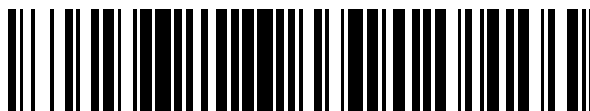


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 371**

51 Int. Cl.:
C07D 213/64 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/4418 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09727590 .3**
96 Fecha de presentación: **23.03.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2262770**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.12.2010**

54 Título: **Derivados de la 2-trifluorometilnicotinamida como agentes para aumentar el HDL-colesterol**

30 Prioridad:
31.03.2008 EP 08153792

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.11.2012

73 Titular/es:
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:
HEBEISEN, PAUL;
PANOUSIS, CONSTANTINOS, G.;
ROEVER, STEPHAN;
WALDMEIER, PIUS y
WRIGHT, MATTHEW

74 Agente/Representante:
ISERN JARA, Jorge

ES 2 391 371 T3

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

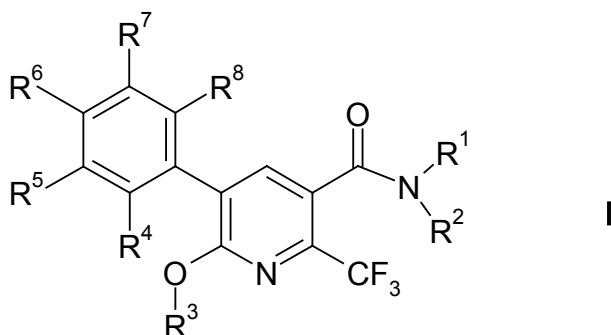
DESCRIPCIÓN

Derivados de la 2-trifluorometilnicotinamida como agentes para aumentar el HDL-colesterol.

- 5 La presente invención, se refiere a derivados de 2-trifluorometilnicotinamida, a su fabricación, a las composiciones farmacéuticas que la contienen y a su uso como medicamentos. Los compuestos de la presente invención, son especialmente de utilidad como agentes para aumentar el HDL-colesterol.

De una forma particular, la presente invención, se refiere a compuestos de la fórmula

10



en donde,

- 15 R^1 , se selecciona de entre el grupo consistente en hidroxialquilo inferior, cicloalquilo, el cual se encuentra insustituido o sustituido por hidroxilo o hidroxialquilo inferior, y $\text{CH}_2\text{-CR}^9\text{R}^{10}$ -cicloalquilo, R^9 , es hidrógeno o alquilo inferior; R^{10} , es hidrógeno o hidroxilo; R^2 , es hidrógeno; R^3 , se selecciona de entre el grupo consistente en alcóxialquilo inferior, halógenoalquilo inferior, y heteroarilalquilo inferior, en donde, el grupo heteroarilo, se encuentra insustituido o mono- ó disustituido por alquilo inferior;
- 20 R^4 y R^8 , son hidrógeno; R^5 , R^6 y R^7 , de una forma independiente la una con respecto a la otra, se seleccionan de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo inferior, halógeno, halógenoalquilo inferior, halógenoalcoxi inferior, alquilsulfonilamino inferior y ciano;
- 25 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

30

La aterosclerosis y su enfermedad cardíaca coronaria asociada, es la causa principal de la muerte, en el mundo industrializado. El riesgo de desarrollar una enfermedad cardíaca coronaria, ha mostrado estar fuertemente correlacionado con ciertos niveles de lípidos en el plasma. Los lípidos, se transportan en la sangre, mediante las lipoproteínas. La estructura general de las lipoproteínas, es un núcleo de lípidos neutros (triglicéridos y éster de colesterol), y una envoltura de lípidos polares (fosfolípidos y colesterol no esterificado). Existen 3 diferentes clases de lipoproteínas del plasma, con diferentes contenidos de lípidos: la lipoproteína de baja densidad (LDL), la cual es rica en éster de colestearilo (CE); la lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), la cual es rica en triglicéridos (TG). Las diferentes lipoproteínas, pueden separarse en base a su diferente densidad de flotación o tamaño.

40

Unos altos niveles de LDL-colesterol (LDL-C) y de triglicéridos, se encuentran positivamente correlacionados, con el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, mientras que, unos altos niveles de HDL-colesterol (HDL-C), se encuentran negativamente correlacionados con el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares.

45

No existen terapias plenamente satisfactorias, para elevar los niveles de HDL-colesterol. La niacina, puede incrementar significativamente el HDL, pero tiene serios problemas de tolerancia, los cuales reducen la conformidad. Los fibratos y los inhibidores de la HMG CoA-reductasa, aumentan el HDL-colesterol, únicamente de una forma modesta (-10-12%). Como resultado de ello, existe una significativa necesidad médica, no satisfecha, en cuanto al hecho de disponer de un agente bien tolerado, el cual pueda elevar de una forma significativa, los niveles de HDL en el plasma.

50

Así, de este modo, los agentes que aumentan el HDL-colesterol, pueden ser de utilidad como medicamentos para el tratamiento y / o la profilaxis de la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipemia, la

hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia familiar, los trastornos cardiovasculares, la angina, la isquemia, la isquemia cardíaca, la apoplejía, el infarto de miocardio, la lesión de reperfusión, la restenosis angioplástica, la hipertensión y las complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia.

5 Adicionalmente, además, los agentes para aumentar el HDL-colesterol, pueden utilizarse en combinación con otro compuesto, siendo, dicho compuesto, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos (MTP) / secreción de la ApoB, un activador de PPAR, un inhibidor de la reingestión de ácido bílico, un inhibidor de la proteína de transferencia de éster de colestearilo (CETP), un inhibidor
10 de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un fibrato, niacina, preparaciones que contienen niacina u otros agonistas de HM74, una resina intercambiadora de iones, un antioxidante, un inhibidor de la ACAT o un secuestrante de ácido bílico.

15 Es por lo tanto un objeto de la presente invención, el proporcionar compuestos que son agentes potenciales para aumentar el HDL-colesterol. Se ha encontrado el hecho de que, los compuestos de la fórmula 1 de la presente invención, son de utilidad para el tratamiento y / o la profilaxis de enfermedades que pueden tratarse con agentes para aumentar el HDL-colesterol, es decir que, los compuestos de la fórmula I, son especialmente de utilidad para el tratamiento y / o la prevención de la dislipemia. Es también un objeto de la presente invención, el proporcionar
20 compuestos, los cuales, a concentraciones terapéuticamente activas, no interactúan con el receptor CB1. Esto es debido al hecho de que, los ligandos del receptor CB1, comprometerían la utilidad de los agentes para aumentar el HDL-colesterol, del mismo modo que ambos, los agonistas o antagonistas del receptor CB1, podrían conducir a unos efectos secundarios inaceptables del CNS. Este requerimiento, es de especial importancia para los compuestos de la fórmula I, puesto que éstos comparten elementos estructurales comunes con conocidos antagonistas del receptor
25 CB1 (WO 2006 / 106054) y antagonistas de receptores de CB1 / agentes para aumentar el HDL-colesterol mixtos (WO 2008 / 040651).

A menos que se indique de forma distinta, las definiciones que se facilitan a continuación, se exhiben para ilustrar y definir el alcance de varios términos utilizados para describir la invención aquí presentada.

30 En esta especificación, el término "inferior", se utiliza para significar un grupo consistente en uno a siete átomos de carbono, de una forma preferible, de uno a cuatro átomos de carbono.

El término "alquilo", solo, o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado, monovalente, de cadena ramificada o de cadena lineal, de uno a doce átomos de carbono, de una forma preferible,
35 de uno a diez y seis átomos de carbono, de una forma más preferible, de uno a diez átomos de carbono.

El término "alquilo inferior" ó "alquilo C₁₋₇", solo, o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical alquilo monovalente, de cadena ramificada o de cadena lineal, de uno a siete átomo de carbono, de una forma preferible, de uno a cuatro átomos de carbono. El término, se ejemplifica adicionalmente mediante radicales tales como metilo,
40 etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, isobutilo, tert.-butilo, n-pentilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 2-etilbutilo, y por el estilo.

El término "alcoxi", se refiere al grupo -R'-O-, en donde, R', es alquilo. El término "alquilo inferior", o "alcoxi C₁₋₇", se refiere al grupo R'-O-, en donde, R', es alquilo inferior. Los ejemplos de alcoxi inferior son, por ejemplo, metoxi,
45 etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi y hexiloxi, prefiriéndose, especialmente, metoxi.

El término "alcoxialquilo inferior" o "alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇", se refiere a un grupo alquilo inferior de la forma que se ha definido anteriormente arriba, el cual se encuentra mono- o multi-sustituido con un alcoxi inferior de la forma que se define anteriormente, arriba. Los ejemplos de grupos de alcoxialquilo inferior, son, por ejemplo, CH₂-O-CH₃,
50 -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-O-CH₂-CH₃ y los grupos específicamente aquí ejemplificados mas preferentemente alcoxialquilo inferior es metoxietilo.

El término "hidroxialquilo inferior" o "hidroxi-alquilo C₁₋₇", se refiere a grupos alquilo inferior, tal y como se definen anteriormente, arriba, en donde, por lo menos uno de los átomo de hidrógeno del grupo alquilo inferior, se encuentra
55 reemplazado por un grupo hidroxilo. Se prefieren los grupos hidroxialquilo C₃₋₇. Los ejemplos de hidroxialquilo inferior, son 2-hidroxibutilo, 3-hidroxil-2,2-dimetilpropilo y los grupos específicamente ejemplificados aquí, en este documento.

El término "halógeno", se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. Los grupos halógeno preferidos, son flúor o cloro.

60 El término "halógenoalquilo inferior" ó "halógeno-alquilo C₁₋₇", se refiere a grupos alquilo inferior, los cuales se encuentran mono- ó multisustituidos con halógeno, de una forma preferible, con fluoro o cloro, de una forma mayormente preferible, con fluoro. Los ejemplos de grupos halógeno-alquilo inferior son, por ejemplo, -CF₃, -CHF₂, -CH₂Cl, CH₂CF₃-, -CH(CF₃)₂, -CF₂-CF₃, y los grupos específicamente ejemplificados aquí, en este documento.

65 El término "halógenoalcoxi inferior" o "halógeno-alcoxi C₁₋₇", se refiere a un grupo alcoxi inferior, tal y como se ha definido anteriormente, arriba, en donde, por lo meno uno de los átomos de hidrógeno de los grupos alcoxi inferior,

se encuentra reemplazado por un átomo de halógeno, de una forma preferible, fluoro ó cloro, de una forma mayormente preferible, fluoro. De entre los grupos alquilo inferior halogenados, se encuentran el trifluorometoxi, di-fluorometoxi, fluorometoxi y clorometoxi, siendo el trifluorometoxi el que se prefiere de una forma especial.

