), metanol (10 ml) y 8 ml de una solución 1N de LiOH y se agita la solución resultante a t.amb. durante una noche. Se eliminan los disolventes orgánicos con vacío, se acidifica la solución con HCl 1N y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran. Se tritura el sólido restante con una pequeña cantidad de cloroformo. Por filtración se obtienen 391 mg (33%) del compuesto epigrafiado en forma de cristales ligeramente marrones. RMN-H¹ (DMSO-d₆, 300 MHz) δ = 0,53 (m, 2H), 0,85 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 7,24 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,9 y 2,1 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,30 (br s, 1H), 13,21 (br s, 1H).

Ejemplo S18-D

Obtención del ácido 5-cloro-2-ciclopropilamino-benzoico

60 A una solución de 500 mg del ácido 2-amino-5-cloro-benzoico (2,91 mmoles) en metanol se le añaden tamices moleculares de 3Å, 2,34 ml de [(1-etoxiciclopropil)oxi]trimetilsilano (11,66 mmoles) y 1,67 ml de ácido acético y se agita la mezcla a t.amb. durante 30 min. Después se añaden 916 mg de cianoborhidruro sódico (14,57 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 16 h. Se deja enfriar la mezcla reaccionante a t.amb., se filtra y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se disuelve el sólido restante en acetato de etilo, se lava la solución con HCl 1N y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra, obteniéndose 312 mg del compuesto epigrafiado en bruto, que se utiliza en el paso siguiente sin más purificación. RMN-H¹ (DMSO-d₆, 300 MHz) δ = 0,46 (m, 2H), 0,79 (m, 2H), 3,44 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,89 (br s, 1H), 13,09 (br s, 1H).

Ejemplo S19-D

Obtención de 3-metilamino-tiofeno-2-carboxilato potásico

a) Obtención de 3-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-tiofeno-2-carboxilato de metilo

- 5 A una solución de 2 g de metil-3-amino-tiofeno-2-carboxilato de metilo (12,6 mmoles) en DCM (20 ml) se le añaden lentamente a -10°C 2,68 ml de anhídrido trifluoracético (18,9 mmoles) y 3,04 ml de piridina (37,8 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 1 h, se vierte sobre una mezcla de hielo y HCl 1N y se extrae con DCM. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo restante por cromatografía de columna (gel de sílice; de heptano 100% a una mezcla 9:1 de heptano/ EtOAc), obteniéndose 3,019 g (95 %) del 3-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-tiofeno-2-carboxilato de metilo en forma de sólido blanco. EM (ISP) = 252,1 (M-H).

b) Obtención del 3-[metil-(2,2,2-trifluor-acetil)-amino]-tiofeno-2-carboxilato de metilo:

- 15 Se agita durante 2 d una mezcla de 2 g de 3-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-tiofeno-2-carboxilato de metilo (7,9 mmoles), 1,31 g de carbonato potásico (9,48 mmoles) y 596 µl de yoduro de metilo (9,48 mmoles) en DMF (7,5 ml). Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae con DCM. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua y salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 2,055 g (97%) del 3-[metil-(2,2,2-trifluor-acetil)-amino]-tiofeno-2-carboxilato de metilo en forma de sólido blanco. EM (ISP) = 268,1 (M+H)⁺.

c) Obtención del 3-metilamino-tiofeno-2-carboxilato de metilo

- 20 Se agita a t.amb. durante una noche una solución de 2,05 g de 3-[metil-(2,2,2-trifluor-acetil)-amino]-tiofeno-2-carboxilato de metilo (7,67 mmoles) en una mezcla de metanol (100 ml) y NaOH 1N (15,4 ml). Se elimina el metanol con vacío, se diluye la mezcla restante con agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 1,236 g (94%) del 3-metilamino-tiofeno-2-carboxilato de metilo en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ISP) = 172,2 (M+H)⁺.

d) Obtención del 3-metilamino-tiofeno-2-carboxilato potásico

- 30 A una solución de 230 mg de 3-metilamino-tiofeno-2-carboxilato de metilo (1,34 mmoles) en metanol (4 ml) se le añade una solución de 262 mg de hidróxido potásico en 322 µl de agua y se calienta la mezcla a reflujo durante 1,5 d. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se seca el residuo restante. De este modo se obtienen 399 mg de un sólido ligeramente marrón que contiene el compuesto epigrafiado en bruto (contaminado con el exceso de hidróxido potásico), que se utiliza para el paso siguiente sin más purificación. EM (ISP) = 156,0 (M-H).

Ejemplo S20-D

- 35 Obtención del 5-ciclopropilamino-tiazol-4-carboxilato de litio

a) Obtención de 5-ciclopropilamino-tiazol-4-carboxilato de etilo

- 40 A una solución agitada vigorosamente de 311 mg de tert-butolato potásico (2,77 mmoles) en THF (5 ml) se le añaden lentamente a -20°C 5 ml de una solución de 300 mg de isocianoacetato de etilo (2,52 mmoles) en THF y 250 mg de isotiocianato de ciclopropilo (2,52 mmoles). Se agita la mezcla a -20°C durante 15 min y se deja calentar a 0°C en 1,5 h, después se le añaden 0,3 ml de ácido acético. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, obteniéndose un residuo, que se purifica por cromatografía de columna flash (heptano/ acetato de etilo de 95:5 a 75:25), obteniéndose el 5-ciclopropilamino-tiazol-4-carboxilato de etilo (198 mg, 37%) en forma de aceite amarillo. EM (ISP) = 213,1 (M+H)⁺.

b) Obtención del 5-ciclopropilamino-tiazol-4-carboxilato de litio

- 50 Se disuelven 198 mg de 5-ciclopropilamino-tiazol-4-carboxilato de etilo (0,93 mmoles) en una mezcla 3:1 de THF/metanol (2 ml) y se les añaden 1,4 ml de una solución 1N de LiOH. Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 3 días, se concentra con vacío y se seca el residuo restante. De este modo se obtienen 191 mg de un sólido amarillo que contiene el compuesto epigrafiado en bruto (contaminado con el exceso de hidróxido de litio) que se utiliza para el paso siguiente sin más purificación. EM (ISP) = 182,9 (M-H).

Ejemplo S21-D

Obtención del 5-ciclopropilamino-3-metil-isotiazol-4-carboxilato de etilo

- 55 a) Obtención del 3-amino-2-ciclopropiltiocarbamoil-but-2-enoato de etilo
Se calienta a 100°C durante 5 h una mezcla de 2,03 ml de 3-aminocrotonato de etilo (16 mmoles) y 1,59 g de isotiocianato de ciclopropilo (16 mmoles). Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se le añaden éter de dietilo (5 ml) y una pequeña cantidad de heptano. Se forma un precipitado aceitoso y después de 5 min se separan los disolventes por decantación. Se tritura el residuo restante con una pequeña cantidad de éter de dietilo a 0°C. Se forma un precipitado que se filtra y se seca, obteniéndose 1,64 g (45%) del 3-amino-2-ciclopropiltiocarbamoil-but-2-enoato de etilo en forma de sólido amarillo. RMN-H¹ (DMSO-d₆, 300 MHz) δ = 0,60 (m, 2H), 0,76 (m, 2H), 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,90 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,97 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 7,24 (br s, 1H), 8,21 (br s, 1H), 9,79 (d, J = 5,5 Hz, 1H).

b) Obtención del 5-ciclopropilamino-3-metil-isotiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución vigorosamente agitada de 1 g de 3-amino-2-ciclopropiltiocarbamoil-but-2-enoato de etilo (4,4 mmoles) en cloroformo (16 ml) se le añade por goteo a 0°C una solución de 1,4 g de bromo en cloroformo (8 ml). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 5 min más. Después se añaden éter de dietilo y una solución sat. de NaHCO₃ y se extrae la mezcla con éter de dietilo. Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un residuo, que se purifica por cromatografía de columna flash (100% DCM), obteniéndose 5-ciclopropilamino-3-metil-isotiazol-4-carboxilato de etilo (410 mg, 40%) en forma de líquido marrón. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 0,73 (m, 2H), 0,81 (m, 2H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,63 (m, 1H), 4,29 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 7,80 (br s, 1H).

10 Ejemplo S22-D

Obtención de 3-etilamino-5-metil-isoxazol-4-carboxilato potásico

A una solución de 46 mg de 3-etilamino-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo (0,23 mmoles) [sintetizado del modo descrito en Synthesis 203, 1988] se le añaden 0,46 ml de una solución 1N de KOH y se calienta la mezcla a 80°C durante 2 h y después a 60°C durante una noche. Se eliminan todos los componentes volátiles con vacío, obteniéndose 54 mg de un sólido blanco que contiene el compuesto epigrafiado en bruto (contaminado con el exceso de hidróxido potásico) que se utiliza para el paso siguiente sin más purificación. RMN-H¹ (DMSO-d₆, 300 MHz) δ = 1,12 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,07 (m, 2H), 6,83 (t, J = 5,5 Hz, 1H).

20 Ejemplo S23-D

Obtención del 1,3-dimetil-5-metilamino-1H-pirazol-4-carboxilato potásico

a) Obtención del 3-metil-5-metilamino-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Se agita a t.amb. durante 30 min una mezcla de 1 g de 4-metiliosemicarbazida (9,51 mmoles) y 1,565 g de 2-cloro-acetoacetato de etilo (9,51 mmoles) en THF (20 ml) y después se calienta a reflujo durante 1 h. Precipita un sólido amarillo que se filtra, se lava con acetona y se disuelve en agua caliente (95°C). Precipita azufre, se filtra, se enfría la solución acuosa a 0°C, se agita vigorosamente y se le añaden 5 ml de una solución acuosa de hidróxido amónico (al 25%). Se forma un precipitado blanco y se agita la suspensión a t.amb. durante una hora más. Se forma un precipitado que se filtra y se seca, obteniéndose 1,04 g (60%) del 3-metil-5-metilamino-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo en forma de sólido blanco. EM (ISP) = 184,1 (M+H)⁺.

b) Obtención del 1,3-dimetil-5-metilamino-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

A una solución de 100 mg de 3-metil-5-metilamino-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (0,55 mmoles) en metanol (5 ml) se le añaden 52 mg de hidróxido sódico (1,3 mmoles) y 77 mg de yodometano (0,54 mmoles) y se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Después se concentra mezcla reaccionante con vacío una temperatura baja y del sólido restante se aíslan 33 mg (31%) de 1,3-dimetil-5-metilamino-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo por HPLC (fase inversa, MeCN/agua de 20:80 a 50:50). EM (ISP) = 198,2 (M+H)⁺.

c) Obtención de 1,3-dimetil-5-metilamino-1H-pirazol-4-carboxilato potásico

A una solución de 33 mg (0,17 mmoles) de 1,3-dimetil-5-metilamino-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo en THF (0,5 ml) se le añaden 330 µl de una solución 1N de hidróxido potásico. Se calienta la mezcla a 50°C durante 3 h y después a reflujo durante 3 h. Se eliminan todos los componentes volátiles con vacío, obteniéndose un sólido que contiene el compuesto epigrafiado en bruto (contaminado con el exceso de hidróxido potásico) que se utiliza para el paso siguiente sin más purificación. EM (ISP) = 168,1 (M-H)⁻.

45 Ejemplo S24-D

Obtención del ácido 2-amino-5-cloro-3-yodo-benzoico

a) Obtención del 2-amino-5-cloro-3-yodo-benzoato de metilo

A una solución de 2-amino-5-clorobenzoato de metilo (1,10 g, 5,93 mmoles) en ácido acético (20 ml) se le añade en pequeñas porciones la N-yodosuccinimida (1,47 g, 6,52 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y se lava con una solución 1N de NaOH, una solución de Na₂S₂O₃ y con salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose un residuo, que se purifica por cromatografía de columna flash (EtOAc/ciclohexano de 1:9 a 1:4), obteniéndose el yoduro deseado (1,64 g, 89%) en forma de sólido de color crema. RMN-H¹ (DMSO-d₆, 300 MHz) δ = 7,93 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,73 (br s, 2H), 3,83 (s, 3H).

b) Obtención del ácido 2-amino-5-cloro-3-yodo-benzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ácido 5-cloro-2-isopropilamino-benzoico descrito en el ejemplo S5-D. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7,94 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,40 (br s, 2H).

60 Ejemplo S25-D

Obtención del ácido 5-cloro-3-fluor-2-metilaminobenzoico

a) Obtención del 3-fluor-2-metilamino-benzoato de etilo

A una solución de la 8-fluor-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (200 mg, 1,10 mmoles) en DMF (2 ml) se le añade Na₂CO₃ (129 mg, 1,22 mmoles) y después yoduro de metilo (104 µl, 1,66 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y se lava la mezcla con agua y

salmuera. Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose la 8-fluor-1-metil-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (190 mg, 88%), que no se purifica debido a que su solubilidad es escasa, sino que se utiliza directamente en el paso siguiente sin más purificación. A una suspensión del residuo (190 mg, 0,97 mmoles) en etanol (4 ml) se le añade DMAP (12 mg, 0,09 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 3 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se concentra con vacío, obteniéndose un residuo, que se reparte entre acetato de etilo y una solución 0,1M de HCl. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash, obteniéndose el producto deseado (132 mg, 69%) en forma de aceite ligeramente amarillo. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7,69 (aptd, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (brds, 1H), 7,08 (ddd, J = 14,0, 8,0, 1,5 Hz, 1H), 6,51 (aptdt, J = 8,0, 4,5 Hz, 1H), 4,31 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,12 (m, 3H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

b) Obtención del 5-cloro-3-fluor-2-metilaminobenzoato de etilo

A una solución de 3-fluor-2-metilaminobenzoato de etilo (124 mg, 0,63 mmoles) en ácido acético (4 ml) se le añade la 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (93 mg, 0,47 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 3 h. Se diluye la mezcla con acetato de etilo y se lava con una solución sat. de NaHCO₃. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose un residuo, que se purifica por cromatografía de columna flash, obteniéndose el 5-cloro-3-fluor-2-metilaminobenzoato de etilo (135 mg, 93%) en forma de aceite amarillo. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7,67 (dd, J = 2,5, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (brds, 1H), 7,09 (dd, J = 13,5, 2,5 Hz, 1H), 4,31 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,11 (m, 3H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

c) Obtención del ácido 5-cloro-3-fluor-2-metilaminobenzoico

A una solución de 5-cloro-3-fluor-2-metilaminobenzoato de etilo (135 mg, 0,58 mmoles) en MeOH se le añade NaOH 1N (1165 µl, 1,17 mmoles) y se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo durante 2 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y agua y se extrae. Se acidifica la fase acuosa a pH = 3 utilizando HCl 1N y se extrae la fase acuosa con EtOAc (2x). Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el producto deseado (110 mg, 93%) que no requiere más purificación. EM (ISP) = 202,1 (M-H).