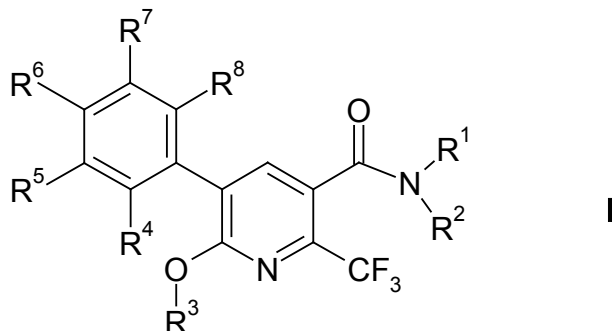
- 5 El término “cicloalquilo” ó “cicloalquilo C₃₋₇”, se refiere a un radical carbocíclico monovalente, de tres a siete átomos de carbono, de una forma preferible, de tres a cinco átomos de carbono. Este término, se ejemplifica adicionalmente por radicales tales como el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, siendo el ciclopropilo el que se prefiere de una forma especial.
- 10 El término “cicloalquilo inferior” o “cicloalquil C₃₋₇- alquilo C₁₋₇”, se refiere a un grupo alquilo inferior, tal y como se define anteriormente, arriba, el cual se encuentra mono- ó multisustituido con un grupo cicloalquilo, tal y como se define anteriormente, arriba. Los ejemplos de grupos cicloalquilo inferior, son, por ejemplo, -CH₂-ciclopropilo, -CH₂-CH₂-ciclopropilo, -CH₂-ciclopentilo y los grupos específicamente ejemplificados aquí, en este documento.
- 15 El término “heteroalquilo”, se refiere a un anillo aromático de 5 ó 6 miembros, el cual puede comprender uno, dos o tres átomos, seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y / ó azufre. Los ejemplos de heteroarilo son, por ejemplo, furilo, pirilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, tetrazolilo, pentazolilo ó pirrolilo. El grupo heteroarilo, puede encontrarse opcionalmente mono- ó disustituido por alquilo inferior. El término “heteroarilo”, incluye también porciones bicíclicas aromáticas, que tienen de 9 a 10 átomos de carbono, con 1 a 3 heteroátomos tales como benzofuranilo, benzotriazolilo, indolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo y benzotienilo. Los grupos heteroarilo preferidos, son el isoxazolilo, piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, triazolilo, y tiazolilo, grupos éstos, los cuales pueden encontrarse opcionalmente mono- ó disustituidos por alquilo inferior. Se prefieren especialmente el 3-metilisoxazolilo, 5-metilisoxazolilo, piridilo, 3-metilpiridilo, pirimidinilo, 1-metilimidazolilo, 2-metil[1,2,4]triazolilo y 4-metil-tiazolilo.
- 20
- 25

El término “heteroarilalquilo inferior” o “heteroaril-alquilo C₁₋₈”, se refiere a grupos alquilo inferior, tal y como se definen anteriormente, arriba, en donde, por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior, se encuentra reemplazado por un grupo heteroarilo inferior, tal y como se define anteriormente arriba.

- 30 El grupo “alquilsulfonilo inferior” o “arilsulfonilo C₁₋₇”, se refiere al grupo R'-SO₂-, en donde, R', es alquilo inferior. Los ejemplos de grupos alquilsulfonilo inferior son, por ejemplo, metanosulfonilo ó etanosulfonilo. El término “alquilsulfonilamino inferior” o “alquil C₁₋₇-sulfonilamino, se refiere al grupo R'-SO₂-NH, en donde, R', es alquilo inferior. El grupo alquilsulfonilamino inferior preferido, es el metanosulfonilamino.
- 35

- El término “sales farmacéuticamente aceptables, abarca a las sales de los compuestos de la fórmula I con ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido nítrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido cítrico, el ácido fórmico, el ácido maléico, el ácido acético, el ácido fumárico, el ácido succínico, el ácido tartárico, el ácido metanosulfónico, el ácido salicílico, el ácido p-toluenosulfónico, y por el estilo, los cuales no sean tóxicos para los organismos vivientes. Las sales preferidas con ácidos, son los formiatos, maleatos, citratos, hidroccluros (clorhidratos), hidrobromuros (bromhidratos), y sales del ácido metanosulfónico, siendo los hidroccluros (clorhidratos) los que se prefieren de una forma especial.
- 40

- De una forma detallada, la presente invención, se refiere a compuestos de la fórmula
- 45



en donde,

- R¹, se selecciona de entre el grupo consistente en
 hidroxialquilo inferior,
 cicloalquilo, el cual se encuentra insustituido o sustituido por hidroxilo o hidroxialquilo inferior,
 50 y CH₂-CR⁹R¹⁰-cicloalquilo,
 R⁹, es hidrógeno o alquilo inferior;
 R¹⁰, es hidrógeno o hidroxilo;

R^2 , es hidrógeno;
 R^3 , se selecciona de entre el grupo consistente en
alcoxilalquilo inferior,

5 hológenoalquilo inferior, y
heteroarilalquilo inferior, en donde, el grupo heteroarilo, se encuentra insustituido o mono- ó disustituido
por alquilo inferior;

R^4 y R^8 , son hidrógeno;

10 R^5 , R^6 y R^7 , de una forma independiente la una con respecto a la otra, se seleccionan de entre el grupo
consistente en hidrógeno, alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, halógenoalcoxi inferior,
alquilsulfonilamino inferior y ciano;
y sus sales farmacéuticamete aceptables.

Los compuestos preferidos de la fórmula I en concordancia con la presente invención, son aquéllos, en donde, R^3 ,
es halogenoalquilo inferior o heteroarilalquilo inferior, en donde, el grupo heteroarilo, se encuentra insustituido o mono-
15 ó disustituido por alquilo inferior.

Se prefieren, mayormente, los compuestos de la fórmula I, en donde, R^3 , es halogenoalquilo inferior, prefiriéndose,
de una forma especial, aquéllos compuestos de la fórmula I, en donde, R^3 , es 2,2,2-trifluoroetilo.

20 Se prefieren, también, los compuestos de la fórmula I, en donde, R^3 , es heteroarilalquilo, en donde, el grupo
heteroarilo, se encuentra mono- ó disustituido por alquilo inferior, prefiriéndose, de una forma especial, aquéllos
compuestos de la fórmula I, en donde, R^3 , es piridilmetilo.

Adicionalmente, además, se prefieren los compuestos de la fórmula I en concordancia con la presente invención, en
25 donde, R^1 , es cicloalquilo sustituido por hidroxilo, prefiriéndose, de una forma especial, aquéllos compuestos, en
donde, R^1 , es ciclohexilo sustituido por hidroxilo.

Otro grupo de compuestos preferidos de la fórmula I en concordancia con la presente invención, son aquéllos, en
donde, R^1 , es $-\text{CH}_2-\text{CR}^9\text{R}^{10}$ -cicloalquilo, y en donde, R^9 , es metilo y R^{10} , es hidroxilo, prefiriéndose más, aquéllos
30 compuestos de la fórmula I, en donde, R^1 , es $-\text{CH}_2-\text{CR}^9\text{R}^{10}$ -ciclopropilo, y en donde, R^9 , es metilo y R^{10} , es hidroxilo.

Un grupo adicional de los compuestos preferidos de la fórmula I en concordancia con la presente invención, son
aquéllos, en donde, R^1 , es hidroxialquilo inferior, prefiriéndose, de una forma especial, aquéllos compuestos de la
fórmula I, en donde, R^1 , es 1-hidroximetil-3-metilbutilo.

35 Se prefieren, también, los compuestos de la fórmula I en concordancia con la presente invención, en donde, por lo
menos una de las R^5 , R^6 y R^7 , se seleccionan de entre el grupo consistente en alquilo inferior, halógeno,
halógenoalquilo inferior, halógenoalcoxi, alquilsulfonilamino inferior y ciano.

40 Adicionalmente, además, se prefieren los compuestos de la fórmula I, en donde, por lo menos una de las R^5 , R^6 , R^7 ,
se seleccionan entre halógeno o alquilsulfonilamino inferior, prefiriéndose más, aquéllos compuestos de la fórmula I,
en donde, R^6 , es halógeno o alquilsulfonilamino inferior y, R^5 y R^7 , son hidrógeno. Se prefieren especialmente, los
compuestos de la fórmula I, en donde, R^6 , es cloro.

45 Se prefieren, también, los compuestos de la fórmula I en concordancia con la presente invención, en donde, R^5 y R^6 ,
son halógeno y, R^7 , es hidrógeno. Se prefieren especialmente, aquéllos compuestos de la fórmula I, en donde, R^5 y
 R^6 , son cloro.

Los compuestos preferidos de la fórmula I, en concordancia con la presente invención, se seleccionan de entre el
50 grupo consistente en:

5-(4-cloro-fenil)-N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida,
N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-5-(3,4-dicloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotin-amida,
55 N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-5-(3,4-diclorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida,
N-((S)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-5-(3,4-diclorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida,
5-(3-cloro-fenil)-N-(ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida,
5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida,
5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida,
5-(4-cloro-fenil)-N-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida,
60 5-(4-cloro-fenil)-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida,
N-(1-hidroximetil-3-metil-butil)-5-(4-metanosulfonil-amino-fenil)-6-(piridin-2-ilmetoxi)-2-trifluorometil-nicotin-amida,
N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-5-(4-metanosulfonil-amino-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida,
5-(3,4-dicloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(piridin-2-ilmetoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida
y todas las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

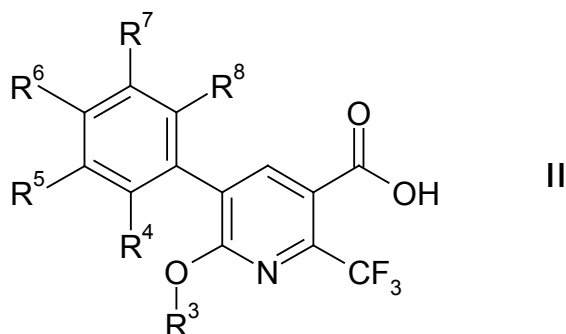
65

Se prefiere especialmente, un compuesto de la fórmula I de la presente invención, el cual sea 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida.

El compuesto de la fórmula I de la invención, puede prepararse mediante un procedimiento, procedimiento éste que comprende,

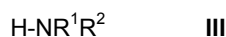
5

acoplar un compuesto de la fórmula



en donde, R³ y R⁸, son tal y como se definen anteriormente, arriba, con una amina de la fórmula

10



en donde, R¹ y R², son tal y como se definen anteriormente, arriba, con la ayuda de un agente de acoplamiento, en condiciones básicas.

15

y, en caso deseado, convirtiendo el compuesto resultante de la fórmula I, en una sal de éste, farmacéuticamente aceptable.