Ejemplo S26-D

Obtención del ácido 2-acetilamino-5-cloro-3-fluor-benzoico

a) Obtención del 5-cloro-2-diacetilamino-3-fluorbenzoato de etilo

Se añade anhídrido acético al 2-amino-5-cloro-3-fluor-benzoato de etilo (sintetizado de modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo S25-D) (230 mg, 1,06 mmoles) y después piridina (213 µl, 2,64 mmoles) y DMAP (65 mg, 0,53 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 65°C durante 4 h. Se interrumpe la reacción con HCl 1N y se extrae la mezcla reaccionante con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución sat. NaHCO₃ y con salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un residuo, que se purifica por cromatografía de columna flash, así se obtiene el producto deseado (185 mg, 58%) en forma de líquido incoloro. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7,89 (aptd, J = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 4,33 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,30 (s, 6H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

b) Obtención del ácido 2-acetilamino-5-cloro-3-fluor-benzoico

A una solución de 5-cloro-2-diacetilamino-3-fluorbenzoato de etilo (185 mg, 0,61 mmoles) en MeOH (4 ml) se le añade NaOH 1N (1288 µl, 1,29 mmoles) y se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo durante 2 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se diluye con acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica, se acidifica la fase acuosa con HCl 1N a pH = 3 y se extrae con acetato de etilo (2x). Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el producto deseado (130 mg, 92%) en forma de sólido blanco que no requiere más purificación. EM (ISP) = 230,1 (M-H).

Ejemplo S27-D

Obtención de la 5-cloro-6-fluor-1-metil-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona

A una suspensión de NaH (49 mg, 1,11 mmoles) en DMF (2 ml) se le añade a t.amb. una solución de la 5-cloro-6-fluor-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (sintetizada de modo similar al procedimiento descrito en EP 59391) (200 mg, 0,93 mmoles) en DMF (2 ml). Se agita la mezcla a t.amb. durante 1 h y se le añade yoduro de metilo (87 µl, 1,39 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a t.amb. y se continúa la agitación durante una noche. Se interrumpe la reacción con agua y se extrae la mezcla con éter. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose un residuo, que se purifica por cromatografía de columna flash (mezcla 1:1 de acetato de etilo:ciclohexano), obteniéndose el compuesto deseado (83 mg, 39%) en forma de sólido ligeramente amarillo. RMN-H¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7,56 (dd, J = 9,5, 8,0 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 9,5, 4,0 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H).

Ejemplo S28-D

Obtención del ácido 6-amino-3-cloro-2-fluor-benzoico y del ácido 2-amino-3-cloro-6-fluor-benzoico

Se agita a t.amb. durante 17 hora una solución de 1 g (6,45 mmoles) del ácido 2-amino-6-fluor-benzoico y 0,95 g (7,09 mmoles) de N-clorosuccinimida en 10 ml de ácido acético. Se concentra la suspensión resultante con vacío, se suspende en agua y se ajusta su pH a 3 utilizando una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se extrae la

suspensión dos veces con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo), obteniéndose 0,95 g de una mezcla del ácido 6-amino-3-cloro-2-fluor-benzoico y el ácido 2-amino-3-cloro-6-fluor-benzoico. EM (ISP) = 187,9 (M-H).

5

Ejemplo S29-D

Obtención del ácido 2-amino-3,5-dicloro-6-fluor-benzoico

Se agita a t.amb. durante 17 horas una solución de 1,2 g (6,33 mmoles) del ácido 2-amino-6-fluor-benzoico y 1,9 g (14,23 mmoles) de N-clorosuccinimida en 10 ml de ácido acético. Se les añaden 0,55 g de 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoina (1,9 mmoles). Después de agitar durante dos horas se concentra la suspensión con vacío, se suspende en agua, se agita durante 30 min y se filtra, obteniéndose después de secar con alto vacío 0,8 g (54 %) del ácido 2-amino-3,5-dicloro-6-fluor-benzoico en forma de polvo ligeramente amarillo. EM = 225 (M).

10

Ejemplo S30-D

Obtención de la 6-cloro-1-ciclopropilmetil-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al de 6-cloro-1-metil-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona descrita en el ejemplo S1-D. RMN-H¹ (DMSO-d₆, 300 MHz) δ = 0,42-0,54 (m, 4H), 1,17 (m, 1H), 3,96 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 9,0 y 2,5 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

15

Ejemplo S31-D

Obtención del ácido 3-cloro-2-fluor-6-metilamino-benzoico (S31-D1)

a) Obtención de la (4-cloro-3-fluor-fenil)-metil-amina

Se añade ácido fórmico (1,76 ml) al anhídrido acético (0,91 ml) a 0°C. Se agita la solución durante 10 min a esta temperatura. Se calienta la mezcla reaccionante en atmósfera de nitrógeno a 55°C durante 2 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C. Se añade la 4-cloro-3-fluor-anilina (1,07 g) disuelta en THF (2 ml) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche. Se evapora el disolvente con vacío. Se disuelve el residuo en THF (4 ml). Se enfría la solución a 0°C y se le añade lentamente el complejo de borano-tetrahidrofurano 1M en THF (16,2 ml). Se observa un intenso desprendimiento de gas. Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 3 h, se enfría a 0°C y se le añade por goteo el MeOH (4 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante 1 h y se le añade una solución acuosa 1M de HCl (6 ml). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche. Se elimina el disolvente con vacío y se ajusta el pH de la fase acuosa a 9 con una solución acuosa 2N de NaOH. Se extrae la mezcla reaccionante dos veces con éter de dietilo, se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose la (4-cloro-3-fluor-fenil)-metil-amina (1150 mg, 98%) en forma de aceite ligeramente marrón. RMN-H¹ (DMSO-d₆, 300 MHz) δ = 2,65 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 6,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,20 (dd, J = 3,0 y J = 8,4 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 2,4 y 12,3 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,7 Hz, 1H).

25

30

35

b) Obtención del ácido 3-cloro-2-fluor-6-metilamino-benzoico

Se añade a -78°C una solución de n-butil-litio (1,6 M en hexano, 4,95 ml, 8,0 mmoles) a THF (10 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añade por goteo una solución de (4-cloro-3-fluor-fenil)-metil-amina (575 mg, 4,0 mmoles) en THF (3 ml) manteniendo la temperatura por debajo de -70°C. Se agita la solución a -75°C durante 5 min. Se añade el tert-butilato potásico (889 mg, 8 mmoles) disuelto en THF (2 ml) en 15 min. Se agita la mezcla reaccionante a -75°C durante 2 h y se trata con un gran exceso de hielo seco. En 30 min se calienta la mezcla reaccionante a t.amb. Se le añade agua y se extrae la mezcla reaccionante dos veces con éter de dietilo. Se acidifica la fase acuosa a pH = 1 con una solución acuosa 1N de HCl y se extrae dos veces con éter de dietilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa sat. de NaCl, se secan con sulfato sódico, se filtran y se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose el ácido 3-cloro-2-fluor-6-metilamino-benzoico (83 mg, 11%). Sólido ligeramente marrón, RMN-H¹ (DMSO-d₆, 300 MHz) δ = 81 (s, 3H), 6,52 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 9,1 Hz, 1H).

40

45

Ej.	Nombre	*	EM (ISP)
S31-D2	ácido 5-cloro-2-etilamino-nicotínico	S6-D	199,0 (M-H) ⁻
S31-D3	ácido 5-cloro-2-ciclopropilamino-nicotínico	S6-D	211,0 (M-H) ⁻
S31-D4	ácido 5-bromo-2-metilamino-nicotínico	S6-D	228,9 (M-H) ⁻
S31-D5	ácido 5-bromo-2-etilamino-nicotínico	S6-D	243,1 (M-H) ⁻
S31-D6	ácido 5-fluor-2-metilamino-nicotínico	S6-D	169,1 (M-H) ⁻
S31-D7	ácido 2-etilamino-5-fluor-nicotínico	S6-D	183,1 (M-H) ⁻
S31-D8	ácido 5-metil-2-metilamino-nicotínico	S6-D	167,2 (M+H) ⁺
S31-D9	ácido 2-etilamino-5-metil-nicotínico	S6-D	181,1 (M+H) ⁺
S31-D10	ácido 6-cloro-3-etilamino-piridina-2-carboxílico	S7-D	199,1 (M-H) ⁻
S31-D11	ácido 6-cloro-3-ciclopropilamino-piridina-2-carboxílico	S7-D	211,0 (M-H) ⁻
S31-D12	4-metilamino-tiofeno-3-carboxilato potásico	S19-D	156,0 (M-H) ⁻
S31-D13	2-metilamino-tiofeno-3-carboxilato potásico	S19-D	156,0 (M-H) ⁻
S31-D14	3-metil-5-metilamino-isotiazol-4-carboxilato de etilo	S21-D	201,2 (M+H) ⁺
S31-D15	5-etilamino-3-metil-isotiazol-4-carboxilato de etilo	S21-D	215,2 (M+H) ⁺
S31-D16	5-isopropilamino-3-metil-isotiazol-4-carboxilato de etilo	S21-D	229,3 (M+H) ⁺

*: obtenido de modo similar al descrito en el ejemplo

Amidas: (compuestos de la fórmula VI)

Ejemplo S1-E

- 5 Obtención de la N-(4-tert-butil-bencil)-2,5-dicloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-nicotinamida (S1-E1)
Se agita a t.amb. durante 16 h una solución del ácido 2,5-dicloronicotínico (300 mg, 1,56 mmoles), (4-tert-butil-bencil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amina (578 mg, 1,72 mmoles), 4-metilmorfolina (474 mg, 7,81 mmoles) y HBTU (889 mg, 2,34 mmoles) en DMF (9 ml), después se reparte entre heptano, acetato de etilo y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra. Por cromatografía (SiO₂, gradiente de heptano-acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado (761 mg, 95%). Espuma blanca, EM (ISP) = 509,0 (M+H)⁺.

Ex.	Nombre	*	EM (ISP)
S1-E2	N-(4-tert-butil-bencil)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-fluor-nicotinamida	S1-E	459,3 (M+H) ⁺
S1-E3	N-(4-tert-butil-bencil)-4-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-nicotinamida	S1-E	475,2 (M+H) ⁺
S1-E4	N-(4-tert-butil-bencil)-4-cloro-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-nicotinamida	S1-E	475,3 (M+H) ⁺
S1-E5	5-bromo-N-(4-tert-butil-bencil)-2-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-nicotinamida	S1-E	553,0 (M+H) ⁺
S1-E6	N-(4-tert-butil-bencil)-2-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-5-fluor-nicotinamida	S1-E	493,3 (M+H) ⁺

*: obtenida de modo similar al descrito en el ejemplo

Compuestos finales: (compuestos de la fórmula I)

15 Ejemplo 1

Obtención de la 5-cloro-N-(4-ciclopentil-bencil)-2-isopropilamino-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida

- A una solución de 50 mg del ácido 5-cloro-2-isopropilamino-benzoico (0,23 mmoles) y 81 mg (0,23 mmoles) de la (4-ciclopentil-bencil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina en 4 ml de DMF se le añaden 75 mg de TBTU (0,23 mmoles) y 0,2 ml (1,17 mmoles) de N,N-diisopropiletil-amina. Después de agitar la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche se diluye con 50 ml de agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa de KHCO₃ al 10 %, una solución 0,1M de HCl y salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el aceite restante por cromatografía de columna (gel de sílice; de heptano 100% a una mezcla 4:1 de heptano/ EtOAc), obteniéndose 90 mg (71 %) de un aceite incoloro. EM (ISP) = 543,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 2

Obtención de la N-(4-tert-butil-bencil)-N-2-(3,4-dicloro-fenil)-etil-2-metilamino-nicotinamida

- 30 Se calienta por irradiación de microondas a 100°C durante 1 h una mezcla de N-(4-tert-butil-bencil)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-fluor-nicotinamida (100 mg, 0,22 mmoles), una solución acuosa de metilamina al 41% (1 ml) y THF (1 ml), después se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado (102 mg, 95%). Goma incolora, EM (ISP) = 470,4 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 3

Obtención de la [2-(4-cloro-fenil)-etil]-(4-ciclobutil-bencil)-amida del ácido 6-metil-3-metilamino-piridina-2-carboxílico

- Se agita a 50°C durante 3 h una mezcla de la [2-(4-cloro-fenil)-etil]-(4-ciclobutil-bencil)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2-carboxílico (151 mg, 0,348 mmoles), una solución acuosa de formaldehído al 37% (0,16 ml, 2,09 mmoles) y etanol (2 ml), se elimina el material volátil por destilación, se añade borhidruro sódico (55 mg, 1,39 mmoles) y se continúa la agitación a 50°C durante 3 h. Después de enfriar, se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo y agua, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra. Por cromatografía (SiO₂, gradiente de heptano-acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado (126 mg, 81%). Goma incolora, EM (ISP) = 448,3 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 4

Obtención de la N-(4-tert-butil-bencil)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-5-etil-2-metilamino-nicotinamida

- 50 Se calienta a 60°C durante 16 h una mezcla de 5-etil-2-metilamino-nicotinato de etilo (40 mg, 0,19 mmoles), una solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (0,19 ml, 0,38 mmoles) y THF, luego se concentra a sequedad. Se recoge el residuo en DMF (3,2 ml) y se trata con (4-tert-butil-bencil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amina (71 mg, 0,21 mmoles), HBTU (109 mg, 0,29 mmoles) y 4-metilmorfolina (58 mg, 0,57 mmoles). Se agita la solución homogénea a t.amb. durante 16 h, después se reparte entre agua y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se

seca (MgSO₄) y se concentra. Por cromatografía (SiO₂, gradiente de heptano-acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado (77 mg, 80%). Aceite ligeramente amarillo, EM (ISP) = 498,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 5

- 5 N-(4-tert-butilbencil)-2-cloro-N-[2-(3,4-diclorofenil)-etil]-3-fluor-6-metilaminobenzamida
Se calienta a 140°C durante 2 h una mezcla de 5-cloro-6-fluor-1-metil-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (83 mg, 0,36 mmoles) y (4-tert-butilbencil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amina (122 mg, 0,36 mmoles) en DMF (2 ml) y después a 110°C durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se diluye la mezcla con acetato de etilo y se lava con agua y salmuera. Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose un
10 residuo, que se purifica por cromatografía de columna flash, obteniéndose el producto deseado (51 mg, 27%) en forma de sólido blanco. EM (ISP) = 521,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 6

- 15 2-acetilamino-N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida
Se disuelve la 2-amino-N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida (140 mg, 0,286 mmoles) en cloruro de metileno (2 ml). Se le añaden el anhídrido acético (32 mg, 0,315 mmoles) y la etil-diisopropilamina (41 mg, 0,315 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche. Se añade más anhídrido acético (30 µl) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche más. Se extrae la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se concentran con vacío y se purifica el residuo por
20 cromatografía de columna flash (heptano/acetato de etilo = 7/3), obteniéndose el producto deseado (110 mg, 72%) en forma de sólido blanco mate. EM (ISP) = 529,2 (M-H)⁺.

Ejemplo 7

- 25 5-cloro-N-(4-ciclopropil-bencil)-2-metilamino-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-benzamida
A una solución de 53 mg de ácido 2-amino-5-cloro-benzoico (0,33 mmoles) y 105 mg (0,33 mmoles) de la (4-ciclopropil-bencil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina en 4,5 ml de DMF se le añaden 171 mg de HBTU (0,45 mmoles) y 0,1 ml de (0,9 mmoles) de 4-metil-morfolina. Después de agitar la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche se diluye con 50 ml de agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa de KHCO₃ al 10 %, una solución 0,1M de HCl y salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el aceite restante por cromatografía de columna (gel de sílice; heptano/EtOAc 6:1), obteniéndose 127 mg (88%) de la 2-amino-5-cloro-N-(4-ciclopropil-bencil)-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida en forma de aceite amarillo. EM (ISP) = 473 (M+H)⁺.