Los agentes de acoplamiento para la reacción de compuestos de la fórmula II con aminas de la fórmula III son, por ejemplo, N,N'-carbonildiimidazol (CDI), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato, 1-[bis(dimetilamino)-metileno]-1H-1,3,4-triazolo[4,5-b]piridino-3-óxido hexa-fluorofosfato (HATU), 1-hidroxi-1,3,4-benzotriazol (HOBT), u O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoro-borato (TBTU). El agente de acoplamiento preferido, es el TBTU. Las bases apropiadas, incluyen a la trietilamina, diisopropiletilamida y, de una forma preferible, una base de Hünig.

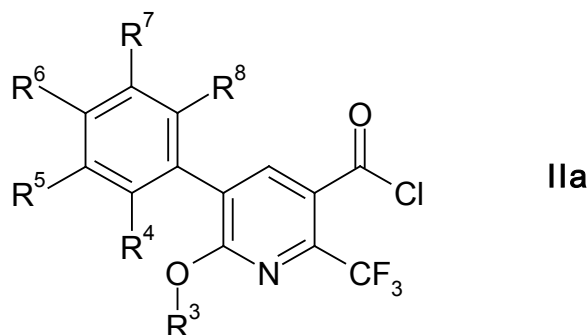
20

De una forma alternativa, el acoplamiento de amida, puede efectuarse procediendo a formar el correspondiente cloruro de ácido IIA a partir de II, el cual se hace reaccionar, a continuación, con una amina de la fórmula III, para proporcionar un compuesto de la fórmula I, es decir, el compuesto de la fórmula I de la invención, puede prepararse mediante un procedimiento, procedimiento éste el cual comprende:

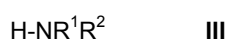
25

acoplar un compuesto de la fórmula

30



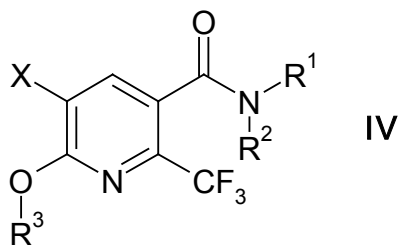
en donde, R³ a R⁸, son tal y como se definen anteriormente, arriba, con una amina de la fórmula III



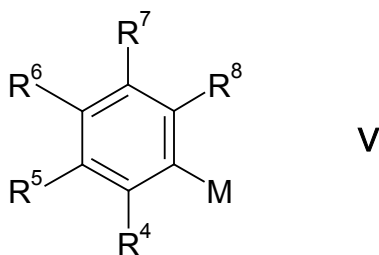
en donde, R^1 y R^2 , son tal y como se definen anteriormente, arriba y, en caso deseado, convirtiendo el compuesto resultante de la fórmula I, en una sal de éste, farmacéuticamente aceptable.

De una forma alternativa, los compuestos, pueden prepararse mediante un procedimiento, procedimiento éste el cual comprende

- 5 acoplar un compuesto de la fórmula



- 10 en donde X, es halógeno y, R^1 , R^2 y R^3 , son tal y como se definen anteriormente, arriba, con una especie de metalarilo de la fórmula

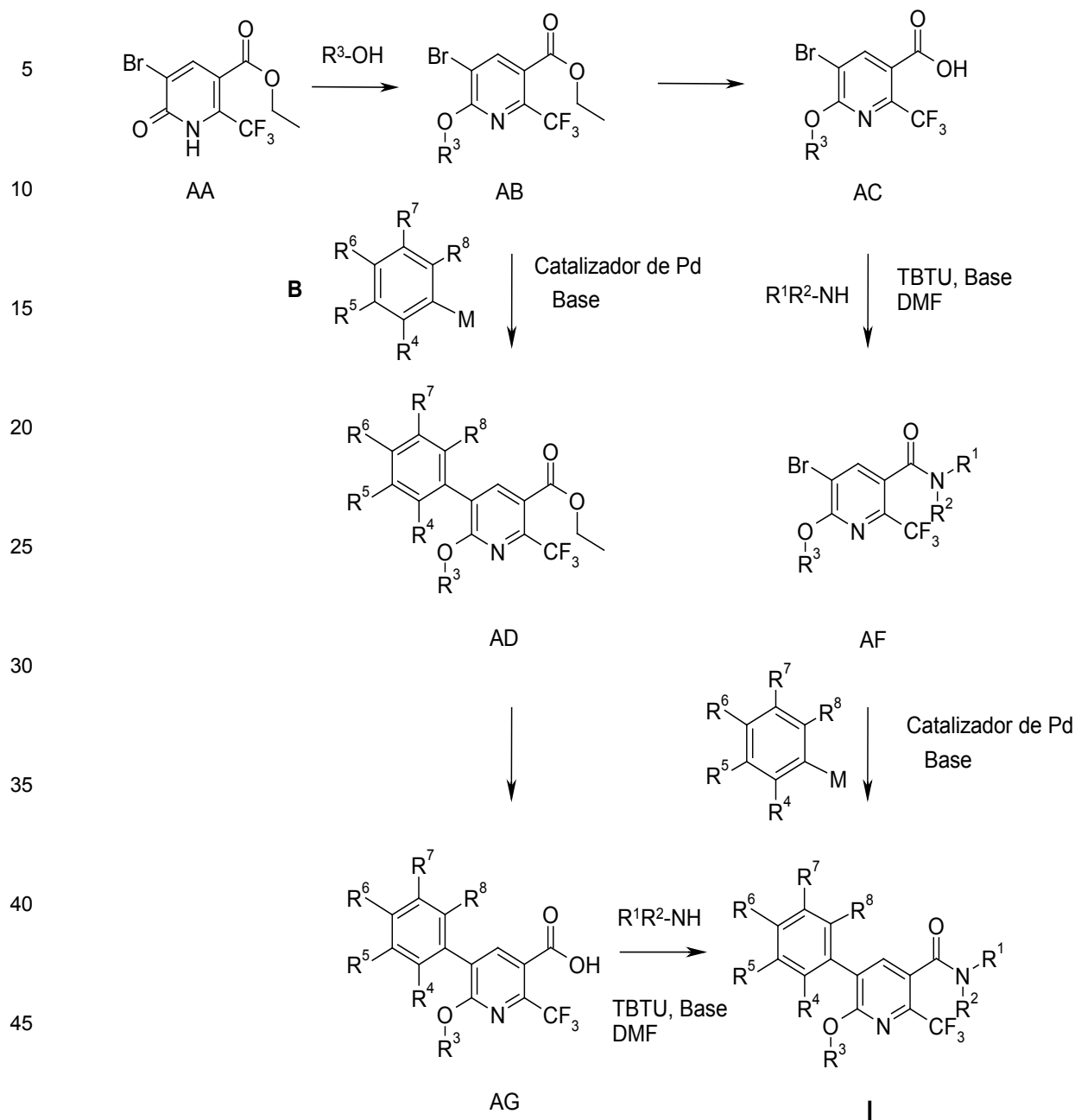


- 15 en donde, R^4 a R^8 , son tal y como se definen anteriormente, arriba, y M significa ácido borónico o un éster del ácido borónico, en presencia de un catalizador de Pd, bajo condiciones básicas, y, en caso deseado, convirtiendo el compuesto resultante de la fórmula I, en una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

- 20 La especie de metal-arilo es, de una forma preferible, un ácido aril-borónico o un éster del ácido aril-borónico. El catalizador de paladio es, de una forma preferible, un complejo de cloruro de paladio(II)-dppf, el cual se utiliza en presencia de una base, de una forma preferible, el carbonato sódico. X, es halógeno, de una forma más preferible, X, es bromo ó yodo.

- 25 Así, de esta forma, los compuestos de la fórmula I, pueden fabricarse mediante procedimientos proporcionados en los ejemplos y en concordancia con la síntesis de la forma que se describe en el esquema I, facilitado abajo, a continuación. Los materiales de partida, o bien se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, o bien pueden prepararse mediante procedimientos análogos a los procedimientos proporcionados abajo, a continuación, o mediante procedimientos que son conocidos en el arte especializado de la técnica.

Esquema 1



Siguiendo el procedimiento en concordancia con la fórmula 1, puede utilizarse, como material de partida, el compuesto AA (5-bromo-1,6-dihidro-6-oxo-2-(trifluorometil)-3-piridincarboxílico, nº de registro CAS 862111-61-3). El compuesto AA, puede prepararse mediante una secuencia de dos etapas, a partir de etil-4,4,4,-trifluoroacetato, y acrilamida, siguiendo los procedimientos de la literatura especializada (WO 2005 / 073 192).

El compuesto AB, puede prepararse a partir de AA, mediante una reacción de Mitsunobu, con un alcohol R³-OH, primario o secundario, apropiadamente sustituido, en presencia de trifetilfosfina y un agente activante, tal como el dicarboxilato dietilazóico, en un disolvente inerte, como por ejemplo, THF, a una temperatura correspondiente a un nivel que va de los 0°C, a la temperatura de reflujo del disolvente, de una forma preferible, a 50°C.

El compuesto AC, puede obtenerse, a continuación, mediante la saponificación del compuesto AB, mediante procedimientos conocidos en el arte especializado de la técnica, como por ejemplo, mediante saponificación con un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de litio, en un disolvente apropiado, como por ejemplo, una mezcla de THF y agua.

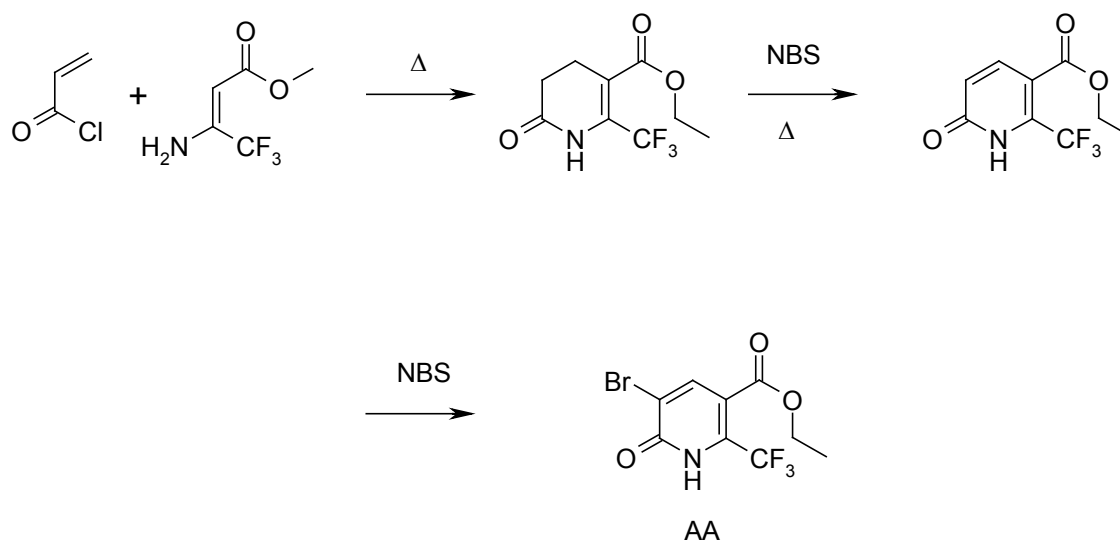
En la siguiente etapa, se obtienen los compuestos de la fórmula AF, a partir del compuesto AC, y la correspondiente amina de la fórmula R^1R^2NH (III), mediante apropiadas reacciones de formación de un enlace o eslabón de amida. Estas reacciones, son conocidas en el arte especializado de la técnica. Así, por ejemplo, para efectuar dicha transformación, pueden utilizarse los agentes de acoplamiento tales como el N,N'-carbonyldiimidazol (CDI), N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida (DCC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato, 1-[bis(dimetilamino)-metileno]-1H-1,3,4-triazolo[4,5-b]piridino-3-óxido hexa-fluorofosfato (HATU), 1-hidroxi-1,3,4-benzotriazol (HOBT), y O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoro-borato (TBTU). Un procedimiento conveniente, es el consistente en utilizar, por ejemplo, TBTU y una base, como por ejemplo, una base de Hünig (N-etildiisopropilamina), en un disolvente inerte, tal como por ejemplo la dimetilformamida, a la temperatura ambiente. De una forma alternativa, puede utilizarse un cloruro de ácido correspondiente, a partir del ácido AC, mediante procedimientos conocidos en el arte especializado de la técnica, el cual se hace reaccionar, a continuación, con una amina de la fórmula III, opcionalmente, en presencia de una base, para proporcionar un compuesto de la fórmula AF.

Los compuestos de la fórmula I, pueden también prepararse mediante el acoplamiento de una especie de metal-arilo de la fórmula B, de una forma preferible, un ácido arilborónico ó un éster del ácido arilborónico, con AF, en presencia de un catalizador apropiado, de una forma preferible un catalizador de paladio y, de una forma más preferible, mezclas de acetato de paladio (II) /trifenilfosfina, o complejos de cloruro de paladio (II) – dppf(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) y una base, de una forma preferible, trietilamina o carbonato sódico, en un disolvente inerte, tal como la dimetilformamida o el tolueno.

La saponificación, acoplamiento de amida y reacción de Suzuki, tal y como se describen en el esquema 1, no necesitan necesariamente llevarse a cabo en esta secuencia. Una secuencia alternativa viable, sería la reacción de Suzuki (AB a AD), seguido de saponificación (AD a AG) y, finalmente, acoplamiento de amida, para llegar a los compuestos de la fórmula I.

El procedimiento de la literatura, para preparar el material de partida AA, tal y como se describe anteriormente, arriba, es de un bajo rendimiento productivo, sufre de productos secundarios de polimerización en la primera etapa, y es generalmente inapropiado para innovar (compárese con Brown et al., Organic Process Research & Development, Investigación y desarrollo de procesos orgánicos -, (1997), 1 (5), 370 – 378). De una forma ventajosa, el compuesto AA, puede prepararse a partir de cloruro de acrilóilo y un éster del ácido 3-amino-4,4,4-trifluoro-2-butenóico, seguido de una secuencia de bromación, deshidrobromación, bromación. Este procedimiento alternativo (esquema 2), se describe en la parte experimental, y tiene la ventaja de un mayor rendimiento productivo y de evitar los subproductos de polimerización en la primera etapa.

Esquema 2



Tal y como se ha descrito anteriormente, arriba, los compuestos de la fórmula I de la presente invención, pueden utilizarse como medicamentos para el tratamiento y / o profilaxis de enfermedades que pueden prepararse con agentes para aumentar el HDL-colesterol. "Enfermedades que pueden tratarse con agentes que aumentan el HDL-colesterol", significa tales tipos de enfermedades como la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hiper-colesterolemia familiar, los trastornos cardiovasculares, la angina, la isquemia, la isquemia cardíaca, la

apoplejía, el infarto de miocardio, la lesión de reperfusión, la restenosis angioplástica, la hipertensión y las complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia. De una forma preferible, tales tipos de enfermedades, son la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, y la dislipemia. De una forma mayormente preferible, la enfermedad, es la dislipemia.

5 La invención, se refiere también, por lo tanto, a una composición farmacéutica que comprende un compuesto tal y como se ha definido anteriormente, arriba, y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable y / o un adyuvante, el cual es de utilidad para el tratamiento y / o profilaxis que pueden tratarse con agentes para aumentar el HDL-colesterol.

10 Así, de este modo, la invención, se refiere a una composición farmacéutica tal y como se define anteriormente, arriba, para el tratamiento y / o profilaxis de la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfa-lipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hiper-trigliceridemia, la hipercolesterolemia familiar, los trastornos cardiovasculares, la angina, la isquemia, la isquemia cardíaca, la apoplejía, el infarto de miocardio, la lesión de reperfusión, la restenosis angioplástica, la hipertensión y las complicaciones vasculares de la diabetes, la obesidad o la endotoxemia.

15 Además la invención describe un procedimiento para el tratamiento y / o profilaxis que pueden tratarse con agentes para aumentar el HDL-colesterol, procedimiento éste, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, a un paciente en necesidad de éste.

20 Adicionalmente, además, la invención, se refiere al uso de compuestos de la fórmula I, tal y como se han descrito anteriormente, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y / o profilaxis de enfermedades que pueden tratarse con agentes para aumentar la HDL.

25 Adicionalmente, además, los compuestos de la fórmula I, son de utilidad, en combinación o en asociación con otro compuesto, seleccionándose, el citado compuesto, de entre el grupo consistente en un inhibidor de HMG-CoA-reductasa, un inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos (MTP) / secreción de la ApoB, un activador de PPAR, un inhibidor de la proteína de transferencia de éster de colestearilo (CETP), un inhibidor de reingestión de ácido bílico, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un fibrato, niacina, preparaciones que contienen niacina u otros agonistas de HM74, una resina intercambiadora de iones, un antioxidante, un inhibidor de la ACAT o un secuestrante de ácido bílico.

30 Los compuestos de la fórmula I y / o su sales farmacéuticamente aceptables, pueden utilizarse en forma de composiciones farmacéuticas, para la administración enteral, parenteral, ó tópica. Éstas pueden administrarse, por ejemplo, por vía bucal, por ejemplo, en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones, o suspensiones, oralmente, como por ejemplo, en forma de cavidades bucales, rectalmente, por ejemplo, en forma de supositorios, parenteralmente, por ejemplo, en forma de soluciones de inyección o soluciones de infusión, para la inyección intramuscular, intravenosa o subcutánea, o tópicamente, por ejemplo, en forma de ungüentos, cremas o aceites. Se prefiere la administración oral.

35 La producción de las composiciones farmacéuticas, puede efectuarse de una forma tal, que pueda ser familiar para cualquier persona experta en el arte especializado de la técnica, procediendo a aportar los compuestos descritos de la fórmula I y / o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente, en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica, conjuntamente con materiales portadores o vehículos apropiados, sólidos o líquidos, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles y, en caso deseado, adyuvantes farmacéuticos usuales.

40 Los materiales portadores o vehículos apropiados, no son únicamente materiales portadores o vehículos inorgánicos, sino también, materiales portadores o vehículos orgánicos. Así, por ejemplo, la lactosa, el almidón de maíz o derivados de éste, el talco, el ácido esteárico o sus sales, pueden utilizarse para tabletas, tabletas recubiertas, grageas, y cápsulas de gelatina dura. Los materiales portadores o vehículos apropiados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y polioles semi-sólidos y líquidos (dependiendo de la naturaleza de ingredientes activo, en el caso de cápsulas de gelatina blanda, puede no obstante no requerirse portadores o vehículos). Los materiales portadores o vehículos apropiados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y por el estilo. Los materiales portadores o vehículos apropiados para las soluciones para inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerina y aceites vegetales. Los materiales portadores o vehículos apropiados para los supositorios son, por ejemplo, aceites solidificados, ceras, grasas y polioles semi-líquidos o líquidos. Los materiales portadores o vehículos apropiados para las preparaciones tópicos son los glicéridos, glicéricos semi-sintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroides, polietilenglicoles y derivados de celulosa.

45 Los estabilizadores, conservantes, agentes humectantes y emulsionantes, agentes mejoradores del sabor, sales para variar la presión osmótica, sustancias tamponantes, solubilizantes, colorantes y agentes enmascarantes usuales y antioxidantes, usuales, entran en consideración como adyuvantes farmacéuticos.

La cantidad o dosificación terapéuticamente efectiva de los compuestos de la fórmula I, puede variar, dentro de unos amplios límites, en dependencia de la enfermedad a ser controlada, la edad y la condición del paciente, y la forma de administración, y se ajustará, por supuesto, a los requerimientos individuales de cada caso particular. Para los pacientes adultos, entra en consideración una dosis diaria de aproximadamente 1 a 100 mg, especialmente, de 1 a 50 mg. En dependencia de la gravedad de la enfermedad y del perfil farmacológico preciso, el compuesto, podría administrarse mediante una o varias unidades de dosificación diarias, por ejemplo, en 1 a 3 dosis.

Las composiciones farmacéuticas, contienen, de una forma conveniente, de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg del compuesto de la fórmula I, de una forma preferible, de 5 a 50 mg, del compuesto de la fórmula I.

Los tests de ensayo que se facilitan a continuación, se llevaron a cabo con objeto de determinar la actividad de los compuestos de la fórmula I, y sus propiedades farmacéuticamente evaluables.

Ensayo de eflujo de colesterol

La capacidad de los compuestos de la invención, para estimular el eflujo de colesterol, se determina en cultivos replicados de células THP, en microplacas de 96 hoyos. Las células, se colocan en la placa, a una densidad inicial de 150.000 células / hoyo, y se diferencian a macrófagos, mediante la adición de PMA (100 ng/ml), durante un transcurso de tiempo de 72 horas, en suero bovino fetal al 10%, 3 µl/l de b-mercaptoetanol, medio RPMI-1640. Las células, se lavan una vez con RPMI-1640, y se cargan con medio RPMI-1640 que contiene un 2% de FCS, 50 µg/ml de LDL acetilado, y 10 µCi/ml de [³H]colesterol, durante un transcurso de tiempo de 48 horas, a una temperatura de 37°C. Después de la carga, las células, se lavan una vez con RPMI-1640, y se incuban con el compuesto de interés, a partir de soluciones de DMSO, durante un transcurso de tiempo adicional de 24 horas, en medio RPMI-1640 que contiene 1 mg/ml de albúmina de suero bovino, exenta de ácido grasos (BSA). Después de la incubación, las células se lavan una vez, y se induce el eflujo de colesterol, mediante la adición de 10 µg/ml de Apolipoproteína AI en RPMI-1640 que contiene 1 mg/ml de BSA, y en presencia del compuesto, durante un transcurso de tiempo adicional de 6 horas. Después de la incubación, se determina la radioactividad en los sobrenadantes, y se expresa el eflujo de colesterol, como el porcentaje de estimulación sobre los cultivos replicados, tratados únicamente con DMSO. Se ajustaron las curvas sigmoidales, utilizando el programa XLfit3 (ID Business Solutions Ltd. UK), y se determinaron los valores de EC₅₀.