- 35 Se disuelve la cantidad total (127 mg, 0,27 mmoles) en 2,5 ml de DCM en atmósfera de argón y se enfría a -10°C. Entonces se le añaden 0,057 ml de anhídrido trifluoroacético (0,4 mmoles) y 0,065 ml de piridina (0,8 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 1,5 ml de HCl acuoso 1 N, se separa la fase orgánica y se lava con salmuera. Se extraen de nuevo las fases acuosas con DCM; se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 151 mg (98 %) de la 5-cloro-N-(4-ciclopropil-bencil)-2-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida en forma
40 de sólido ligeramente amarillo. EM (ISP) = 569,2 (M+H)⁺.

- 45 Se disuelven en atmósfera de argón 50 mg de la 5-cloro-N-(4-ciclopropil-bencil)-2-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida (0,09 mmoles) en 1 ml de DMF y 0,1 ml de DMPU (1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2-piridinona) y se enfrían a 0°C. Se añaden 6 mg de hidruro sódico (dispersión al 55 % en aceite, 0,135 mmoles), se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 15 min y se enfría de nuevo a 0°C. Se le añaden 0,008 ml de yoduro de metilo (0,135 mmoles) y después de agitar a t.amb. durante 4 h se añade una segunda porción de la misma cantidad. Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 20 horas, se diluye con acetato de etilo y se lava con agua y salmuera. Se extraen de nuevo las fases acuosas con acetato de etilo; se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de
50 columna (gel de sílice; heptano/EtOAc 9:1), obteniéndose 36 mg (70%) de la 5-cloro-N-(4-ciclopropil-bencil)-2-[metil-(2,2,2-trifluor-acetil)-amino]-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida en forma de aceite incoloro viscoso. EM (ISP) = 583,2 (M+H)⁺.

- 55 Se disuelven 35 mg de la 5-cloro-N-(4-ciclopropil-bencil)-2-[metil-(2,2,2-trifluor-acetil)-amino]-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida en 1 ml de metanol y 0,06 ml de una solución acuosa 1N de NaOH y se calientan a 55°C durante 5 horas. Se concentra la mezcla con vacío, se diluye con acetato de etilo y se lava con agua y salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose 28 mg (96%) de la 5-cloro-N-(4-ciclopropil-bencil)-2-metilamino-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida en forma de aceite viscoso ligeramente amarillo. EM (ISP) = 503,1 (M+H)⁺.

- 60 Ejemplo 8
ácido (2-((4-tert-butil-bencil)-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-carbamoil)-4-cloro-fenil-amino)-acético
Se calienta a 50°C durante 2 horas una solución de 33 mg de (2-((4-tert-butil-bencil)-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-carbamoil)-4-cloro-fenilamino)-acetato de etilo (0,06 mmoles) en 0,5 ml de metanol y 0,11 ml de una solución acuosa
65 1N de NaOH. Después de enfriar la mezcla a t.amb. se neutraliza esta con 0,11 ml de HCl acuoso 1N, se trata con una pequeña cantidad de agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan

con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 26 mg (79%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (ISP) = 563,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 9

5 5-cloro-2-metilamino-N-[4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-propoxi)-bencil]-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida
Se hidrogena con 300 mg de Pd al 5% sobre C a t.amb. durante 4 horas una solución de 930 mg (1,68 mmoles) de la N-(4-benciloxi-bencil)-5-cloro-2-metilamino-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida (2 mmoles) en 30 ml de acetato de etilo. Una vez finalizada la reacción se filtra la suspensión, se lava el catalizador con más acetato de etilo y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (gel de sílice; heptano/ EtOAc 3:1), obteniéndose 339 mg de la 5-cloro-N-(4-hidroxi-bencil)-2-metilamino-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida (75%) en forma de espuma blanca. EM (ISP) = 463 (M+H)⁺.

15 Se agita a t.amb. durante 65 horas una suspensión de 80 mg (0,17 mmoles) de la 5-cloro-N-(4-hidroxi-bencil)-2-metilamino-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida, 40 mg (0,21 mmoles) del 3-bromo-1,1,1-trifluor-2-propanol y 57 mg (0,41 mmoles) de carbonato potásico en 3 ml de DMF. Se diluye la mezcla reaccionante con 15 ml de agua y 15 ml de salmuera, y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (gel de sílice; DCM/EtOAc 97:3), obteniéndose 58 mg de la 5-cloro-2-metilamino-N-[4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-propoxi)-bencil]-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida (55%) en forma de aceite viscoso ligeramente amarillo. EM (ISP) = 575,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 10

N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-2-(3-hidroxi-propilamino)-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida y ácido 3-(2-((4-tert-butil-bencil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-carbamoil)-4-cloro-fenilamino)-propiónico

25 Se mantiene en ebullición a reflujo durante dos horas una solución de 150 mg (0,31 mmoles) de la 2-amino-N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida y 76 mg (0,46 mmoles) del formilpropionato de etilo (obtenido por agitación a t.amb. del 3,3-dietoxipropionato de etilo con HCl-1N y posterior extracción con éter de dietilo y concentración con vacío) en 3 ml de EtOH. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se hace reaccionar con 17 mg (0,46 mmoles) de borhidruro sódico. Después de 5 min a t.amb. y 30 min a reflujo se añaden otros 9 mg (0,29 mmoles) de borhidruro sódico y después se mantiene a t.amb. durante 5 min y a reflujo durante 30 min. Se concentra la mezcla reaccionante, se trata con éter de dietilo y 2 gotas de HCl-1N y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (gel de sílice; heptano/EtOAc de 90:10 a 50:50), obteniéndose 53 mg (28%) de 3-(2-((4-tert-butil-bencil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-carbamoil)-4-cloro-fenilamino)-propionato de etilo en forma de aceite viscoso ligeramente amarillo [EM (ISP) = 489,4 (M+H)⁺] y 12 mg (7%) de la N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-2-(3-hidroxi-propilamino)-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida en forma de sólido amorfo ligeramente amarillo [EM (ISP) = 547,4 (M+H)⁺].

40 Se agita a 50°C durante 17 horas una solución de 42 mg (0,07 mmoles) del 3-(2-((4-tert-butil-bencil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-carbamoil)-4-cloro-fenilamino)-propionato de etilo en 1 ml de EtOH y 0,14 ml de NaOH-1N. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, se trata con agua y se ajusta el pH a 3 con HCl-1N. Se extrae la mezcla dos veces con éter de dietilo, se lava con salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose 39 mg (93%) del ácido 3-(2-((4-tert-butil-bencil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-carbamoil)-4-cloro-fenilamino)-propiónico en forma de espuma blanca mate. EM (ISP) = 561,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 11

2-amino-3-bromo-N-(4-tert-butil-bencil)-5-metil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida

50 Se disuelve la 2-amino-N-(4-tert-butil-bencil)-5-metil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida (60 mg, 0,128 mmoles) en acetonitrilo (2 ml) y se le añade la N-bromosuccinimida (23 mg, 0,128 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 75°C durante 4 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se reparte entre agua y cloruro de metileno. Se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno; se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el producto deseado (50 mg, 71%) en forma de aceite ligeramente marrón. EM (ISP) = 547,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 12

2-amino-N-(4-tert-butil-bencil)-3-cloro-5-metil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida

60 Se disuelve la 2-amino-N-(4-tert-butil-bencil)-5-metil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida (60 mg, 0,128 mmoles) en acetonitrilo (2 ml) y se le añade la N-clorosuccinimida (23 mg, 0,128 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 95°C durante 4 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se reparte entre agua y cloruro de metileno. Se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno; se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un residuo, que se purifica por cromatografía de columna flash (heptano/acetato de etilo = 7:3), obteniéndose el producto deseado (18 mg, 28%) en forma de goma marrón. EM (ISP) = 503,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 13

N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-2-(cianometil-amino)-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida (13,1)

Se suspenden la 2-amino-N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida (80 mg, 0,164 mmoles), el bromo-acetonitrilo (21 mg, 0,172 mmoles) e hidrogenocarbonato sódico (17 mg, 01,96 mmoles) en etanol (2 ml) y se calienta a 100°C durante 3 días. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se filtra y se lava el precipitado con etanol. Se evapora el disolvente del líquido filtrado con vacío, obteniéndose un residuo, que se purifica por cromatografía de columna flash (heptano/acetato de etilo = 7:3), obteniéndose el producto deseado (26 mg, 30%) en forma de sólido amarillo. EM (ISP) = 526,2 (M-H)⁻.

Ej.	Nombre	*	EM (ISP)
13.2	(4-tert-butil-bencil)-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-etil]-amida del ácido 6-cloro-3-metilamino-piridina-2-carboxílico	1	471,2 (M+H) ⁺
13.3	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-etil]-2-metilamino-nicotinamida	1	471,2 (M+H) ⁺
13.4	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-etil]-2-metilamino-benzamida	1	470,4 (M+H) ⁺
13.5	5-cloro-N-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-2-isopropilamino-N-(4-pentafluoretil-bencil)-benzamida	1	543,3 (M+H) ⁺
13.6	5-cloro-2-isopropilamino-N-[4-(1,2,2,2-tetrafluor-1-trifluorometil-etil)-bencil]-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	1	643,0 (M+H) ⁺
13.7	5-cloro-N-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-2-isopropilamino-N-[4-(1,2,2,2-tetrafluor-1-trifluorometil-etil)-bencil]-benzamida	1	593,3 (M+H) ⁺
13.8	5-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-isopropilamino-N-[4-(1,2,2,2-tetrafluor-1-trifluorometil-etil)-bencil]-benzamida	1	643,3 (M+H) ⁺
13.9	5-cloro-2-isopropilamino-N-(4-pentafluoretil-bencil)-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-benzamida	1	609,3 (M+H) ⁺
13.10	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-2-metilamino-N-[2-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-etil]-nicotinamida	1	505,3 (M+H) ⁺
13.11	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-2-metilamino-N-[2-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-etil]-benzamida	1	504,3 (M+H) ⁺
13.12	(4-tert-butil-bencil)-[2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-etil]-amida del ácido 6-cloro-3-metilamino-piridina-2-carboxílico	1	505,1 (M+H) ⁺
13.13	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-2-metilamino-N-[2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-etil]-benzamida	1	504,1 (M+H) ⁺
13.14	(4-tert-butil-bencil)-[2-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-etil]-amida del ácido 6-cloro-3-metilamino-piridina-2-carboxílico	1	505,3 (M+H) ⁺
13.15	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-2-metilamino-N-[2-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-etil]-nicotinamida	1	505,4 (M+H) ⁺
13.16	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-2-metilamino-N-[2-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-etil]-benzamida	1	504,3 (M+H) ⁺
13.17	5-cloro-N-(4-ciclobutil-bencil)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-isopropilamino-benzamida	1	529,3 (M+H) ⁺
13.18	5-cloro-N-(4-ciclobutil-bencil)-2-isopropilamino-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	1	529,4 (M+H) ⁺
13.19	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(5-cloro-piridin-2-il)-etil]-2-metilamino-benzamida	1	470,4 (M+H) ⁺
13.20	5-cloro-N-[4-(1-fluor-ciclobutil)-bencil]-2-metilamino-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	1	519,4 (M+H) ⁺
13.21	5-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-N-[4-(1-fluor-ciclobutil)-bencil]-2-metilamino-benzamida	1	519,2 (M+H) ⁺
13.22	5-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-N-[4-(1-metoxi-ciclobutil)-bencil]-2-metilamino-nicotinamida	1	532,1 (M+H) ⁺
13.23	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-2-ciclopropilamino-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-benzamida	1	529,3 (M+H) ⁺
13.24	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-2-ciclopropilamino-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	1	529,3 (M+H) ⁺
13.25	N-(4-ciclobutil-bencil)-2-ciclopropilamino-5-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	1	561,3 (M+H) ⁺
13.26	5-cloro-N-(4-ciclobutil-bencil)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-etilamino-benzamida	1	515,3 (M+H) ⁺
13.27	5-cloro-N-(4-ciclobutil-bencil)-2-etilamino-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	1	515,1 (M+H) ⁺
13.28	5-cloro-N-(4-ciclopentil-bencil)-2-etilamino-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	1	529,3 (M+H) ⁺
13.29	5-cloro-N-(4-ciclobutil-bencil)-2-etilamino-N-[2-(4-fluor-3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	1	533,2 (M+H) ⁺

Ej.	Nombre	*	EM (ISP)
13.30	5-cloro-N-(4-ciclopentil-bencil)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-etilamino-benzamida	1	529,3 (M+H) ⁺
13.31	5-cloro-N-(4-ciclopentil-bencil)-2-etilamino-N-[2-(4-fluor-3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	1	547,3 (M+H) ⁺
13.32	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-etil]-2-metilamino-benzamida	1	527,2 (M+H) ⁺
13.33	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-2-metilamino-N-[2-(3-fenil-pirazol-1-il)-etil]-benzamida	1	501,2 (M+H) ⁺
13.34	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-etil]-2-metilamino-nicotinamida	1	542,3 (M+H) ⁺
13.35	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(4-cloro-3-metil-5-trifluorometil-pirazol-1-il)-etil]-2-metilamino-benzamida	1	541,5 (M+H) ⁺
13.36	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(4-cloro-5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-etil]-2-metilamino-benzamida	1	541,3 (M+H) ⁺
13.37	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-2-metilamino-N-[2-(4-trifluorometil-imidazol-1-il)-etil]-nicotinamida	1	494,4 (M+H) ⁺
13.38	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-2-metilamino-N-[2-(4-trifluorometil-imidazol-1-il)-etil]-benzamida	1	493,4 (M+H) ⁺
13.39	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-2-metilamino-N-[2-(5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-etil]-benzamida	1	507,4 (M+H) ⁺
13.40	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-2-metilamino-N-[2-(3-trifluorometil-pirazol-1-il)-etil]-benzamida	1	493,1 (M+H) ⁺
13.41	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-2-metilamino-N-[2-(5-trifluorometil-pirazol-1-il)-etil]-benzamida	1	493,4 (M+H) ⁺
13.42	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-etilamino-5-metil-isoxazol-4-carboxílico	1	488,1 (M+H) ⁺
13.43	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 1,3-dimetil-5-metilamino-1H-pirazol-4-carboxílico	1	487,3 (M+H) ⁺
13.44	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 5-etilamino-3-metil-isotiazol-4-carboxílico	4	504,0 (M+H) ⁺
13.45	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 3-metil-5-metilamino-isotiazol-4-carboxílico	4	490,3 (M+H) ⁺
13.46	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-metil-5-metilamino-isotiazol-4-carboxílico	4	490,3 (M+H) ⁺
13.47	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropilamino-3-metil-isotiazol-4-carboxílico	4	516,3 (M+H) ⁺
13.48	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropilamino-3-metil-isotiazol-4-carboxílico	4	516,3 (M+H) ⁺
13.49	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 5-isopropilamino-3-metil-isotiazol-4-carboxílico	4	518,5 (M+H) ⁺
13.50	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 5-isopropilamino-3-metil-isotiazol-4-carboxílico	4	518,2 (M+H) ⁺
13.51	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 5-ciclopropilamino-tiazol-4-carboxílico	1	502,3 (M+H) ⁺
13.52	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 2-metilamino-tiofeno-3-carboxílico	1	475,2 (M+H) ⁺
13.53	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 3-metilamino-tiofeno-2-carboxílico	1	475,2 (M+H) ⁺
13.54	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-metilamino-tiofeno-2-carboxílico	1	475,2 (M+H) ⁺
13.55	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 4-metilamino-tiofeno-3-carboxílico	1	475,1 (M+H) ⁺
13.56	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-metilamino-tiofeno-3-carboxílico	1	475,0 (M+H) ⁺
13.57	4-acetilamino-N-(4-tert-butil-bencil)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-nicotinamida	1	498,2 (M+H) ⁺
13.58	4-acetilamino-N-(4-tert-butil-bencil)-N-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-nicotinamida	1	532,1 (M+H) ⁺
13.59	4-acetilamino-N-(4-tert-butil-bencil)-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-nicotinamida	1	498,2 (M+H) ⁺
13.60	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-amino-piridina-2-carboxílico	1	456,1 (M+H) ⁺