Los compuestos de la presente invención, exhiben unos valores de EC₅₀, comprendidos dentro de unos márgenes que van de 0,1 µM a 3 µM, en el ensayo de eflujo de colesterol. De una forma preferible, los compuestos de la presente invención, tienen unos valores de EC₅₀, comprendidos dentro de unos márgenes que van de 0,1 µM a 1,5 µM.

Ejemplo	EC ₅₀ [mM]
1	0,45
2	1,07
2 A	1,63
2 B	1,40
3	0,48
4	0,39
4 A	-
4 B	1,20
4 C	2,50
5	0,89
6	0,56
7	0,64

Afinidad hacia el receptor de cannabinoides CB1

La afinidad de los compuestos de la fórmula I de la presente invención, hacia los receptores de cannabinoides CB1, se determinó según se describe en la patente internacional WO 2006 / 106 054, página 36. De una forma sorprendente, los compuestos de la presente invención, muestran únicamente una reducida afinidad para el receptor CB1, en comparación con los compuestos de la patente internacional WO 2006 / 106 054.

Los compuestos de la presente invención, exhiben unos valores de IC₅₀, comprendidos dentro de unos márgenes que van desde 0,1 µM a > 30 µM, en el ensayo de enlace del receptor CB1. De una forma preferible, los compuestos

de la presente invención, tienen unos valores de IC₅₀, comprendidos dentro de unos márgenes que van desde > 0,1 µM a > 30 µM.

Ejemplo	IC ₅₀ [mM]
1	~10
2	>10
2 A	>10
2 B	>10
3	>10
4	5.6
4 A	-
4 B	>10
4 C	>10
5	~10
6	>10
7	>10

- 5 Una demostración adicional de las actividades biológicas de los compuestos de la presente invención, puede realizarse mediante los siguientes ensayos in vivo, los cuales son conocidos, en el arte especializado de la técnica.

Efectos en los niveles de lípidos en plasma, en ratas flacas alimentadas con alimentos balanceados

- 10 Se procedió a determinar los efectos de los compuestos de la fórmula I, en los niveles de lípidos en el plasma, en ratas del tipo Sprague-Dawley, alimentadas con alimentos balanceados, con compuestos administrados mediante alimentación por sonda p.o. Después de una semana de aclimatación, se procedió a recolectar muestras de sangre procedente de animales que habían estado 4 horas en ayunas, para la determinación de lípidos en el plasma. Los animales, se asignaron, a continuación, a grupos de tratamiento, en base a los niveles de HDL-colesterol. Los compuestos de la fórmula I, se administraron mediante alimentación por sonda, una vez al día, durante cinco días.
- 15 Los animales de control, recibieron únicamente vehículo. Se procedió a recolectar la sangre, en el día cinco, procedente de ratas que habían estado 4 horas en ayunas, 2 horas después del tratamiento final, para el análisis de lípidos en plasma. Se procedió a determinar el colesterol total, el HDL-colesterol, y los triglicéridos, mediante la medición del colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol y triglicérido, utilizando ensayos calorimétricos enzimáticos (Roche Diagnostic GMBH, Mannheim, Alemania). Se procedió, también, a cuantificar el HDL-C, utilizando cromatografía de exclusión de tamaño sobre columna Superpose-6, utilizando un sistema SMART (Pharmacia). La distribución de lipoproteínas, se calculó asumiendo una distribución de Gauss, para cada pico, utilizando un procedimiento no lineal de ajuste de curva de cuadrados mínimos, para calcular el área bajo la curva. Se procedió, también, a determinar la concentración de los compuestos, en el plasma.

25 Efectos en los niveles de lípidos en el plasma, en ratas alimentadas con dietas ricas en grasas

- Se procedió, también, a determinar la eficacia de los compuestos, en la modulación de los niveles de lípidos en el plasma, en ratas macho, obesas, del tipo Sprague Dawley, después de 28 – 29 días de administración de los compuestos. Se procedió a alimentar ratas macho del tipo Sprague – Dawley, de 10 semanas de edad, con una dieta alta en grasas, durante un transcurso de tiempo de 3 semanas. Las ratas obesas, se distribuyeron en grupos, en concordancia con BW (pesos corporales) homogéneos, y se evaluaron, en cuanto a lo referente al FI, una semana después del inicio del tratamiento. El tratamiento, se administró como una mezcla de alimentos. El día 29, se procedió a extraer sangre, por la mañana, bajo una ligera anestesia (método retro-orbital), en condiciones post prandiales, es decir, 4 horas después de haberse retirado los alimentos. Se procedió a separar el plasma de la sangre, mediante una centrifugación de reducida velocidad, y se tomaron los órganos seleccionados (por ejemplo, hígado, grasa). Se procedió a determinar el colesterol total, el HDL-colesterol, y los triglicéridos, mediante la medición del colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol y triglicérido, utilizando ensayos calorimétricos enzimáticos (Roche Diagnostic GMBH, Mannheim, Alemania). Se procedió, también, a cuantificar el HDL-C, utilizando cromatografía de exclusión de tamaño sobre columna Superpose-6, utilizando un sistema SMART (Pharmacia). La distribución de lipoproteínas, se calculó asumiendo una distribución de Gauss, para cada pico, utilizando un procedimiento no lineal de ajuste de curva de cuadrados mínimos, para calcular el área bajo la curva. Se procedió, también, a determinar la concentración de los compuestos, en el plasma.

Efectos en los niveles de lípidos en el plasma, en hamsters

Se procedió a determinar la eficacia de los compuestos, en la modulación de los niveles de lípidos en el plasma, en hamsters, después de 5 días de administración diaria de los compuestos. En los estudios, se utilizaron hamsters machos, de 6 – 8 semanas de edad. Después de una semana de aclimatación, se procedió a recolectar muestras de sangre procedente de animales que habían estado 4 horas en ayunas, para la determinación de lípidos en el plasma. Los animales, se asignaron, a continuación, a grupos de tratamiento, en base a los niveles de HDL-colesterol. Los compuestos, se administraron mediante alimentación por sonda, una vez al día, durante cinco días. Los animales de control, recibieron únicamente vehículo. Se procedió a recolectar la sangre, en el día cinco, procedente de ratas que habían estado 4 horas en ayunas, 2 horas después del tratamiento final, para el análisis de lípidos en plasma. Se procedió a determinar el colesterol total, el HDL-colesterol, y los triglicéridos, utilizando ensayos calorimétricos enzimáticos (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Alemania). Se procedió, también, a cuantificar los niveles de HDL-colesterol, LDL-colesterol y VLDL-colesterol, utilizando cromatografía de exclusión de tamaño sobre columna Superpose-6, utilizando un sistema SMART (Pharmacia). La distribución de lipoproteínas, se calculó asumiendo una distribución de Gauss, para cada pico, utilizando un procedimiento no lineal de ajuste de curva de cuadrados mínimos, para calcular el área bajo la curva. Se procedió, también, a determinar la concentración de los compuestos, en el plasma.

Efectos en los niveles de lípidos en el plasma, en hamsters alimentados con colesterol / grasa

Se procedió también a determinar la eficacia de los compuestos, en la modulación de los niveles de lípidos en el plasma, en hamsters alimentados con colesterol / grasa. El protocolo, es idéntico al que se ha descrito anteriormente, arriba, excepto en cuanto a lo referente al hecho de que, los animales, se alimentan con dieta de alimentos balanceados, enriquecidos con un 10% (peso / peso) de grasa saturada, y un 0,05% (peso / peso) de colesterol. Los animales, recibieron esta dieta alta en grasas, durante un transcurso de tiempo de 2 semanas, antes de iniciar la administración del compuesto, y se continuó con esta dieta, durante la totalidad del estudio. El tratamiento previo de 2 semanas, indujo un incremento de colesterol y triglicéridos en el plasma, permitiendo una mejor valoración de los cambios del LDL-C y de los triglicéridos.

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación del 5-(4-cloro-fenil)-N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida

a) Éster etílico del ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotínico

Se procedió a disolver el éster etílico del ácido 5-bromo-1,6-dihidro-6-oxo-2-(trifluorometil)-3-piridincar-boxílico, (N° de registro CAS 862111-61-3)(5,0 g, 16 mmol), en tetrahidrofurano (80 ml). A la solución, se le añadió trifluorometanol (1,37 ml, 19 mmol), trifenilfosfina (5,0 g, 19 mmol) y dicarboxilato dietilazóico (3,7 ml, 19 mmol), a una temperatura de 0°C. La mezcla, se agitó durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, a una temperatura de 0°C, y durante un transcurso de tiempo de 6 horas, a la temperatura ambiente. El disolvente, se retiró en vacío y, el residuo, se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases orgánicas, se extrajeron, se secaron con MgSO₄, y se concentraron bajo la acción del vacío. El residuo, se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, con diclorometano : heptano 1 : 2, para proporcionar el producto, como un sólido de color blanco, MS (ISP) 397 (M+H)⁺.

b) Ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotínico

Se procedió a disolver éster etílico del ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotínico (4,0 g, 10 mmol), en una mezcla de tetrahidrofurano (70 ml) y agua (25 ml). Se añadió hidróxido sódico monohidratado (1,26 g, 30 mmol) y, la mezcla, se agitó y se calentó a la temperatura de reflujo, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Después de haber procedido a enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla, se acidificó con ácido clorhídrico (1N), a un valor pH de 4. El producto, precipitó y, después del filtrado, se secó y se aisló como un sólido de color blanco (cuant.): MS (ISP) 365,8, 367,8 (M-H).

c) 5-bromo-N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida

Se procedió a disolver ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotínico (1,1, g, 3,0 mmol) en DMF (25 ml). A la solución, se le añadió TBTU (1,06 g, 3,3, mmol), N,N-diisopropiletilamina (2,54 ml, 15 mmol), y α-(aminometil)-α-metilciclopropanometanol (0,38 g, 3,3 mmol). La mezcla de reacción, se agitó durante un transcurso de tiempo de 16 horas, a la temperatura ambiente. El disolvente, se retiró en vacío y, el residuo, se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se lavó con una solución de hidróxido sódico (0,5 N) y salmuera. Las fases orgánicas, se extrajeron, se secaron con MgSO₄, y se concentraron bajo la acción del vacío. El residuo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) (SiO₂, heptano / acetato de etilo), para proporcionar el producto del epígrafe (0,38 g), como un sólido de color amarillo claro, MS (ISP) 462, 464,9 (M-H)⁺.

d) 5-(4-cloro-fenil)-N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-pro-pil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida

Se procedió a disolver 5-bromo-N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida (0,09 g, 0,19 mmol) en tolueno (4 ml) y dimetilformamida (0,3 ml). A esta solución, se le añadió, en régimen de agitación, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II)CH₂Cl₂ (8 mg, 0,010 mmol), ácido 4-clorofeniborónico (32 mg, 0,20 mmol) y una solución de carbonato sódico (2M, 0,20 ml). La mezcla, se calentó a una temperatura de 90°C, durante un transcurso de tiempo de 15 horas, y se enfrió a la temperatura ambiente. Se añadió agua (10 ml), se separaron las fases orgánicas y, la mezcla de agua, se extrajo con acetato de etilo. El residuo, se purificó

mediante cromatografía flash (SiO₂, diclorometano / acetato de etilo), para proporcionar el compuesto del epígrafe (53 mg), como una goma de color marrón; MS (ISP) 497,2 (M)⁺.

Ejemplo 2

5 Preparación de la N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-5-(3,4-dicloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluoro-metil-nicotinamida

Se procedió a sintetizar el compuesto del epígrafe, de una forma análoga a la del ejemplo 1, utilizando 5-bromo-N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida y ácido 3,4-diclorofenilborónico, como materiales de partida, MS (ISP) 531,0, 533,0 (M)⁺.

10

Ejemplo 2A

Preparación de la N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-5-(3,4-diclorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida

15 a) 5-bromo-N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida

Se procedió a sintetizar el compuesto del epígrafe, de una forma análoga a la del ejemplo 1c, utilizando el ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotínico, y (R)-α-(aminometil)-α-metil-ciclopropanometanol, como materiales de partida, MS (ISP) 426,9, 464,9 (M-H).

20 b) N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-5-(3,4-dicloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida

Se procedió a sintetizar el compuesto del epígrafe, de una forma análoga a la del ejemplo 1d, utilizando 5-bromo-N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida y ácido 3,4-diclorofenilborónico, como materiales de partida, MS (ISP) 531,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 2B

Preparación de la N-((S)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-5-(3,4-diclorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida

30 a) 5-bromo-N-((S)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida

Se procedió a sintetizar el compuesto del epígrafe, de una forma análoga a la del ejemplo 1c, utilizando el ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotínico, y (S)-α-(aminometil)-α-metil-ciclopropanometanol, como materiales de partida, MS (ISP) 465,0, 467,1 (M+H)⁺.

35 b) N-((S)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-5-(3,4-dicloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida

Se procedió a sintetizar el compuesto del epígrafe, de una forma análoga a la del ejemplo 1d, utilizando 5-bromo-N-((S)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida y ácido 3,4-diclorofenilborónico, como materiales de partida, MS (ISP) 531,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 3

40 Preparación de la 5-(3-cloro-fenil)-N-(ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida

Se procedió a sintetizar el compuesto del epígrafe, de una forma análoga a la del ejemplo 1d, utilizando 5-bromo-N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida y ácido 3-clorofenilborónico, como materiales de partida, MS (ISP) 531,0, 497,1 (M)⁺.

Ejemplo 4

Preparación de la 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluoro-metil-nicotinamida,

50 a) 5-bromo-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida,

Se procedió a sintetizar el compuesto del epígrafe, de una forma análoga a la del ejemplo 1c, utilizando ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometilnicotínico y (1R,2R)-2-amino-ciclohexanol, como materiales de partida, MS (ISP) 4627,0 (M+H)⁺.

55 b) 5(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida

Se procedió a sintetizar el compuesto del epígrafe, de una forma análoga a la del ejemplo 1d, utilizando 5-bromo-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida y ácido 4-clorofenilborónico, como materiales de partida, MS (ISP) 497,2 (M)⁺.

Ejemplo 4A

60 Preparación de la 5-(4-cloro-fenil)-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluoro-metil-nicotinamida,

a) 5-bromo-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida,

65 Se procedió a sintetizar el compuesto del epígrafe, de una forma análoga a la del ejemplo 1c, utilizando ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometilnicotínico y (1S,2S)-2-amino-ciclohexanol, como materiales de partida, MS (ISP) 465,1, 467,1 (M+H)⁺.

b) 5(4-cloro-fenil)-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida
Se procedió a sintetizar el compuesto del epígrafe, de una forma análoga a la del ejemplo 1d, utilizando 5-bromo-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida y ácido 4-clorofenilborónico, como materiales de partida, MS (ISP) 497,1 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 4B (método A)

Preparación de la 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluoro-metil-nicotinamida,

10 a) Éster etílico del ácido 1,4,5,6-tetrafluoro-6-oxo-2-(trifluorometil)-3-piridincarboxílico
Se procedió a añadir, al éster etílico del ácido 3-amino-4,4,4-trifluoro-2-butenóico (529 ml, 3,47 mmol), por procedimiento de goteo, cloruro de acrilóilo (600 ml, 6,95 mol), en un período de tiempo de 15 minutos. La suspensión, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. La temperatura, se aumentó ligeramente, mediante agitación, a un nivel de 80°C (evolución de gas de HCl), y se mantuvo a 80°C,
15 durante un transcurso de tiempo de 5 horas. Se continuó con el régimen de agitación, durante el transcurso de toda la noche, a una temperatura de 40°C. La mezcla, se enfrió, se diluyó con tolueno (2 l) y n-heptano (2 l), para precipitar el producto, y se agitó durante un transcurso de tiempo adicional de 15 minutos, a la temperatura ambiente. El producto, se aisló mediante filtrado, se evaporó la torta de filtrado con tolueno / n-heptano (1:2,4 x 100 ml), y se secó al vacío, a una temperatura de 40°C, durante un transcurso de tiempo de 5 horas. Este procedimiento,
20 proporcionó el compuesto del epígrafe (286 g, 35%), como un sólido de color blanco, MS (ISP) 236,1 (M-H)⁻. La concentración del licor matriz, y la adición de tolueno / n-heptano (1:10), proporcionó una segunda recolección productiva de 29,8 g.

b) Éster etílico del ácido 1,6-dihidro-6-oxo-2-(trifluorometil)-3-piridincarboxílico
25 Se procedió a añadir, a una suspensión de éster etílico del ácido 1,4,5,6-tetrahidro-6-oxo-2-(trifluorometil)-3-piridincarboxílico (136,15 g, 0,57 mol) en tetraclorometano (450 ml), N-bromosuccinimida (113 g, 0,60 mol). La temperatura, se elevó lentamente, mediante régimen de agitación, a un nivel de 70°C, y se mantuvo la temperatura de reflujo, durante un transcurso de tiempo de 20 horas. La mezcla, se enfrió y se extrajo con agua (1000 ml) y diclorometano (1000 ml). La fase acuosa, se extrajo dos veces más, con diclorometano (2 x 1000 ml) y se secó con
30 MgSO₄. La eliminación de los disolventes, proporcionó el compuesto del epígrafe (153,6 g), el cual se utilizó, sin purificación adicional, en la siguiente reacción.

c) Éster etílico del ácido 5-bromo-1,6-dihidro-6-oxo-2-(trifluorometil)-3-piridincarboxílico
35 Se procedió a añadir, a una solución de éster etílico del ácido 1,6-dihidro-6-oxo-2-(trifluorometil)-3-piridin-carboxílico (157,6 g, 0,60 mol) en tetrahidrofurano (1500 ml), mediante agitación, n-bromosuccinimida (124,3 g, 0,66 mol). La mezcla, se agitó durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a la temperatura ambiente. Se procedió a retirar dos tercios del disolvente, mediante la acción del vacío y, el material restante, se vertió, en porciones (15 minutos), mediante la aplicación de agitación, en agua fría (20 l). El producto, precipitó y, la suspensión, se agitó durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a la temperatura ambiente, se filtró y, la torta de filtrado, se lavó extensamente con
40 agua (6 x 200 ml). La torta de filtrado, se redisolvió en acetato de etilo (2000 ml), se seco con MgSO₄, y se concentró a un volumen de ~300 ml. Esta solución, se añadió, mediante procedimiento de goteo, en n-heptano (800 ml), para precipitar el producto. El filtrado y lavado con n-heptano / acetato de etilo (4:1, 4 x 50) y el secado (en vacío, 40°C), proporcionó el compuesto del epígrafe (93 g), como un sólido de color blanco. La concentración del licor matriz, y la adición de n-heptano / acetato de etilo (3:1, 150 ml), proporcionó una segunda recolección productiva de 16,4 g.

d) Éster etílico del ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotínico
45 Se procedió a disolver éster etílico del ácido 5-bromo-1,6-dihidro-6-oxo-2-(trifluorometil)-3-piridincarboxílico (111 g, 0,35 mol), en tetrahidrofurano (1600 ml). A la solución, se le añadió trifluoroetanol (38 ml, 0,53 mol), trifenilfosfina (117 g, 0,42 mol) y dicarboxilato diisopropil-azóico (89,4 ml, 0,42 mol), a una temperatura de 0°C. La mezcla, se agitó durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, a una temperatura de 0°, durante un transcurso de tiempo de 1 hora a la temperatura ambiente, y durante un transcurso de tiempo de 18 horas a una temperatura de 50°C. La mezcla, se enfrió, se vertió en n-heptano, y se extrajo con metanol al 80% (2 x 3,8 l). La fase de metanol, se extrajo con otros 3,8 l de n-heptano, las fases de n-heptano se combinaron y se secaron con MgSO₄. El disolvente, se eliminó bajo la acción del vacío, para proporcionar el compuesto del epígrafe (121,g), como un aceite de tonalidad
50 amarillenta.

f) Ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluoro-metil-nicotínico
55 Se procedió a disolver éster etílico del ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotínico (244 g, 0,61 mol), en una mezcla de tetrahidrofurano (210 ml) y agua (700 ml). Se añadió hidróxido de litio monohidratado (77 g, 1,85 mol) y, la mezcla, se agitó y se calentó a la temperatura de reflujo, durante un transcurso de tiempo de 1,5 horas. Después de enfriarse a la temperatura ambiente, la mezcla, se acidificó con ácido clorhídrico (2N, 750 ml). La mezcla, se extrajo con éter dietílico (1 x 1500 ml, 1 x 1000 ml) y, las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (1000 ml). Las fases orgánicas, se combinaron, se lavaron con MgSO₄ y, el disolvente, se evaporó, para proporcionar el compuesto del epígrafe, como un sólido de tonalidad blanquecina ; MS (ISP) 365,9, 367,9 (M-H).