Ej.	Nombre	*	EM (ISP)
13.61	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-acetilamino-piridina-2-carboxílico	1	498,4 (M+H) ⁺
13.62	2-amino-N-(4-tert-butil-bencil)-N-[2-(4-cloro-3-trifluormetil-fenil)-etil]-nicotinamida	1	490,3 (M+H) ⁺
13.63	2-amino-N-(4-tert-butil-bencil)-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-nicotinamida	1	456,5 (M+H) ⁺
13.64	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-metilamino-piridina-2-carboxílico	3	470,1 (M+H) ⁺
13.65	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-amida del ácido 3-amino-piridina-2-carboxílico	1	456,5 (M+H) ⁺
13.66	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-amida del ácido 3-metilamino-piridina-2-carboxílico	3	470,5 (M+H) ⁺
13.67	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2-carboxílico	1	470,4 (M+H) ⁺
13.68	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 6-metil-3-metilamino-piridina-2-carboxílico	3	484,5 (M+H) ⁺
13.69	N-(4-tert-butil-bencil)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-etilamino-nicotinamida	2	484,5 (M+H) ⁺
13.70	N-(4-tert-butil-bencil)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-dimetilamino-nicotinamida	2	484,5 (M+H) ⁺
13.71	N-(4-tert-butil-bencil)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-4-metilamino-nicotinamida	2	470,1 (M+H) ⁺
13.72	N-(4-tert-butil-bencil)-2-ciclopropilamino-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-nicotinamida	2	496,5 (M+H) ⁺
13.73	N-(4-tert-butil-bencil)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-4-etilamino-nicotinamida	2	484,2 (M+H) ⁺
13.74	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-metilamino-nicotinamida	2	504,3 (M+H) ⁺
13.75	5-bromo-N-(4-tert-butil-bencil)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-metilamino-nicotinamida	2	548,2 (M+H) ⁺
13.76	5-bromo-N-(4-tert-butil-bencil)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-etilamino-nicotinamida	2	562,3 (M+H) ⁺
13.77	N-(4-tert-butil-bencil)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-etilamino)-nicotinamida	2	500,3 (M+H) ⁺
13.78	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-etilamino-nicotinamida	2	518,3 (M+H) ⁺
13.79	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-2-ciclopropilamino-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-nicotinamida	2	530,3 (M+H) ⁺
13.80	N-(4-tert-butil-bencil)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-5-fluor-2-metilamino-nicotinamida	2	488,1 (M+H) ⁺
13.81	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-(2-hidroxi-etilamino)-nicotinamida	2	534,3 (M+H) ⁺
13.82	3-amino-N-(4-tert-butil-bencil)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-isonicotinamida	1	456,4 (M+H) ⁺
13.83	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-amino-pirazina-2-carboxílico	1	457,4 (M+H) ⁺
13.84	N-(4-tert-butil-bencil)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-((R)-2-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)-nicotinamida	2	540,4 (M+H) ⁺
13.85	N-(4-tert-butil-bencil)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-pirrolidin-1-il-nicotinamida	2	510,5 (M+H) ⁺
13.86	N-(4-tert-butil-bencil)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-3-metilamino-isonicotinamida	3	470,4 (M+H) ⁺
13.87	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-metilamino-pirazina-2-carboxílico	3	471,2 (M+H) ⁺
13.88	N-(4-tert-butil-bencil)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-etilamino-5-fluor-nicotinamida	2	502,2 (M+H) ⁺
13.89	N-(4-tert-butil-bencil)-2-ciclopropilamino-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-5-fluor-nicotinamida	2	514,4 (M+H) ⁺
13.90	2-azetidín-1-il-N-(4-tert-butil-bencil)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-nicotinamida	2	496,4 (M+H) ⁺
13.91	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-amino-pirimidina-5-carboxílico	1	457,4 (M+H) ⁺

ES 2 387 323 T3

Ej.	Nombre	*	EM (ISP)
13.92	2-amino-N-(4-tert-butil-bencil)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-6-metil-nicotinamida	1	470,4 (M+H) ⁺
13.93	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-metilamino-pirimidina-5-carboxílico	3	471,2 (M+H) ⁺
13.94	N-(4-tert-butil-bencil)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-6-metil-2-metilamino-nicotinamida	3	484,5 (M+H) ⁺
13.95	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 6-cloro-3-metilamino-piridina-2-carboxílico	1	504,3 (M+H) ⁺
13.96	5-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-metilamino-N-[4-(1,2,2,2-tetrafluor-1-trifluormetil-etil)-bencil]-nicotinamida	1	616,3 (M+H) ⁺
13.97	5-cloro-N-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-2-metilamino-N-[4-(1,2,2,2-tetrafluor-1-trifluormetil-etil)-bencil]-nicotinamida	1	566,3 (M+H) ⁺
13.98	5-cloro-2-metilamino-N-[4-(1,2,2,2-tetrafluor-1-trifluormetil-etil)-bencil]-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-nicotinamida	1	616,3 (M+H) ⁺
13.99	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-2-metilamino-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-nicotinamida	1	504,3 (M+H) ⁺
13.100	N-butil-N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-2-metilamino-nicotinamida	1	388,3 (M+H) ⁺
13.101	5-cloro-2-ciclopropilamino-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-N-[4-(1,2,2,2-tetrafluor-1-trifluormetil-etil)-bencil]-nicotinamida	1	642,2 (M+H) ⁺
13.102	5-cloro-2-ciclopropilamino-N-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-N-[4-(1,2,2,2-tetrafluor-1-trifluormetil-etil)-bencil]-nicotinamida	1	592,3 (M+H) ⁺
13.103	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-2-ciclopropilamino-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-nicotinamida	1	530,3 (M+H) ⁺
13.104	5-cloro-N-(4-ciclobutil-bencil)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-metilamino-nicotinamida	1	502,2 (M+H) ⁺
13.105	5-cloro-N-(4-ciclopentil-bencil)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-metilamino-nicotinamida	1	516,3 (M+H) ⁺
13.106	5-cloro-2-ciclopropilamino-N-[4-(1,2,2,2-tetrafluor-1-trifluormetil-etil)-bencil]-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-nicotinamida	1	642,3 (M+H) ⁺
13.107	5-cloro-N-(4-ciclobutil-bencil)-2-ciclopropilamino-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-nicotinamida	1	528,1 (M+H) ⁺
13.108	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 5-amino-pirimidina-4-carboxílico	4	457,4 (M+H) ⁺
13.109	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 5-metilamino-pirimidina-4-carboxílico	3	471,3 (M+H) ⁺
13.110	N-(4-tert-butil-bencil)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-metilamino-benzamida	1	469,4 (M+H) ⁺
13.111	[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-[4-(1,2,2,2-tetrafluor-1-trifluormetil-etil)-bencil]-amida del ácido 6-cloro-3-metilamino-piridina-2-carboxílico	1	615,9 (M+H) ⁺
13.112	[2-(4-fluor-fenil)-etil]-[4-(1,2,2,2-tetrafluor-1-trifluormetil-etil)-bencil]-amida del ácido 6-cloro-3-metilamino-piridina-2-carboxílico	1	566,0 (M+H) ⁺
13.113	[4-(1,2,2,2-tetrafluor-1-trifluormetil-etil)-bencil]-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-amida del ácido 6-cloro-3-metilamino-piridina-2-carboxílico	1	616,0 (M+H) ⁺
13.114	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-amida del ácido 6-cloro-3-metilamino-piridina-2-carboxílico	1	504,0 (M+H) ⁺
13.115	butil-(4-tert-butil-bencil)-amida del ácido 6-cloro-3-metilamino-piridina-2-carboxílico	1	388,2 (M+H) ⁺
13.116	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 6-cloro-3-ciclopropilamino-piridina-2-carboxílico	1	530,0 (M+H) ⁺
13.117	[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-[4-(1,2,2,2-tetrafluor-1-trifluormetil-etil)-bencil]-amida del ácido 6-cloro-3-ciclopropilamino-piridina-2-carboxílico	1	642,0 (M+H) ⁺
13.118	[2-(4-fluor-fenil)-etil]-[4-(1,2,2,2-tetrafluor-1-trifluormetil-etil)-bencil]-amida del ácido 6-cloro-3-ciclopropilamino-piridina-2-carboxílico	1	592,0 (M+H) ⁺
13.119	[4-(1,2,2,2-tetrafluor-1-trifluormetil-etil)-bencil]-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-amida del ácido 6-cloro-3-ciclopropilamino-piridina-2-carboxílico	1	642,0 (M+H) ⁺
13.120	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 6-cloro-3-metilamino-piridazina-4-carboxílico	1	505,0 (M+H) ⁺
13.121	5-fluor-N-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-2-metilamino-N-[4-(1,2,2,2-tetrafluor-1-trifluormetil-etil)-bencil]-nicotinamida	1	550,2 (M+H) ⁺

ES 2 387 323 T3

Ej.	Nombre	*	EM (ISP)
13.122	N-(4-ciclobutil-bencil)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-etilamino-5-fluor-nicotinamida	1	500,1 (M+H) ⁺
13.123	[4-(1,2,2,2-tetrafluor-1-trifluormetil-etil)-bencil]-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-amida del ácido 6-cloro-3-metilamino-piridazina-4-carboxílico	1	617,0 (M+H) ⁺
13.124	(4-ciclobutil-bencil)-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-amida del ácido 6-cloro-3-metilamino-piridazina-4-carboxílico	1	503,0 (M+H) ⁺
13.125	5-bromo-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-metilamino-N-[4-(1,2,2,2-tetrafluor-1-trifluormetil-etil)-bencil]-nicotinamida	1	659,8 (M+H) ⁺
13.126	5-bromo-N-(4-ciclobutil-bencil)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-metilamino-nicotinamida	1	545,9 (M+H) ⁺
13.127	5-cloro-N-(4-ciclobutil-bencil)-2-metilamino-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-nicotinamida	1	502,1 (M+H) ⁺
13.128	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 6-metoxi-3-metilamino-piridazina-4-carboxílico	1	501,1 (M+H) ⁺
13.129	2-amino-N-(4-tert-butil-bencil)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-nicotinamida	1	456,0 (M+H) ⁺
13.130	[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-[4-(1,2,2,2-tetrafluor-1-trifluormetil-etil)-bencil]-amida del ácido 6-cloro-3-metilamino-piridazina-4-carboxílico	1	616,9 (M+H) ⁺
13.131	2-etilamino-5-fluor-N-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-N-[4-(1,2,2,2-tetrafluor-1-trifluormetil-etil)-bencil]-nicotinamida	1	564,4 (M+H) ⁺
13.132	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-metilamino-piridazina-4-carboxílico	1	471,2 (M+H) ⁺
13.133	N-(4-tert-butil-bencil)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-5-metil-2-metilamino-nicotinamida	1	484,5 (M+H) ⁺
13.134	5-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-metilamino-N-[4-(1,2,2,2-tetrafluor-1-trifluormetil-etil)-bencil]-nicotinamida	1	582,1 (M+H) ⁺
13.135	5-cloro-N-(4-ciclopropil-bencil)-2-metilamino-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-nicotinamida	1	488,3 (M+H) ⁺
13.136	5-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-N-(4-ciclopropil-bencil)-2-metilamino-nicotinamida	1	454,3 (M+H) ⁺
13.137	#!(4-tert-butil-bencil)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-etilamino-5-metil-nicotinamida	1	498,3 (M+H) ⁺
13.138	5-cloro-N-(4-ciclopropil-bencil)-2-etilamino-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-nicotinamida	1	502,2 (M+H) ⁺
13.139	[2-(4-cloro-fenil)-etil]-[4-(1,2,2,2-tetrafluor-1-trifluormetil-etil)-bencil]-amida del ácido 6-cloro-3-metilamino-piridina-2-carboxílico	1	582,1 (M+H) ⁺
13.140	(4-ciclopropil-bencil)-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-amida del ácido 6-cloro-3-metilamino-piridina-2-carboxílico	1	488,3 (M+H) ⁺
13.141	[2-(4-cloro-fenil)-etil]-[4-(4-ciclopropil-bencil)-etil]-amida del ácido 6-cloro-3-metilamino-piridina-2-carboxílico	1	454,3 (M+H) ⁺
13.142	N-(4-tert-butil-bencil)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-metilamino-5-fenil-nicotinamida	4	546,3 (M+H) ⁺
13.143	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2-carboxílico	1	470,4 (M+H) ⁺
13.144	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-amino-6-metil-pirazina-2-carboxílico	1	471,2 (M+H) ⁺
13.145	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-amino-6-cloro-pirazina-2-carboxílico	1	491,2 (M+H) ⁺
13.146	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 6-cloro-3-metilamino-pirazina-2-carboxílico	3	505,3 (M+H) ⁺
13.147	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 6-metil-3-metilamino-pirazina-2-carboxílico	3	485,4 (M+H) ⁺
13.148	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 6-cloro-3-etilamino-piridina-2-carboxílico	1	518,2 (M+H) ⁺
13.149	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-amida del ácido 6-cloro-3-etilamino-piridina-2-carboxílico	1	518,3 (M+H) ⁺
13.150	N-(4-tert-butil-bencil)-2-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-5-metilamino-isonicotinamida	1	504,0 (M+H) ⁺
13.151	N-(4-tert-butil-bencil)-2-cloro-5-metilamino-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-isonicotinamida	1	504,3 (M+H) ⁺