65

g) 5-bromo-N-((1RS,2SR)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida

Se procedió a añadir, a una solución de ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotínico (94,0 g, 0,255 mol) en DMF (900 ml), mediante agitación, TBTU (90,2 g, 0,28 mol), N,N-diisopropiletilamina (219 ml) y cis-2-aminociclohexanol-clorhidrato (42,6 g, 0,28 mol). La temperatura, aumentó a un nivel de 35°C. Después de agitar durante un transcurso de tiempo de 3 horas, la mezcla, se concentró a alto vacío, a una temperatura de 45°C. El residuo, se extrajo con NaOH 1N (2 l) y acetato de etilo (1 x 2,5 l, 1 x 1,5 l). Las fases orgánicas, se lavaron con agua (2 x 1,5 l). Las fases orgánicas, se combinaron, se secaron con MgSO₄ y se concentraron bajo la acción del vacío, a un volumen de ~800-900 ml. El producto, se precipitó y, la mezcla, se agitó a una temperatura de 0°C, durante un transcurso de tiempo de aproximadamente 30 minutos. El filtrado, lavado con acetato de etilo / heptano 1 : 1 (4 x 50 ml) y el secado bajo la acción del vacío, a una temperatura de 40°C, durante un transcurso de tiempo de 18 horas, proporcionó el producto del epígrafe (75,8 g, como un aceite de color blanco). MS (ISP) 465,0, 467,0 (M+H)⁺.

h) 5-bromo-N-((1R,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida
Se procedió a someter la 5-bromo-N-((1R,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometilnicotinamida (103 g), a cromatografía quiral, en Chiral/Pak AD, con isopropanol / n-heptano al 5%, como eluyente. El producto, eluyó como un segundo pico, para proporcionar, después de la evaporación de disolvente, el compuesto del epígrafe (43,3 g), con un sólido de color blanco, MS (ISP): 465,0, 467,0 (M+H)⁺; [α]_D²⁰ = +19,1°.

i) 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida
El compuesto del epígrafe, se sintetizó de una forma análoga a la del ejemplo 1d, utilizando 5-bromo-N-((1R,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida y ácido 4-clorofenilborónico, como materiales de partida, MS (ISP): 497,1 (M+H)⁺; [α]_D²⁰ = +22,2°.

Ejemplo 4B (Método B)

Preparación de la 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida

a) Ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotínico
Se procedió a disolver éster metílico del ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotínico (2 g, 5,05 mmol), en etanol (30 ml). A esta solución, se le añadió, mediante agitación, [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaldio (II)CH₂Cl₂ (41,2 mg, 0,05 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (828,8 mg, 5,3 mmol), agua (4,8 ml) e hidróxido de litio (246,7 mg, 10,1 mmol). Esta mezcla, se calentó a una temperatura de 70°C, durante un transcurso de tiempo de 2,5 horas, y se enfrió a la temperatura ambiente. Se añadió agua (12 ml) e hidróxido de litio (370,0 mg, 15,1 mmol), y se agitó a una temperatura de 70°C, durante un transcurso de tiempo de 0,5 horas. La mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente, se trató con agua (40 ml) y tolueno (40 ml) y se extrajo. Las fases, se separaron, y, la fase orgánica, se extrajo con agua (30 ml). La fase acuosa combinada, se acidificó con HCl 2N, y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas, se reunieron, se secaron con Na₂SO₄ y, los volátiles, se eliminaron bajo la acción del vacío. El residuo, se disolvió en etanol (6 ml), se trató con agua (12 ml), para proporcionar, después de la cristalización, el compuesto del epígrafe (1,82 g), como cristales de color marrón claro; MS (ISN) 398,0 (M-H)⁺

b) 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida,
Se procedió a disolver ácido (4-cloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotínico, (1,5 g, 3,75 mmol), en una mezcla de THF (15 ml) y DMF (11,4 μl). A esta solución, se le añadió, en régimen de agitación, cloruro oxálico (0,52 ml, 6,0 mmol), con lo cual, manteniéndola a la temperatura ambiente, se formó el correspondiente cloruro de ácido, después de un transcurso de tiempo de 1 hora. Se disolvió (1R,2S)-2-hidroxi-ciclohexilamonio; cloruro (608,9 mg, 4,02 mmol), en una mezcla de THF (6 ml) y agua (6 ml). Esta solución, se trató con NaOH al 32% (1,74 ml, 18,8 mmol) y se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. La mezcla de reacción, se vertió en agua (120 ml) y, la precipitación formada, se filtró. Los cristales de color marrón, se disolvieron a reflujo, en etanol (12 ml), se enfriaron a la temperatura ambiente, se trataron con agua (10 ml), proporcionando, después del filtrado y secado, el compuesto del epígrafe (1,62 g), como cristales de color gris claro; MS (ISP) 497,1 (M+H)⁺.

c) N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-acetamida
Se procedió a disolver ácido ((1R,2S)-2-amino-ciclohexanolclorhídrico (25,0 g, 164,9 mmol), en acetona (160 ml). A esta solución, se le añadió, a una temperatura de 0°C, bajo régimen de agitación, carbonato sódico (163,7 ml, 169,8 mmol) y, en un transcurso de tiempo de 10 minutos, anhídrido acético. La mezcla de reacción, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, y se evaporó el disolvente. El residuo, se trató a la temperatura ambiente, con etanol (200 ml), agitando durante un transcurso de tiempo de 5 minutos. Después del filtrado, el disolvente, se evaporó y se trató con diclorometano (300 ml), se agitó a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, y se filtró otra vez. El disolvente del filtrado, se evaporó, para proporcionar el compuesto del epígrafe (25,9 g), con un sólido de color blanco. MS (ISP) 158,2 (M+H)⁺.

d) (3aR,7aS)-2-metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-benzo-triazol-3-io; cloruro
Se procedió a disolver N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-acetamida (26,0 g, 163,7 mmol), en diclorometano (200 ml) y se trató, a una temperatura de 0°C, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, con cloruro de tionilo (50,4 ml, 687,5 mmol). La reacción, se calentó a la temperatura ambiente, en un transcurso de tiempo de 1 hora (precipitación

de color naranja), y se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. El disolvente, se evaporó, para proporcionar el compuesto, en un rendimiento productivo cuantitativo (aproximadamente 90% de pureza); MS ((ISP) 140,3 (M+H)⁺.

5 e) (1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil-amonio; cloruro

Se procedió a disolver (3aR,7aS)-2-metil-3a,4,5,6,7a-hexahidro-benzooxazol-3-io; cloruro (33 g, 159,7 mmol), en una mezcla de agua (330 ml) y HCl (25%, 229 ml). La solución, se calentó a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, y se enfrió a la temperatura ambiente, se filtró sobre Speedex y, el disolvente, se evaporó. El residuo, se disolvió, a reflujo, en etanol (150 ml), se filtró y, el filtrado, se trató con TMBE (300 ml). Los cristales formados, se filtraron y se y secaron, para proporcionar el compuesto del epígrafe (14,2 g), como cristales de color blanco; MS (ISP) 116,1 (M+H)⁺.

EJEMPLO 4C

Preparación del 5-(4-cloro-fenil)-N-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida,

h) 5-bromo-N-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida,

Se procedió a someter la 5-bromo-N-((1R,2SR)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometilnicotinamida (103 g), a cromatografía quiral, en Chiral/Pak AD, con isopropanol / n-heptano al 5%, como eluyente. El producto, eluyó como un segundo pico, para proporcionar, después de la evaporación de disolvente, el compuesto del epígrafe (42,4 g), con un sólido de color blanco, MS (ISP): 465,0, 467,0 (M+H)⁺; $[\alpha]_D^{20} = -19,8^\circ$.

i) 5-(4-cloro-fenil)-N-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida

El compuesto del epígrafe, se sintetizó de una forma análoga a la del ejemplo 1d, utilizando 5-bromo-N-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluoro-metil-nicotinamida y ácido 4-clorofenilborónico, como materiales de partida, MS (ISP): 497,1 (M+H)⁺; $[\alpha]_D^{20} = -20,0^\circ$.

EJEMPLO 5

Preparación de la N-(1-hidroximetil-3-metil-butil)-5-(4-metanosulfonilamino-fenil)-6-(piridin-2-ilmetoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida

a) Éster etílico del ácido 5-bromo-6-(piridin-2-ilmetoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida

El compuesto del epígrafe, se sintetizó de una forma análoga a la del ejemplo 1a, utilizando éster etílico del ácido 5-bromo-1,6-dihidro-6-oxo-2-(trifluorometil)-3-piridincarboxílico, (Nº de registro CAS 862111-61-3) y 2-(hidroximetil)-piridina, como materiales de partida, MS (ISP) 407,1 (M+H)⁺.

b) Ácido 5-bromo-6-(piridin-2-ilmetoxi)-2-trifluoro-metil-nicotínico

El compuesto del epígrafe, se sintetizó de una forma análoga a la del ejemplo 1b, utilizando éster etílico del ácido 5-bromo-6-(piridin-2-ilmetoxi)-2-trifluorometil-nico-tínico, como material de partida, MS (ISP) 375,0 (M+H)⁺.

c) 5-bromo-N-(1-hidroximetil-3-metil-butil)-6-(piridin-2-ilmetoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida

El compuesto del epígrafe, se sintetizó de una forma análoga a la del ejemplo 1c, utilizando ácido 5-bromo-6-(piridin-2-ilmetoxi)-2-trifluorometil-nicotínico, y rac-leucinol, como materiales de partida MS (ISP) 476,1 (M+H)⁺.

d) N-(1-hidroximetil-3-metil-butil)-5-(4-metanosul-fonilamino-fenil)-6-(piridin-2-ilmetoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida

El compuesto del epígrafe, se sintetizó de una forma análoga a la del ejemplo 1d, utilizando 5-bromo-N-(1-hidroximetil-3-metil-butil)-6-(piridin-2-ilmetoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida y ácido 4-metanosulfonilamino-fenilborónico, como materiales de partida, MS (ISP) 567,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 6

Preparación de la N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-5-(4-metanosulfonilamino-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida

El compuesto del epígrafe, se sintetizó de una forma análoga a la del ejemplo 1d, utilizando 5-bromo-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluoro-metil-nicotinamida y ácido 4-metanosulfonilaminofenil-borónico, como materiales de partida, MS (ISP) 556,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 7

Preparación de la 5-(3,4-dicloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(piridin-2-ilmetoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida

a) 5-bromo-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(piridin-2-ilmetoxi)-trifluorometil-nicotinamida

El compuesto del epígrafe, se sintetizó de una forma análoga a la del ejemplo 1c, utilizando ácido 5-bromo-6-(piridin-2-ilmetoxi)-2-trifluorometil-nicotínico y (1R,2R)-2-amino-ciclohexanol, como materiales de partida, MS (ISP) 476,1 (M+H)⁺.

b) 5-(3,4-dicloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclo-hexil)-6-(piridin-2-ilmetoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida

El compuesto del epígrafe, se sintetizó de una forma análoga a la del ejemplo 1d, utilizando 5-bromo-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(piridin-2-ilmetoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida y ácido 3,4-diclorofenilborónico, como materiales de partida, MS (ISP) 540,1 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 8

Tabletas recubiertas de película, que contienen los siguientes ingredientes, pueden fabricarse de una forma convencional:

	<u>Ingredientes</u>	<u>Por tableta</u>
10	Núcleo:	
	Compuesto de la fórmula (I)	10,0 mg 200,0 mg
	Celulosa microcristalina	23,5 mg 43,5 mg
	Lactosa hídrica	60,0 mg 70,0 mg
	Povidona K30	12,5 mg 15,0 mg
15	Glicolato de almidón sódico	12,5 mg 17,0 mg
	Estearato magnésico	1,5 mg 4,5 mg
	(Peso del núcleo)	120 mg 350,0 mg
	Recubrimiento de película:	
20	Hidroxipropilmetilcelulosa	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

25 Se procede a tamizar el ingrediente activo y, éste, se mezcla con celulosa microcristalina y, la mezcla, se granula con una solución de polivinilpirrolidona en agua. A continuación, el granulado, se mezcla con el glicolato de almidón sódico y estearato magnésico, y se comprime, para proporcionar núcleos de 120 mg ó de 350 mg, respectivamente. Los núcleos, se lacan con una solución / suspensión acuosa del recubrimiento de película mencionado anteriormente, arriba.