Ej.	Nombre	*	EM (ISP)
13.152	(4-tert-butil-bencil)-fenetil-amida del ácido 6-cloro-3-metilamino-piridina-2-carboxílico	1	436,3 (M+H) ⁺
13.153	[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(4-(pentafluortio)-bencil)-amida del ácido 6-cloro-3-metilamino-piridina-2-carboxílico	1	573,9 (M+H) ⁺
13.154	N-(4-tert-butil-bencil)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-metilamino-5-vinil-nicotinamida	4	496,4 (M+H) ⁺
13.155	2-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-5-metilamino-N-[4-(1,2,2,2-tetrafluor-1-trifluormetil-etil)-bencil]-isonicotinamida	1	616,3 (M+H) ⁺
13.156	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 5-amino-2-cloro-pirimidina-4-carboxílico	1	491,2 (M+H) ⁺
13.157	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 2-cloro-5-metilamino-pirimidina-4-carboxílico	3	505,3 (M+H) ⁺
13.158	5-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-N-(4-isopropil-bencil)-2-metilamino-nicotinamida	1	490,2 (M+H) ⁺
13.159	(4-ciclobutil-bencil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 6-cloro-3-metilamino-piridina-2-carboxílico	1	502,2 (M+H) ⁺
13.160	(4-ciclobutil-bencil)-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-amida del ácido 6-cloro-3-metilamino-piridina-2-carboxílico	1	502,3 (M+H) ⁺
13.161	2-cloro-N-(4-ciclobutil-bencil)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-5-metilamino-isonicotinamida	1	502,2 (M+H) ⁺
13.162	2-cloro-N-(4-ciclobutil-bencil)-5-metilamino-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-isonicotinamida	1	502,3 (M+H) ⁺
13.163	2-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-5-metilamino-N-[4-(1,2,2,2-tetrafluor-1-trifluormetil-etil)-bencil]-isonicotinamida	1	582,2 (M+H) ⁺
13.164	2-cloro-5-metilamino-N-[4-(1,2,2,2-tetrafluor-1-trifluormetil-etil)-bencil]-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-isonicotinamida	1	616,4 (M+H) ⁺
13.165	5-cloro-N-[4-(1-fluor-ciclopropil)-bencil]-2-metilamino-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-nicotinamida	1	506,2 (M+H) ⁺
13.166	5-cloro-N-[4-(1-fluor-ciclopropil)-bencil]-2-metilamino-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-benzamida	1	505,3 (M+H) ⁺
13.167	5-cloro-N-(4-isopropil-bencil)-2-metilamino-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-nicotinamida	1	489,4 (M+H) ⁺
13.168	5-cloro-N-(4-isopropil-bencil)-2-metilamino-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-benzamida	1	489,4 (M+H) ⁺
13.169	(4-isopropil-bencil)-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-amida del ácido 6-cloro-3-metilamino-pirazina-2-carboxílico	1	491,3 (M+H) ⁺
13.170	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-amida del ácido 6-cloro-3-metilamino-pirazina-2-carboxílico	1	505,3 (M+H) ⁺
13.171	5-cloro-2-metilamino-N-(4-metil-bencil)-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-benzamida	1	461,3 (M+H) ⁺
13.172	5-cloro-N-(4-etil-bencil)-2-metilamino-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-benzamida	1	475,3 (M+H) ⁺
13.173	5-cloro-N-(4-etil-bencil)-2-metilamino-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-nicotinamida	1	476,3 (M+H) ⁺
13.174	(4-isopropil-bencil)-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-amida del ácido 6-cloro-3-metilamino-piridina-2-carboxílico	1	490,3 (M+H) ⁺
13.175	2-cloro-N-(4-isopropil-bencil)-5-metilamino-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-isonicotinamida	1	490,5 (M+H) ⁺
13.176	5-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-N-[4-(1-fluor-ciclopropil)-bencil]-2-metilamino-benzamida	1	471,2 (M+H) ⁺
13.177	5-cloro-N-(4-isopropil-bencil)-2-metilamino-N-[2-(3-trifluormetoxi-fenil)-etil]-nicotinamida	1	506,2 (M+H) ⁺
13.178	5-cloro-N-(4-isopropil-bencil)-2-metilamino-N-[2-(3-trifluormetoxi-fenil)-etil]-benzamida	1	505,3 (M+H) ⁺
13.179	5-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-N-(4-isopropil-bencil)-2-metilamino-nicotinamida	1	456,4 (M+H) ⁺
13.180	5-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-N-(4-isopropil-bencil)-2-metilamino-benzamida	1	455,3 (M+H) ⁺
13.181	(4-tert-butil-bencil)-(2,2-difluor-2-fenil-etil)-amida del ácido 6-cloro-3-metilamino-piridina-2-carboxílico	1	472,3 (M+H) ⁺
13.182	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-[(4-cloro-fenil)-metil-amino]-etil]-2-metilamino-nicotinamida	1	499,2 (M+H) ⁺

ES 2 387 323 T3

Ej.	Nombre	*	EM (ISP)
13.183	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-[(4-cloro-fenil)-metil-amino]-etil]-2-metilamino-benzamida	1	498,2 (M+H) ⁺
13.184	5-cloro-2-metilamino-N-(4-pentafluoretil-bencil)-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	1	565,3 (M+H) ⁺
13.185	(4-pentafluoretil-bencil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 6-cloro-3-metilamino-piridina-2-carboxílico	1	566,3 (M+H) ⁺
13.186	5-cloro-2-metilamino-N-(4-pentafluoretil-bencil)-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-benzamida	1	581,1 (M+H) ⁺
13.187	(4-pentafluoretil-bencil)-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 6-cloro-3-metilamino-piridina-2-carboxílico	1	582,0 (M+H) ⁺
13.188	5-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-metilamino-N-(4-pentafluoretil-bencil)-benzamida	1	531,2 (M+H) ⁺
13.189	[2-(4-cloro-fenil)-etil]-(4-pentafluoretil-bencil)-amida del ácido 6-cloro-3-metilamino-piridina-2-carboxílico	1	532,1 (M+H) ⁺
13.190	5-cloro-N-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-2-metilamino-N-(4-pentafluoretil-bencil)-benzamida	1	527,2 (M+H) ⁺
13.191	[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-(4-pentafluoretil-bencil)-amida del ácido 6-cloro-3-metilamino-piridina-2-carboxílico	1	528,2 (M+H) ⁺
13.192	5-cloro-2-metilamino-N-(4-pentafluoretil-bencil)-N-(2-p-tolil-etil)-benzamida	1	511,4 (M+H) ⁺
13.193	(4-pentafluoretil-bencil)-(2-p-tolil-etil)-amida del ácido 6-cloro-3-metilamino-piridina-2-carboxílico	1	512,5 (M+H) ⁺
13.194	5-cloro-N-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-2-metilamino-N-(4-pentafluoretil-bencil)-benzamida	1	515,4 (M+H) ⁺
13.195	[2-(4-fluor-fenil)-etil]-(4-pentafluoretil-bencil)-amida del ácido 6-cloro-3-metilamino-piridina-2-carboxílico	1	516,3 (M+H) ⁺
13.196	5-cloro-N-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-2-metilamino-N-(4-pentafluoretil-bencil)-nicotinamida	1	516,2 (M+H) ⁺
13.197	5-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-metilamino-N-(4-pentafluoretil-bencil)-nicotinamida	1	532,1 (M+H) ⁺
13.198	5-cloro-2-metilamino-N-(4-pentafluoretil-bencil)-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-nicotinamida	1	582,0 (M+H) ⁺
13.199	5-cloro-N-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-2-metilamino-N-(4-pentafluoretil-bencil)-nicotinamida	1	528,2 (M+H) ⁺
13.200	5-cloro-2-metilamino-N-(4-pentafluoretil-bencil)-N-(2-p-tolil-etil)-nicotinamida	1	512,4 (M+H) ⁺
13.201	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil-amino)-etil]-2-metilamino-benzamida	1	484,5 (M+H) ⁺
13.202	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-2-metilamino-N-(2-naftalen-2-il-etil)-benzamida	1	485,4 (M+H) ⁺
13.203	(4-tert-butil-bencil)-[2-(4-cloro-fenil-amino)-etil]-amida del ácido 6-cloro-3-metilamino-piridina-2-carboxílico	1	485,3 (M+H) ⁺
13.204	(4-tert-butil-bencil)-(2-naftalen-2-il-etil)-amida del ácido 6-cloro-3-metilamino-piridina-2-carboxílico	1	486,4 (M+H) ⁺
13.205	5-cloro-2-metilamino-N-(4-pentafluoretil-bencil)-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-nicotinamida	1	566,3 (M+H) ⁺
13.206	2-cloro-5-metilamino-N-(4-pentafluoretil-bencil)-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-isonicotinamida	1	566,3 (M+H) ⁺
13.207	2-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-5-metilamino-N-(4-pentafluoretil-bencil)-isonicotinamida	1	532,2 (M+H) ⁺
13.208	5-cloro-2-etilamino-N-(4-pentafluoretil-bencil)-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	1	579,3 (M+H) ⁺
13.209	5-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-etilamino-N-(4-pentafluoretil-bencil)-benzamida	1	545,3 (M+H) ⁺
13.210	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-2-metilamino-N-(2-fenoxi-etil)-benzamida	1	451,2 (M+H) ⁺
13.211	(4-tert-butil-bencil)-(2-fenoxi-etil)-amida del ácido 6-cloro-3-metilamino-piridina-2-carboxílico	1	452,3 (M+H) ⁺
13.212	(4-ciclobutil-bencil)-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-amida del ácido 6-cloro-3-metilamino-pirazina-2-carboxílico	1	453,1 (M+H) ⁺
13.213	(4-ciclobutil-bencil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 6-cloro-3-metilamino-pirazina-2-carboxílico	1	503,0 (M+H) ⁺

Ej.	Nombre	*	EM (ISP)
13.214	[2-(4-cloro-fenil)-etil]-(4-ciclobutil-bencil)-amida del ácido 6-cloro-3-metilamino-pirazina-2-carboxílico	1	469,2 (M+H) ⁺
13.215	[2-(4-cloro-fenil)-etil]-(4-ciclobutil-bencil)-amida del ácido 6-cloro-3-metilamino-piridina-2-carboxílico	1	468,1 (M+H) ⁺
13.216	(4-ciclobutil-bencil)-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-amida del ácido 6-cloro-3-metilamino-piridina-2-carboxílico	1	452,1 (M+H) ⁺
13.217	[2-(4-cloro-fenil)-etil]-(4-ciclobutil-bencil)-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2-carboxílico	1	434,4 (M+H) ⁺
13.218	(4-ciclobutil-bencil)-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2-carboxílico	1	418,3 (M+H) ⁺
13.219	(4-ciclobutil-bencil)-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-amida del ácido 3-amino-6-metil-piridina-2-carboxílico	1	468,5 (M+H) ⁺
13.220	(4-ciclobutil-bencil)-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-amida del ácido 6-metil-3-metilamino-piridina-2-carboxílico	3	432,4 (M+H) ⁺
13.221	(4-ciclobutil-bencil)-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-amida del ácido 6-metil-3-metilamino-piridina-2-carboxílico	3	482,5 (M+H) ⁺
13.222	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-3-fluor-2-metilamino-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-benzamida	1	521,4 (M+H) ⁺
13.223	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-3-fluor-2-metilamino-benzamida	1	521,3 (M+H) ⁺
13.224	2-acetilamino-N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-3-fluor-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-benzamida	1	549,4 (M+H) ⁺
13.225	2-amino-N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-3-yodo-benzamida	1	565,1 (M+H) ⁺
13.226	N-(4-tert-butil-bencil)-2,3-dicloro-6-metilamino-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-benzamida	5	537,5 (M+H) ⁺
13.227	6-amino-N-(4-tert-butil-bencil)-2,3-dicloro-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-benzamida	5	522,2 (M+H) ⁺
13.228	N-(4-tert-butil-bencil)-2,3-dicloro-6-(ciclopropanocarbonil-amino)-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-benzamida	6	591,5 (M+H) ⁺
13.229	6-acetilamino-N-(4-tert-butil-bencil)-2,3-dicloro-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-benzamida	6	565,4 (M+H) ⁺
13.230	N-(4-tert-butil-bencil)-2,3-dicloro-6-propionilamino-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-benzamida	6	579,4 (M+H) ⁺
13.231	6-amino-N-(4-tert-butil-bencil)-2,3-dicloro-N-[2-(3-difluorometoxi-fenil)-etil]-benzamida	1	521,5 (M+H) ⁺
13.232	6-acetilamino-N-(4-tert-butil-bencil)-2,3-dicloro-N-[2-(3-difluorometoxi-fenil)-etil]-benzamida	6	580,3 (M+H) ⁺
13.233	N-(4-tert-butil-bencil)-2,3-dicloro-N-[2-(3-difluorometoxi-fenil)-etil]-6-propionilamino-benzamida	6	577,3 (M+H) ⁺
13.234	2-amino-N-(4-tert-butil-bencil)-6-cloro-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-benzamida	1	489,4 (M+H) ⁺
13.235	2-amino-N-(4-tert-butil-bencil)-6-metil-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-benzamida	1	469,5 (M+H) ⁺
13.236	2-acetilamino-N-(4-tert-butil-bencil)-6-cloro-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-benzamida	6	531,3 (M+H) ⁺
13.237	2-acetilamino-N-(4-tert-butil-bencil)-6-metil-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-benzamida	6	511,5 (M+H) ⁺
13.238	2-amino-N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-benzamida	1	505,1 (M+H) ⁺
13.239	2-acetilamino-N-butil-N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-benzamida	6	415,3 (M+H) ⁺
13.240	2-acetilamino-N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-benzamida	6	547,3 (M+H) ⁺
13.241	6-amino-N-(4-tert-butil-bencil)-3-cloro-2-fluor-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-benzamida	1	507,1 (M+H) ⁺
13.242	2-amino-N-(4-tert-butil-bencil)-3-cloro-6-fluor-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-benzamida	1	507,3 (M+H) ⁺
13.243	N-(4-tert-butil-bencil)-2,3-dicloro-6-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-benzamida	6	619,3 (M+H) ⁺
13.244	6-acetilamino-N-(4-tert-butil-bencil)-3-cloro-2-fluor-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-benzamida	6	549,4 (M+H) ⁺
13.245	2-amino-N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-benzamida	1	455,4 (M+H) ⁺

ES 2 387 323 T3

Ej.	Nombre	*	EM (ISP)
13.246	2-amino-N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-benzamida	1	455,4 (M+H) ⁺
13.247	2-acetilamino-N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-benzamida	6	496,2 (M+H) ⁺
13.248	2-acetilamino-N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-benzamida	6	496,2 (M+H) ⁺
13.249	2-acetilamino-N-(4-tert-butil-bencil)-3-cloro-6-fluor-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	6	549,4 (M+H) ⁺
13.250	2-amino-N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-benzamida	1	455,4 (M+H) ⁺
13.251	2-amino-N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-benzamida	1	451,2 (M+H) ⁺
13.252	2-acetilamino-N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-benzamida	6	497,1 (M+H) ⁺
13.253	2-acetilamino-N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-benzamida	6	493,3 (M+H) ⁺
13.254	N-(4-tert-butil-bencil)-3-cloro-6-fluor-2-metilamino-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	3	521,4 (M+H) ⁺
13.255	2-amino-N-(4-tert-butil-bencil)-3,5-dicloro-6-fluor-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	1	541,3 (M+H) ⁺
13.256	2-acetilamino-5-cloro-N-[(R)-2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-N-(4-ciclopropil-bencil)-benzamida	6	497 (M+H) ⁺
13.257	2-acetilamino-N-(4-tert-butil-bencil)-3,5-dicloro-6-fluor-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	6	583 (M+H) ⁺
13.258	2-amino-3,5-dicloro-N-[(R)-2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-N-(4-ciclopropil-bencil)-6-fluor-benzamida	6	507,2 (M+H) ⁺
13.259	6-acetilamino-2,3-dicloro-N-[(R)-2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-N-(4-ciclopropil-bencil)-benzamida	6	531,2 (M+H) ⁺
13.260	2-acetilamino-3,5-dicloro-N-[(R)-2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-N-(4-ciclopropil-bencil)-6-fluor-benzamida	6	549,3 (M+H) ⁺
13.261	2-acetilamino-5-cloro-N-(4-ciclopropil-bencil)-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-benzamida	6	531,3 (M+H) ⁺
13.262	2-acetilamino-5-cloro-N-(4-ciclopropil-bencil)-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	6	515,3 (M+H) ⁺
13.263	2-amino-3,5-dicloro-N-(4-ciclopropil-bencil)-6-fluor-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-benzamida	1	541,3 (M+H) ⁺
13.264	2-amino-3,5-dicloro-N-(4-ciclopropil-bencil)-6-fluor-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	1	525,3 (M+H) ⁺
13.265	6-acetilamino-2,3-dicloro-N-(4-ciclopropil-bencil)-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-benzamida	6	565,3 (M+H) ⁺
13.266	6-acetilamino-2,3-dicloro-N-(4-ciclopropil-bencil)-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	6	549,2 (M+H) ⁺
13.267	2-amino-3,5-dicloro-N-(2-cloro-4-ciclopropil-bencil)-6-fluor-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	1	559,1 (M+H) ⁺
13.268	2-acetilamino-3,5-dicloro-N-(2-cloro-4-ciclopropil-bencil)-6-fluor-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	1	601,0 (M+H) ⁺
13.269	2-acetilamino-3,5-dicloro-N-(4-ciclopropil-bencil)-6-fluor-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-benzamida	6	583 (M+H) ⁺
13.270	2-acetilamino-3,5-dicloro-N-(4-ciclopropil-bencil)-6-fluor-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	6	567,2 (M+H) ⁺
13.271	2-amino-5-cloro-N-(2-cloro-4-ciclopropil-bencil)-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	1	507,2 (M+H) ⁺
13.272	2-acetilamino-5-cloro-N-(2-cloro-4-ciclopropil-bencil)-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	6	547,2 (M+H) ⁺
13.273	5-cloro-N-(4-ciclopropil-bencil)-2-metilamino-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	7	587,2 (M+H) ⁺
13.274	5-cloro-2-(cianometil-amino)-N-(4-ciclopropil-bencil)-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-benzamida	7	528,1 (M+H) ⁺
13.275	5-cloro-2-(cianometil-amino)-N-(4-ciclopropil-bencil)-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	7	511,3 (M+H) ⁺
13.276	2,3-dicloro-6-(cianometil-amino)-N-(4-ciclopropil-bencil)-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-benzamida	7	579,1 (M+H) ⁺

ES 2 387 323 T3

Ej.	Nombre	*	EM (ISP)
13.277	2,3-dicloro-N-(4-ciclopropil-bencil)-6-metilamino-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-benzamida	7	537,2 (M+H) ⁺
13.278	2,3-dicloro-6-(cianometil-amino)-N-(4-ciclopropil-bencil)-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	7	563,3 (M+H) ⁺
13.279	2,3-dicloro-N-(4-ciclopropil-bencil)-6-metilamino-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	7	521,2 (M+H) ⁺
13.280	5-cloro-N-(4-ciclopropil-bencil)-2-etilamino-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	1	501,1 (M+H) ⁺
13.281	5-cloro-N-(4-ciclopropil-bencil)-2-etilamino-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-benzamida	1	517,2 (M+H) ⁺
13.282	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-2-etilamino-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-benzamida	1	533,3 (M+H) ⁺
13.283	5-cloro-N-(4-ciclopropil-2-fluor-bencil)-2-etilamino-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	1	519,1 (M+H) ⁺
13.284	5-cloro-N-(4-ciclopropil-3-fluor-bencil)-2-etilamino-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	1	519,1 (M+H) ⁺
13.285	3,5-dicloro-N-(4-ciclopropil-bencil)-2-fluor-6-metilamino-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	7	539,2 (M+H) ⁺
13.286	2-acetilamino-3,5-dicloro-N-(4-ciclopropil-bencil)-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-benzamida	6	565,2 (M+H) ⁺
13.287	3,5-dicloro-N-(4-ciclopropil-bencil)-2-metilamino-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-benzamida	7	537,2 (M+H) ⁺
13.288	3,5-dicloro-N-(4-ciclopropil-bencil)-2-etilamino-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-benzamida	7	550,1 (M+H) ⁺
13.289	3,5-dicloro-2-(cianometil-amino)-N-(4-ciclopropil-bencil)-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-benzamida	7	562,3 (M+H) ⁺
13.290	3,5-dicloro-2-(cianometil-amino)-N-(4-ciclopropil-bencil)-6-fluor-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	7	564,2 (M+H) ⁺
13.291	5-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-N-(4-ciclopropil-bencil)-2-metilamino-benzamida	7	452,9 (M+H) ⁺
13.292	5-cloro-N-(4-ciclopropil-bencil)-N-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-2-metilamino-benzamida	7	437 (M+H) ⁺
13.293	(2-((4-tert-butil-bencil)-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-carbamoil)-4-cloro-fenilamino)-acetato de etilo	7	591,2 (M+H) ⁺
13.294	5-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-N-(4-ciclopropil-bencil)-2-etilamino-benzamida	7	467,4 (M+H) ⁺
13.295	5-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-(cianometil-amino)-N-(4-ciclopropil-bencil)-benzamida	7	478,4 (M+H) ⁺
13.296	5-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-metilamino-N-[4-(1,2,2,2-tetrafluor-1-trifluorometil-etil)-bencil]-benzamida	7	581,1 (M+H) ⁺
13.297	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-2-(cianometil-amino)-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-benzamida	7	544,3 (M+H) ⁺
13.298	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-2-(cianometil-amino)-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-benzamida	7	519,4 (M+H) ⁺
13.299	5-cloro-2-metilamino-N-(4-trifluorometoxi-bencil)-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	7	531,1 (M+H) ⁺
13.300	5-cloro-2-etilamino-N-(4-trifluorometoxi-bencil)-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	7	545,2 (M+H) ⁺
13.301	5-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-etilamino-N-[4-(1,2,2,2-tetrafluor-1-trifluorometil-etil)-bencil]-benzamida	7	595,1 (M+H) ⁺
13.302	5-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-(cianometil-amino)-N-[4-(1,2,2,2-tetrafluor-1-trifluorometil-etil)-bencil]-benzamida	7	606,4 (M+H) ⁺
13.303	5-cloro-2-(cianometil-amino)-N-(4-trifluorometoxi-bencil)-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	7	556,0 (M+H) ⁺
13.304	5-cloro-N-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-2-metilamino-N-(4-trifluorometoxi-bencil)-benzamida	7	481,2 (M+H) ⁺
13.305	5-cloro-2-etilamino-N-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-N-(4-trifluorometoxi-bencil)-benzamida	7	495,2 (M+H) ⁺
13.306	5-cloro-2-(cianometil-amino)-N-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-N-(4-trifluorometoxi-bencil)-benzamida	7	506,1 (M+H) ⁺
13.307	{4-cloro-2-[[2-(4-fluor-fenil)-etil]-N-(4-trifluorometoxi-bencil)-carbamoil]-fenilamino}-acetato de etilo	7	553,0 (M+H) ⁺

Ej.	Nombre	*	EM (ISP)
13.308	ácido {4-cloro-2-[[2-(4-fluor-fenil)-etil]-(4-trifluorometoxi-bencil)-carbamoil]-fenilamino}-acético	8	525 (M+H) ⁺
13.309	5-cloro-N-(3-cloro-4-trifluorometoxi-bencil)-N-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-2-metilamino-benzamida	7	515,0 (M+H) ⁺
13.310	5-cloro-2-(cianometil-amino)-N-(4-ciclobutil-bencil)-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	7	525,2 (M+H) ⁺
13.311	5-cloro-N-(3-cloro-4-trifluorometoxi-bencil)-2-etilamino-N-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-benzamida	7	529,1 (M+H) ⁺
13.312	5-cloro-N-(3-cloro-4-trifluorometoxi-bencil)-2-(cianometil-amino)-N-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-benzamida	7	541,1 (M+H) ⁺
13.313	5-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-metilamino-N-(4-trifluorometoxi-bencil)-benzamida	7	497 (M+H) ⁺
13.314	5-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-etilamino-N-(4-trifluorometoxi-bencil)-benzamida	7	511,2 (M+H) ⁺
13.315	5-cloro-N-(4-ciclobutil-bencil)-2-metilamino-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	7	501,1 (M+H) ⁺
13.316	5-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-(cianometil-amino)-N-(4-trifluorometoxi-bencil)-benzamida	7	522,0 (M+H) ⁺
13.317	5-cloro-N-[4-(1-metoxi-ciclopropil)-bencil]-2-metilamino-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-benzamida	7	533,2 (M+H) ⁺
13.318	5-cloro-2-etilamino-N-[4-(1-metoxi-ciclopropil)-bencil]-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-benzamida	7	547,3 (M+H) ⁺
13.319	5-cloro-2-(cianometil-amino)-N-[4-(1-metoxi-ciclopropil)-bencil]-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-benzamida	7	558,2 (M+H) ⁺
13.320	5-cloro-N-(4-ciclobutil-bencil)-2-metilamino-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-benzamida	7	517,2 (M+H) ⁺
13.321	5-cloro-N-(4-ciclobutil-bencil)-2-etilamino-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-benzamida	7	530,2 (M+H) ⁺
13.322	5-cloro-2-(cianometil-amino)-N-(4-ciclobutil-bencil)-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-benzamida	7	541,1 (M+H) ⁺
13.323	N-(4-benciloxi-bencil)-5-cloro-2-metilamino-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	1	553,1 (M+H) ⁺
13.324	[4-((5-cloro-2-metilamino-benzoil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amino)-metil]-fenoxi]-acetato de metilo	9	535,0 (M+H) ⁺
13.325	N-(4-tert-butil-bencil)-2,3-dicloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-6-metilamino-benzamida	1	503,0 (M+H) ⁺
13.326	2,3-dicloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-6-metilamino-N-[4-(1,2,2,2-tetrafluor-1-trifluorometil-etil)-bencil]-benzamida	1	615,2 (M+H) ⁺
13.327	N-(4-tert-butil-bencil)-2,3-dicloro-6-metilamino-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-benzamida	1	553,4 (M+H) ⁺
13.328	N-(4-tert-butil-bencil)-2,3-dicloro-N-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-6-metilamino-benzamida	1	487,3 (M+H) ⁺
13.329	5-cloro-N-[4-(4-ciano-benciloxi)-bencil]-2-metilamino-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	9	578,2 (M+H) ⁺
13.330	5-cloro-N-[4-(4-fluor-benciloxi)-bencil]-2-metilamino-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	9	571,2 (M+H) ⁺
13.331	2,3-dicloro-N-[4-(1-metoxi-ciclopropil)-bencil]-6-metilamino-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	1	551,1 (M+H) ⁺
13.332	5-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-N-[4-(1-metoxi-ciclopropil)-bencil]-2-metilamino-benzamida	1	483,3 (M+H) ⁺
13.333	2,3-dicloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-N-[4-(1-metoxi-ciclopropil)-bencil]-6-metilamino-benzamida	1	517,1 (M+H) ⁺
13.334	(4-tert-butil-bencil)-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 6-cloro-3-metilamino-piridina-2-carboxílico	1	519,3 (M+H) ⁺
13.335	N-(4-tert-butoxi-bencil)-2,3-dicloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-6-metilamino-benzamida	1	519,2 (M+H) ⁺
13.336	N-(4-tert-butoxi-bencil)-5-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-metilamino-benzamida	1	485,2 (M+H) ⁺
13.337	5-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-metilamino-N-(4-trifluorometil-bencil)-benzamida	1	481,0 (M+H) ⁺
13.338	2,3-dicloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-6-metilamino-N-(4-trifluorometil-bencil)-benzamida	1	515,0 (M+H) ⁺

Ej.	Nombre	*	EM (ISP)
13.339	5-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-metilamino-N-[4-(1,1,2,2-tetrafluor-etoxi)-bencil]-benzamida	1	529,0 (M+H) ⁺
13.340	5-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-metilamino-N-(4-fenoxi-bencil)-benzamida	1	505,2 (M+H) ⁺
13.341	2,3-dicloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-6-metilamino-N-[4-(1,1,2,2-tetrafluor-etoxi)-bencil]-benzamida	1	563,3 (M+H) ⁺
13.342	2,3-dicloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-6-metilamino-N-(4-fenoxi-bencil)-benzamida	1	541,3 (M+H) ⁺
13.343	5-cloro-2-metilamino-N-[4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-propoxi)-bencil]-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-benzamida	9	575,3 (M+H) ⁺
13.344	metanosulfonato de 4-((5-cloro-2-metilamino-benzoil)-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-amino)-metil-fenilo	9	541,1 (M+H) ⁺
13.345	N-(4-tert-butoxi-bencil)-5-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-etilamino-benzamida	1	499,3 (M+H) ⁺
13.346	N-(4-tert-butoxi-bencil)-5-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-metilamino-nicotinamida	1	486,2 (M+H) ⁺
13.347	(4-tert-butoxi-bencil)-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido 6-cloro-3-metilamino-piridina-2-carboxílico	1	486,2 (M+H) ⁺
13.348	N-(4-tert-butoxi-bencil)-5-cloro-2-metilamino-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-benzamida	1	519,2 (M+H) ⁺
13.349	(4-tert-butoxi-bencil)-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-amida del ácido 6-cloro-3-metilamino-piridina-2-carboxílico	1	520,3 (M+H) ⁺
13.350	N-(4-tert-butoxi-bencil)-5-cloro-2-metilamino-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-nicotinamida	1	520,3 (M+H) ⁺
13.351	5-cloro-N-(4-ciclopropilmetoxi-bencil)-2-metilamino-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-benzamida	9	517,2 (M+H) ⁺
13.352	N-(4-tert-butoxi-bencil)-5-cloro-2-metilamino-N-[2-(3-trifluormetoxi-fenil)-etil]-benzamida	1	535,4 (M+H) ⁺
13.353	(4-tert-butoxi-bencil)-[2-(3-trifluormetoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 6-cloro-3-metilamino-piridina-2-carboxílico	1	536,3 (M+H) ⁺
13.354	N-(4-tert-butoxi-bencil)-5-cloro-N-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-2-metilamino-benzamida	1	469,2 (M+H) ⁺
13.355	(4-tert-butoxi-bencil)-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-amida del ácido 6-cloro-3-metilamino-piridina-2-carboxílico	1	470,2 (M+H) ⁺
13.356	N-(4-tert-butoxi-bencil)-5-cloro-N-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-2-metilamino-nicotinamida	1	470,2 (M+H) ⁺
13.357	N-(4-tert-butoxi-bencil)-5-cloro-2-metilamino-N-[2-(3-trifluormetoxi-fenil)-etil]-nicotinamida	1	536,4 (M+H) ⁺
13.358	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-2-etilamino-N-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-benzamida	1	466,0 (M+H) ⁺
13.359	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-etilamino-benzamida	1	482 (M+H) ⁺
13.360	2-amino-N-(4-tert-butil-bencil)-3,5-dicloro-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-benzamida	1	522,3 (M+H) ⁺
13.361	2-amino-N-(4-tert-butil-bencil)-3,5-dimetil-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-benzamida	1	483,4 (M+H) ⁺
13.362	2-amino-3,5-dibromo-N-(4-tert-butil-bencil)-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-benzamida	1	612,3 (M+H) ⁺
13.363	2-amino-N-(4-tert-butil-bencil)-5-metil-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-benzamida	1	469,2 (M+H) ⁺
13.364	N-(4-tert-butil-bencil)-2-metilamino-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-benzamida	1	469,2 (M+H) ⁺
13.365	2-amino-N-(4-tert-butil-bencil)-5-yodo-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-benzamida	1	581,1 (M+H) ⁺
13.366	2-amino-5-bromo-N-(4-tert-butil-bencil)-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-benzamida	1	535,3 (M+H) ⁺
13.367	3,5-dibromo-N-(4-tert-butil-bencil)-2-metilamino-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-benzamida	11	627,2 (M+H) ⁺
13.368	2-amino-3-bromo-N-(4-tert-butil-bencil)-5-yodo-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-benzamida	11	661,0 (M+H) ⁺
13.369	2-amino-5-bromo-N-(4-tert-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-benzamida	12	569,1 (M+H) ⁺

Ej.	Nombre	*	EM (ISP)
13.370	2-amino-N-(4-tert-butil-bencil)-3-cloro-5-yodo-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	12	615,3 (M+H) ⁺
13.371	N-(4-tert-butil-bencil)-N-[2-(3-fluor-4-trifluorometil-fenil)-etil]-2-metilamino-benzamida	1	487,4 (M+H) ⁺
13.372	N-(4-tert-butil-bencil)-N-[2-(2-fluor-3-trifluorometil-fenil)-etil]-2-metilamino-benzamida	1	487,4 (M+H) ⁺
13.373	N-(4-tert-butil-bencil)-N-[2-(3-cloro-2-fluor-fenil)-etil]-2-metilamino-benzamida	1	453,3 (M+H) ⁺
13.374	N-(4-tert-butil-bencil)-N-[2-(3-cloro-4-fluor-fenil)-etil]-2-metilamino-benzamida	1	453,3 (M+H) ⁺
13.375	N-(4-tert-butil-bencil)-N-[2-(3-difluorometoxi-fenil)-etil]-2-metilamino-benzamida	1	467,4 (M+H) ⁺
13.376	N-(4-tert-butil-bencil)-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-metilamino-benzamida	1	435,3 (M+H) ⁺
13.377	N-(4-tert-butil-bencil)-N-[2-(4-cloro-3-fluor-fenil)-etil]-2-metilamino-benzamida	1	453,4 (M+H) ⁺
13.378	N-(4-tert-butil-bencil)-2-metilamino-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-benzamida	1	485,5 (M+H) ⁺
13.379	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-2-etilamino-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	5	517,5 (M+H) ⁺
13.380	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-2-metilamino-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	5	503,5 (M+H) ⁺
13.381	2-amino-N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	1	489,4 (M+H) ⁺
13.382	N-(4-tert-butil-bencil)-2-(cianometil-amino)-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	1	494,5 (M+H) ⁺
13.383	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(3-cloro-4-fluor-fenil)-etil]-2-metilamino-benzamida	5	487,3 (M+H) ⁺
13.384	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-metilamino-benzamida	5	505,3 (M+H) ⁺
13.385	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(3-difluorometoxi-fenil)-etil]-2-metilamino-benzamida	5	501,2 (M+H) ⁺
13.386	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-metilamino-benzamida	5	469,4 (M+H) ⁺
13.387	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-2-(ciclopropilmetil-amino)-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	5	**
13.388	(2-((4-tert-butil-bencil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-carbamoil)-4-cloro-fenil)-carbamato de metilo	6	545,3 (M-H) ⁻
13.389	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-2-isopropilamino-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	1	531,3 (M+H) ⁺
13.390	N-(4-tert-butil-bencil)-3-cloro-2-fluor-6-metilamino-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	1	521,4 (M+H) ⁺
13.391	2-amino-5-cloro-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida	1	505,3 (M+H) ⁺
13.392	2-amino-5-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida	1	471,2 (M+H) ⁺
13.393	2-amino-5-cloro-N-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida	1	455,4 (M+H) ⁺
13.394	2-amino-5-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida	1	507,4 (M+H) ⁺
13.395	N-butil-N-(4-tert-butil-bencil)-2-metilamino-benzamida	1	353,5 (M+H) ⁺
13.396	N-(4-tert-butil-bencil)-2,3-dicloro-6-metanosulfonilamino-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	6	599,1 (M-H) ⁻
13.397	N-(4-tert-butil-bencil)-5-cloro-2-metanosulfonilamino-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	6	529,2 (M+H) ⁺

*: obtenido de modo similar al descrito en el ejemplo

** : RMN-H¹ (CDCl₃), 300 MHz) = 0,24 (q, 2H), 0,53 (q, 2H), 0,87 (q, 1H), 1,31 (s, 9H), 2,91 (m, 4H), 3,56 (br s, 2H), 4,50 (br s, 2H), 6,57 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,96-7,18 (m, 2H), 7,26-7,50 (6H, m).

5 Los compuestos de la fórmula I son inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP).

La aterosclerosis y la enfermedad cardíaca coronaria que lleva asociada es la principal causa de mortalidad en el mundo industrializado. Se ha observado que riesgo de desarrollar una enfermedad cardíaca coronaria está íntima-

mente relacionado con ciertos niveles de lípidos en plasma. Los lípidos se transportan en la sangre mediante lipoproteínas. La estructura general de las lipoproteínas consiste en un núcleo de lípidos neutros (triglicéridos y ésteres de colesterol) y un forro de lípidos polares (fosfolípidos y colesterol no esterificado). Existen tres clases diferentes de lipoproteínas de plasma con diferente contenido lípido de núcleo: la lipoproteína de baja densidad (LDL), rica en éster de colesterol (CE); la lipoproteína de alta densidad (HDL), que también es rica en éster de colesterol (CE); y la lipoproteína de densidad muy baja (VLDL) que es rica en triglicéridos (TG). Las diferentes lipoproteínas pueden separarse en base a su diferente densidad de flotación o tamaño.

Los niveles elevados de colesterol LDL (LDL-C) y de triglicéridos guardan una correlación positiva, mientras que los niveles altos de colesterol HDL (HDL-C) guardan una correlación negativa con el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares.

El metabolismo de la lipoproteína del plasma puede describirse como un flujo de colesterol entre el hígado y los demás tejidos. El mecanismo del LDL corresponde a la secreción de la VLDL en el hígado para suministrar colesterol mediante la LDL a los tejidos. Cualquier alteración del catabolismo de la LDL puede conducir a la absorción de un exceso de colesterol en la pared de los vasos formando espuma celular y aterosclerosis. El mecanismo opuesto consiste en la movilización del colesterol libre de los tejidos periféricos mediante la HDL para suministrar colesterol al hígado que lo excreta eventualmente en forma de bilis. En los humanos, una parte significativa de ésteres de colesterol (CE) se transfiere desde la HDL al mecanismo VLDL, LDL. En esta transferencia interviene una glicoproteína del plasma de 70.000 daltones, la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP).

Las mutaciones de los genes de CETP asociadas con la deficiencia de CETP se caracterizan por niveles altos de colesterol HDL (>60 mg/dl) y riesgo cardiovascular reducido. Estos hallazgos son consistentes con los estudios de la inhibición mediada farmacológicamente de la CETP en el conejo, que es un argumento fuerte en favor de la inhibición de la CETP como estrategia terapéuticamente válida [Le Goff y col., *Pharmacology & Therapeutics* 101, 17-38, 2004; Okamoto y col., *Nature* 406, 203-207, 2000].

No existen terapias plenamente satisfactorias para elevar el HDL. La niacina puede aumentar el HDL de forma significativa, pero tiene problemas serios de tolerancia, lo cual reduce su aplicación. Los fibratos y los inhibidores de la reductasa HMG CoA solo aumentan el colesterol HDL de forma modesta (10-12%). De aquí se deriva que existe una demanda médica significativa no satisfecha de un agente que sea bien tolerado y que pueda elevar de forma significativa los niveles de HDL en plasma. El resultado neto de la actividad de la CETP es una disminución del HDL-C y un aumento del LDL-C. Se cree que este efecto en el perfil de lipoproteínas es pro-aterogénico, en especial en los sujetos cuyo perfil de lípidos conlleva un riesgo mayor de enfermedades cardíacas coronarias. Por lo tanto, con la inhibición de la actividad de la CETP se crea un potencial de invertir esta relación hacia un riesgo más bajo y a fin de cuentas de proteger contra las enfermedades cardíacas coronarias y la mortalidad asociada.

Por consiguiente, los inhibidores de la CETP son útiles como medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de la aterosclerosis, enfermedades vasculares periféricas, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia hereditaria, trastornos cardiovasculares, angina de pecho, isquemia, isquemia cardíaca, apoplejía, infarto de miocardio, lesión de reperfusión, restenosis angioplásica, hipertensión y complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia.

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

Tal como se ha descrito antes, los compuestos de la fórmula I de la presente invención pueden utilizarse como medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades mediadas por inhibidores de la CETP. Son ejemplos de tales enfermedades son la aterosclerosis, enfermedades vasculares periféricas, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia hereditaria, trastornos cardiovasculares, angina de pecho, isquemia, isquemia cardíaca, apoplejía, infarto de miocardio, lesión de reperfusión, restenosis angioplásica, hipertensión y complicaciones vasculares de diabetes, obesidad o endotoxemia. Es preferido el uso como medicamento para el tratamiento y/o prevención de la dislipidemia.

Por tanto, la invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto definido anteriormente y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptables.

La invención se refiere además a compuestos definidos anteriormente para el uso de sustancias terapéuticamente activas, en particular sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades mediadas por inhibidores de la CETP. Son ejemplos de tales enfermedades la aterosclerosis, enfermedades vasculares periféricas, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia,

hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia hereditaria, trastornos cardiovasculares, angina de pecho, isquemia, isquemia cardíaca, apoplejía, infarto de miocardio, lesión de reperfusión, restenosis angioplásica, hipertensión y complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia.

- 5 En otra forma de ejecución, la invención se refiere a un método para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades mediadas por inhibidores de la CETP. Son ejemplos de tales enfermedades la aterosclerosis, enfermedades vasculares periféricas, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia hereditaria, trastornos cardiovasculares, angina de pecho, isquemia, isquemia cardíaca, apoplejía, infarto de miocardio, lesión de reperfusión, restenosis angioplásica, hipertensión y complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia. Es preferido un método para el tratamiento y/o profilaxis de la dislipidemia.

15 La invención se refiere además al uso de los compuestos de la fórmula I definidos anteriormente para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades mediadas por los inhibidores de la CETP. Son ejemplos de tales enfermedades la aterosclerosis, enfermedades vasculares periféricas, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia hereditaria, trastornos cardiovasculares, angina de pecho, isquemia, isquemia cardíaca, apoplejía, infarto de miocardio, lesión de reperfusión, restenosis angioplásica, hipertensión y complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia. Es preferido el uso de los compuestos de la fórmula I definidos anteriormente para el tratamiento y/o profilaxis de la dislipidemia.

20 La invención se refiere además al uso de los compuestos de la fórmula I definidos anteriormente para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y/o profilaxis de enfermedades mediadas por inhibidores de la CETP. Son ejemplos de tales enfermedades la aterosclerosis, enfermedades vasculares periféricas, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia hereditaria, trastornos cardiovasculares, angina de pecho, isquemia, isquemia cardíaca, apoplejía, infarto de miocardio, lesión de reperfusión, restenosis angioplásica, hipertensión y complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia. Es preferido el uso de los compuestos de la fórmula I definidos anteriormente para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y/o profilaxis de la dislipidemia.

30 Los inhibidores de la CETP son útiles además en combinación con otro compuesto, dicho compuesto es un inhibidor de reductasa HMG-CoA, un inhibidor de la proteína microsómica de transferencia de triglicéridos (MTP)/secreción de ApoB, un activador de PPAR, un inhibidor de reabsorción de ácidos biliares, un inhibidor de absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis del colesterol, un fibrato, una niacina, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de ACAT o un secuestrante de ácidos biliares.

35 Por lo tanto, la invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la fórmula I ya definidos anteriormente en combinación con un inhibidor de reductasa HMG-CoA, un inhibidor de la proteína microsómica de transferencia de triglicéridos (MTP)/secreción de ApoB, un activador de PPAR, un inhibidor de reabsorción de ácidos biliares, un inhibidor de absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis del colesterol, un fibrato, una niacina, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de ACAT o un secuestrante de ácidos biliares, así como un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

45 La invención se refiere además al uso de los compuestos de la fórmula I ya definidos anteriormente en combinación con un inhibidor de la reductasa HMG-CoA, un inhibidor de la proteína microsómica de transferencia de triglicéridos (MTP)/secreción de ApoB, un activador de PPAR, un inhibidor de reabsorción de ácidos biliares, un inhibidor de absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis del colesterol, un fibrato, una niacina, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de ACAT o un secuestrante de ácidos biliares para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades tales como la aterosclerosis, enfermedades vasculares periféricas, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia hereditaria, trastornos cardiovasculares, angina de pecho, isquemia, isquemia cardíaca, apoplejía, infarto de miocardio, lesión de reperfusión, restenosis angioplásica, hipertensión y complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia, así como al uso de tal combinación para la fabricación de los medicamentos correspondientes.

55 Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha encontrado en especial que los compuestos de la presente invención son inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo (CETP).

60 Los siguientes ensayos se llevan a cabo con el fin de determinar la actividad de los compuestos de la fórmula I.

La actividad de los inhibidores de la CETP se determina utilizando un sistema de ensayo con tampón. La CETP parcialmente purificada transfiere ésteres de colesterilo marcados radiactivamente desde las partículas de un donante de HDL a las partículas de aceptor de LDL marcadas con biotina. Se interrumpe la reacción por adición de esferillas de ensayo de proximidad de centelleo (SPA) sobre las que se ha fijado estreptavidina. Estas esferillas capturan las partículas de aceptor biotinilado y se mide la radiactividad transferida. Se adquiere el sistema de detección y se aplica con arreglo a las recomendaciones del fabricante (Amersham Biosciences). La actividad

inhibidora de los compuestos se determina en forma de porcentaje de la actividad del control positivo que contiene la CETP junto con partículas de donante y de aceptor. Se realiza una serie de diluciones de los compuestos con el fin de determinar los valores IC₅₀.

- 5 La actividad de los compuestos se mide a continuación en presencia de plasma empleando el mismo ensayo descrito en párrafos anteriores, excepto que la fuente de CEPT es un suero humano al que se han extraído las lipoproteínas (LPDS). La actividad inhibidora de los compuestos se determina en forma de porcentaje de la actividad del control positivo que contiene todos los componentes del ensayo, salvo el compuesto de la invención. Se realiza una serie de diluciones de los compuestos con el fin de determinar los valores IC₅₀.

10

Los compuestos de la presente invención presentan valores IC₅₀ dentro del intervalo comprendido entre 1 nM y 100 μM, por ejemplo entre 1 nM y 1 μM y con preferencia entre 1 nM y 200 nM. En la tabla siguiente se recogen los valores medidos de algunos compuestos seleccionados de la presente invención.

	IC ₅₀ (nM)
Compuesto 13.230	5610
Compuesto 13.63	30010
Compuesto 13.254	295

- 15 La actividad "in vivo" de los compuestos de la fórmula I se determina en hámster con arreglo al método siguiente:

Los hámsters machos de la raza siria dorada (edad: 6 semanas, peso: 100-130 g) reciben en condiciones estándar de dieta los compuestos por la mañana mediante la administración oral utilizando un vehículo apropiado; se les extrae la sangre 2 h más tarde mediante sangrado retro-orbital con anestesia de isoflurano y los animales se sacrifican 7 h más tarde. Se separa el plasma de la sangre utilizando una centrifugación de baja velocidad y se mide la actividad de la CETP en plasma utilizando el ensayo radiactivo de actividad de la CETP descrito anteriormente, excepto que ahora se emplea plasma diluido en lugar de LPDS. La inhibición "in vivo" de la CETP se expresa en forma de actividad remanente de la CETP en el plasma de los animales tratados, comparada con la actividad de la CEPT en el plasma de los animales tratados con un placebo.

25

La eficacia de los compuestos en modular los niveles de lípidos en plasma se determina en los hámsters al cabo de 7 días de una administración diaria de los compuestos. Se aclimatan los hámsters machos durante 3-4 días a recibir el pienso en forma de una pasta que contiene de 10 g de pienso y 10 g de agua por día. Se mezclan los compuestos en esta pasta y cada mañana durante 7 días se les administra una porción que contiene la cantidad conveniente de los compuestos. Como alternativa, los compuestos pueden suministrarse por administración oral utilizando el vehículo adecuado. Se extrae sangre antes del tratamiento con el compuesto mediante sangrado retro-orbital y de los animales sacrificados al término del tratamiento. Se separa el plasma de la sangre por centrifugación de baja velocidad y se extraen algunos órganos seleccionados (p.ej. hígado, grasa, cerebro, etc.). Se determinan los efectos de los compuestos en los niveles de lípidos en plasma midiendo el colesterol total, el colesterol HDL, el colesterol LDL y los triglicéridos utilizando ensayos colorimétricos enzimáticos (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Alemania). Los valores de HDL-C, LDL-C y VLDL-C se cuantifican con preferencia utilizando la cromatografía de exclusión de tamaño en una columna Superpose-6 aplicando el sistema SMART™ (Pharmacia). Se calcula la distribución de la lipoproteína suponiendo una distribución de Gauss para cada pico, utilizando un procedimiento de ajuste de curvas no lineal, de cuadrados mínimos, para calcular el área comprendida debajo de la curva. Las muestras de plasma se utilizan además para cuantificar la actividad de la CETP del modo descrito antes. Se determina también la concentración de los compuestos en plasma y tejidos seleccionados, por ejemplo hígado, grasa, corazón, músculos y cerebro.

30

35

40

45

50

Se determina también la eficacia de los compuestos en modular los niveles de lípidos en plasma en hámsters alimentados con colesterol/grasa. El método de ensayo es idéntico al descrito anteriormente, excepto que los animales reciben una dieta de pienso enriquecida con un 10 (p/p) de grasa saturada y un 0,05 % (p/p) de colesterol. Los animales reciben esta dieta de alto contenido de grasas durante 2 semanas antes de iniciar la administración de los compuestos y continúan recibiendo esta dieta durante el estudio. El pretratamiento de 2 semanas induce un aumento de los niveles de colesterol y de triglicéridos en plasma permitiendo una mejor evaluación de la disminución del LDL-C y triglicéridos.

55

La eficacia de los compuestos en su capacidad de aumentar de forma aguda el HDL-C se evalúa en monos cinomolgos. Se alimentan los animales con una dieta estándar de mantenimiento de primates. Se formulan los compuestos con un vehículo apropiado y se administran a los animales por vía oral. Se extrae la sangre antes y en diferentes momentos después de la administración de los compuestos (normalmente 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 7 h y 24 h). Se separa el plasma de la sangre mediante una centrifugación de baja velocidad y se cuantifica la actividad de la CETP y los lípidos en plasma. La potencia y la eficacia de los compuestos pueden evaluarse midiendo el incremento del HDL-C después de esta administración de dosis única. En este modelo farmacodinámico se puede evaluar la extensión junto con la cinética del efecto farmacológico.

60

Los compuestos de la fórmula I y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas para la administración enteral, parenteral o tópica. Pueden administrarse, p.ej., por vía peroral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones; rectal, p.ej. en forma de supositorios; parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables o soluciones para infusión; o tópica, p.ej. en forma de ungüentos, cremas o aceites.

La producción de las preparaciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera que será familiar a cualquier experto en la materia, incorporando los compuestos descritos de la fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables, a una forma de administración galénica junto con los materiales excipientes sólidos o líquidos, idóneos, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles, y, si se desea, junto con los adyuvantes farmacéuticamente usuales.

Los materiales excipientes idóneos no son solo los materiales excipientes inorgánicos, sino también los materiales excipientes orgánicos. Por lo tanto, en las tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden utilizarse, p.ej., lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales. Los materiales excipientes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son p.ej. los aceites vegetales, ceras, grasas y polioles semisólidos y líquidos (sin embargo, en función de la naturaleza del ingrediente activo es posible que no sea necesario el uso de excipientes en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Los materiales excipientes idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, p.ej., agua, polioles, sucrosa, azúcar invertido y similares. Los materiales excipientes idóneos para soluciones inyectables son, p.ej., agua, alcoholes, polioles, glicerina y aceites vegetales. Los materiales excipientes idóneos para supositorios son, p.ej., aceites naturales o hidrogenados, ceras, grasas y polioles semilíquidos o líquidos. Los materiales excipientes idóneos para las preparaciones tópicas son los glicéridos, glicéridos semisintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroides, polietilenglicoles y derivados de celulosa.

Como adyuvantes farmacéuticos se toman en consideración los estabilizantes, conservantes, agentes humectantes y emulsionantes, agentes que mejoran la consistencia, agentes que mejoran el sabor, sales para variar la presión osmótica, sustancias tampón, solubilizantes, colorantes, agentes enmascarantes y antioxidantes usuales.

La dosificación de los compuestos de la fórmula I puede variar dentro de amplios límites dependiendo de las enfermedades que se pretenden controlar, la edad y el estado individual de salud del paciente y del modo de administración y deberá ajustarse, como es obvio, a los requisitos individuales de cada caso particular. Para pacientes adultos se toma en consideración una dosis diaria de 1 mg a 1000 mg, en especial de 1 mg a 100 mg. En función de la dosis diaria elegida puede ser conveniente administrarla dividida en varias subdosis.

Las preparaciones farmacéuticas contienen de modo conveniente de 0,1 a 500 mg, con preferencia de 0,5 a 100 mg de un compuesto de la fórmula I.

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar la presente invención con mayor detalle. Sin embargo, en modo alguno se pretende limitar con ellos el alcance de la presente invención.

Ejemplo A: tabletas recubiertas de película

<u>Ingredientes</u>	<u>por tableta</u>	
<u>núcleo:</u>		
compuesto de la fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
almidón-glicolato sódico	12,5 mg	17,0 mg
estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
(peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
<u>capa de película:</u>		
hidroxipropil-metil-celulosa	3,5 mg	7,0 mg
polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
talco	1,3 mg	2,6 mg
óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

Se tamiza el ingrediente activo y se mezcla con celulosa microcristalina y se granula la mezcla con una solución de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con almidón-glicolato sódico y estearato magnésico y se comprime, obteniéndose núcleos de 120 y 350 mg, respectivamente. Se barnizan los núcleos con una solución/suspensión acuosa de la composición de capa de película recién descrita.

Ejemplo B: cápsulas

Ingredientes

	<u>por cápsula</u>
compuesto de la fórmula (I)	25,0 mg
lactosa	150,0 mg
almidón de maíz	20,0 mg
talco	5,0 mg

Se tamizan los componentes, se mezclan y se envasan en cápsulas de tamaño 2.

5 Ejemplo C: soluciones inyectables

compuesto de la fórmula (I)	3,0 mg
gelatina	150,0 mg
fenol	4,7 mg
Carbonato sódico, hasta obtener un agua para soluciones inyectables, hasta	pH final de 7 1,0 ml

Ejemplo D: cápsulas de gelatina blanda

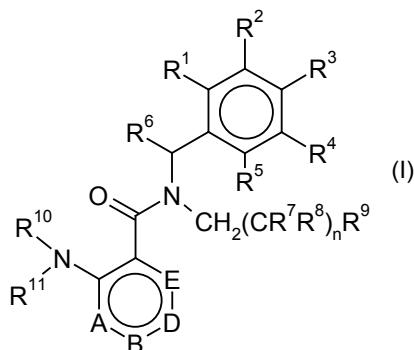
Contenido de la cápsula	
compuesto de la fórmula (I)	5,0 mg
cera amarilla	8,0 mg
aceite de soja hidrogenado	8,0 mg
aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34,0 mg
aceite de soja	110,0 mg
peso del contenido de la cápsula	165,0 mg
cápsula de gelatina	
gelatina	75,0 mg
glicerina 85 %	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg
	(materia seca)
dióxido de titanio	0,4 mg
óxido de hierro amarillo	1,1 mg

- 10 Se disuelve el ingrediente activo en una masa fundida de los demás ingredientes y se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina blanda del tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blanda y su contenido se tratan con arreglo a los procedimientos usuales.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I

5



en la que

R^1, R^2, R^4 y R^5 son con independencia hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o halógeno;

10 R^3 es alquilo C_1-C_6 , halogeno-alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , Si(alquilo C_1-C_6)₃, -OR¹², en el que R¹² es alquilo C_1-C_6 , halogeno-alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , fenilo, bencilo o S(O)₂-alquilo C_1-C_6 , o pentafluorsulfurano; o

15 R^2 y R^3 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico de 5 ó 6 eslabones o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre N, O y S;

R^6 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

20 R^7 y R^8 son con independencia hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo o halógeno;

R^9 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , halogeno-alquilo C_1-C_6 , heterociclilo, heteroarilo, fenilo, naftilo, -OR¹³, en el que R¹³ es alquilo C_1-C_6 o fenilo, -NR¹⁴R¹⁵, en el que R¹⁴ y R¹⁵ son con independencia hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o fenilo, o -C(O)-OR¹⁶, en el que R¹⁶ es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

25 R^{10} y R^{11} son con independencia hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , COR, en el que R es alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , S(O)₂-alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 o fenilo; o, juntos, son alqueno C_1-C_6 ;

A es CR¹⁷ o N, en el que R¹⁷ es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o alqueno C_2-C_6 ;

30 B es CR¹⁸ o N, en el que R¹⁸ es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o alqueno C_2-C_6 ;

D es CR¹⁹ o N, en el que R¹⁹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 o fenilo;

35 E es CR²⁰ o N, en el que R²⁰ es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o alqueno C_2-C_6 ; o

E es CR²⁰ y -A-B-D- es -N-O-, -NR²¹-N-, -S-N-, -S-CH- o -CH-S-, en el que R²¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o alqueno C_2-C_6 ; o

40 E es N y -A-B-D- es -N-O-, -S-N-, -S-CH-, -CH-CH- o -CH-S-; o

E es S y -A-B-D- es -CH-CH-; y

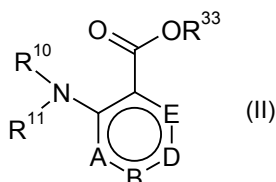
n es el número 1, 2 ó 3;

45 y todas sus sales farmacéuticamente aceptables.

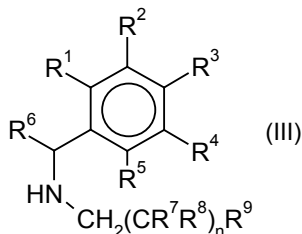
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que alquilo y alqueno están sustituidos de una a trece veces por sustituyentes elegidos con independencia entre hidroxilo, halógeno, cicloalquilo C_3-C_6 , ciano, COOH, COO-alquilo C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6 ; y fenilo está sustituido de una a cinco veces por grupos elegidos con independencia entre alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halogeno-alquilo C_1-C_6 , halogeno-alcoxi C_1-C_6 , amino y halógeno.

50

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R³ es alquilo C₁-C₆, halogeno-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ que está sustituido de una a once veces por halógeno o alcoxi C₁-C₆, Si(C₁-C₆alquil)₃, -OR¹², en el que R¹² es alquilo C₁-C₆ que está sin sustituir o sustituido de una a seis veces por grupos elegidos entre halógeno, COO-alquilo C₁-C₆, hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₆ y fenilo, que está sin sustituir o sustituido por halógeno o ciano; fenilo; o S(O)₂-alquilo C₁-C₆; o pentafluorsulfuranilo.
4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁹ es hidrógeno, heteroarilo, que está sin sustituir o sustituido de una a cinco veces por sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo C₁-C₆, halogeno-alquilo C₁-C₆ y fenilo, fenilo, que está sin sustituir o sustituido de una a cinco veces por grupos elegidos entre halógeno, alquilo C₁-C₆, halogeno-alquilo C₁-C₆ y halogeno-alcoxi C₁-C₆, naftilo, -OR¹³, en el que R¹³ es alquilo C₁-C₆ o fenilo, o -NR¹⁴R¹⁵, en el que R¹⁴ y R¹⁵ son con independencia hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o fenilo, que está sin sustituir o sustituido por halógeno.
5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹⁰ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ que está sustituido por hidroxilo, ciano, cicloalquilo C₃-C₆, COOH o COO-alquilo C₁-C₆; COR, en el que R es alquilo C₁-C₆, halogeno-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆; S(O)₂-alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆.
6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆.
7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que E es CR²⁰ y -A-B-D- es -CR¹⁷-CR¹⁸-CR¹⁹-, -N-CR¹⁸-CR¹⁹-, -CR¹⁷-N-CR¹⁹-, -CR¹⁷-CR¹⁸-N-, -N-CR¹⁸-N-, -N-N-CR¹⁹-, -N-O-, -NR²¹-N-, -S-N-, -S-CH- o -CH-S-, en los que R¹⁷, R¹⁸ y R²⁰ son con independencia hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o alquenilo C₂-C₆ y R¹⁹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o fenilo.
8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que E es N y -A-B-D- es -CR¹⁷-CR¹⁸-CR¹⁹-, -N-CR¹⁸-CR¹⁹-, -CR¹⁷-N-CR¹⁹-, -N-O-, -S-N-, -S-CH-, -CH-CH- o -CH-S-, en los que R¹⁷, R¹⁸ y R²⁰ son con independencia hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o alquenilo C₂-C₆ y R¹⁹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o fenilo.
9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que E es S y -A-B-D- es -CH-CH-.
10. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, cuyo proceso consiste en hacer reaccionar un derivado de ácido, un compuesto de la fórmula II



- en la que
- R³³ es hidrógeno, Li, Na, K o alquilo C₁-C₆; y
- R¹⁰, R¹¹, A, B, D y E tienen los significados definidos en la reivindicación 1;
- con un derivado amina secundaria, un compuesto de la fórmula III



- en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y convertir opcionalmente el compuesto resultante en una sal farmacéuticamente aceptable.
11. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9 así como un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
12. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 11 para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades mediadas por la CETP.

13. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9 para el uso de sustancias terapéuticamente activas.
14. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9 para el uso de sustancias terapéuticamente activas destinadas al tratamiento y/o profilaxis de enfermedades mediadas por la CETP.
- 5 15. El uso de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento y/o profilaxis de enfermedades mediadas por la CETP.