30

Ejemplo 9

Cápsulas que contienen los siguientes ingredientes, pueden fabricarse de una forma convencional:

	<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
35	Compuesto de la fórmula (I)	25,0 mg
	Lactosa	150,0 mg
	Almidón de maíz	20,0 mg
40	Talco	5,0 mg

Los componentes, se tamizan y mezclan, y se llenan en cápsulas del tamaño 2.

Ejemplo 10

45 Soluciones de inyección, pueden tener la siguiente composición:

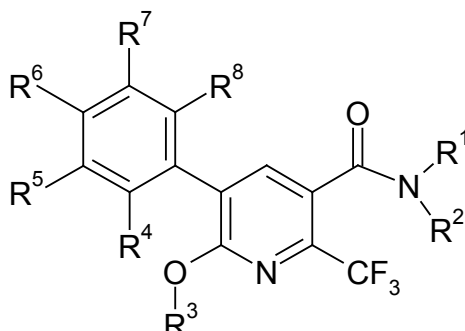
	Compuesto de la fórmula (I)	3,0 mg
	Polietilenglicol 400	150,0 mg
	Ácido acético c.s. hasta	pH 5,0
50	Agua para soluciones de inyección	hasta 1,0 ml

El ingrediente activo, se disuelve en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyección (parte). El pH, se ajusta a un valor de 5,0, mediante la adición de ácido acético. El volumen, se ajusta a un valor de 1,0 ml, mediante la adición de la cantidad residual de agua. La solución, se filtra, y se llena en viales, utilizando una apropiada sobredosificación, y se esteriliza.

55

REIVINDICACIONES

1.- Compuestos de la fórmula



5

en donde,

R¹, se selecciona de entre el grupo consistente en hidroxialquilo C₁-C₇,

cicloalquilo, el cual se encuentra insustituido o sustituido por hidroxilo o hidroxialquilo C₁-C₇,

y CH₂-CR⁹R¹⁰-cicloalquilo C₃-C₇,

R⁹, es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

R¹⁰, es hidrógeno o hidroxilo;

R², es hidrógeno;

R³, se selecciona de entre el grupo consistente en

alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇,

halógeno-alquilo C₁-C₇, y

heteroarilalquilo C₁-C₇, en donde, el grupo heteroarilo, se encuentra insustituido o mono- ó disustituido por alquilo C₁-C₇;

R⁴ y R⁸, son hidrógeno;

R⁵, R⁶ y R⁷, de una forma independiente la una con respecto a la otra, se seleccionan de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo C₁-C₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁-C₇, halógeno-alcoxi C₁-C₇, alquilsulfonilamino C₁-C₇ y ciano;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

2.- Compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 1, en donde, R³, es halógeno-alquilo C₁-C₇ ó heteroarilalquilo C₁-C₇, en donde, el grupo heteroarilo, se encuentra insustituido, o mono- ó di-sustituido por alquilo C₁-C₇.

3.- Compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 1 ó 2, en donde, R³, es halógeno-alquilo C₁-C₇.

4.- Compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 1 ó 2, en donde, R³, es heteroaril-alquilo C₁-C₇, en donde, el grupo heteroarilo, se encuentra insustituido, o mono- ó di-sustituido por alquilo C₁-C₇.

5.- Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde, R¹, es cicloalquilo C₃-C₇ sustituido por hidroxilo.

6.- Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde, R¹, es -CH₂-CR⁹-R¹⁰-cicloalquilo C₃-C₇, y en donde, R⁹, es metilo y R¹⁰, es hidroxilo.

7.- Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde, R¹, es hidroxialquilo C₁-C₇.

8.- Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde, por lo menos una de las R⁵, R⁶ y R⁷, se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo C₁-C₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁-C₇, halógeno-alcoxi C₁-C₇, alquilsulfonilamino C₁-C₇, y ciano.

9.- Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde, por lo menos una de las R⁵, R⁶ y R⁷, se selecciona de entre halógeno ó alquilsulfonilamino C₁-C₇.

10.- Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde, R⁶, es halógeno ó alquilsulfonilamino C₁-C₇ y, R⁵ y R⁷, son hidrógeno.

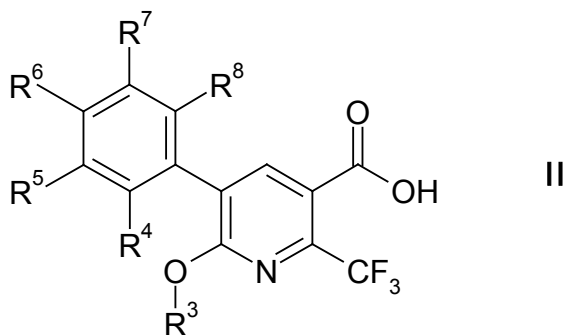
11.- Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde, R⁵ y R⁶, son halógeno y, R⁷, es hidrógeno.

12.- Compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 1, seleccionados de entre el grupo consistente en
 5- (4-cloro-fenil)-N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida,
 N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-5-(3,4-dicloro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotin-amida,
 N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-5-(3,4-diclorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida,
 5 N-((S)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-5-(3,4-diclorofenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida,
 5-(3-cloro-fenil)-N-(ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida,
 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida,
 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida,
 10 5-(4-cloro-fenil)-N-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida,
 5-(4-cloro-fenil)-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida,
 N-(1-hidroximetil-3-metil-butil)-5-(4-metanosulfonyl-amino-fenil)-6-(piridin-2-ilmetoxi)-2-trifluorometil-nicotin-amida,
 N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-5-(4-metanosulfonyl-amino-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida,
 5-(3,4-dicloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(piridin-2-ilmetoxi)-2-trifluorometil-nicotinamida
 y todas las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

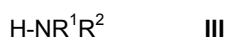
13.- Un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 1, el cual es 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-trifluoro-metil-nicotinamida.

14.-Un procedimiento para la fabricación de compuestos de la fórmula I, según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 cuyo procedimiento comprende,

a) acoplar un compuesto de la fórmula



25 en donde, R³ y R⁸, son tal y como se definen en la reivindicación 1, con una amina de la fórmula

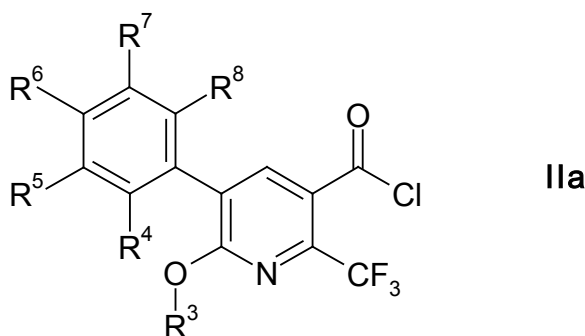


en donde, R¹ y R², son tal y como se definen anteriormente, arriba, con la ayuda de un agente de acoplamiento, en condiciones básicas.

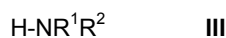
30 y, en caso deseado, convirtiendo el compuesto resultante de la fórmula I, en una sal de éste, farmacéuticamente aceptable;

o, de una forma alternativa,

35 b) acoplar un compuesto de la fórmula



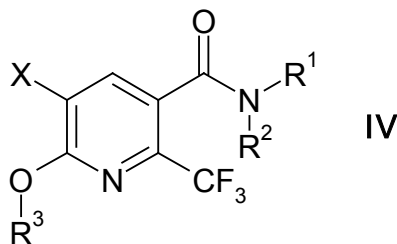
en donde, R³ a R⁸, son tal y como se definen en la reivindicación 1, con una amina de la fórmula III



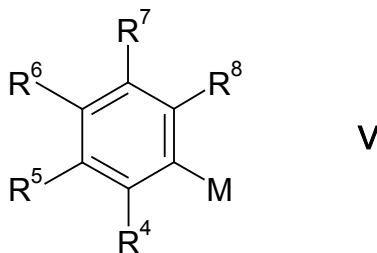
en donde, R¹ y R², son tal y como se definen en la reivindicación 1 y, en caso deseado, convirtiendo el compuesto resultante de la fórmula I, en una sal de éste, farmacéuticamente aceptable,

o, de una forma alternativa,

c) acoplar un compuesto de la fórmula



en donde X, es halógeno y, R¹, R² y R³, son tal y como se definen en la reivindicación 1, con una especie de metal-arilo de la fórmula



en donde, R⁴ a R⁸, son tal y como se definen en la reivindicación 1 y M significa ácido borónico o un éster del ácido borónico, en presencia de un catalizador de Pd, bajo condiciones básicas, y, en caso deseado, convirtiendo el compuesto resultante de la fórmula I, en una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

15.- Composiciones farmacéuticas para el tratamiento y / o la profilaxis de enfermedades que pueden tratarse con agentes para aumentar el HDL-colesterol, que comprenden uno o más compuestos de la fórmula I, según una de las reivindicaciones 1 a 13.

16.- Composiciones de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso como sustancias terapéuticamente activas.

17.- Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para uso como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y / o la profilaxis de la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia familiar, los trastornos cardiovasculares, la angina, la isquemia, la isquemia cardíaca, la apoplejía, el infarto de miocardio, la lesión de reperfusión, la restenosis angioplástica, la hipertensión y las complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia.

18.- Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso como sustancias terapéuticamente activas, para el tratamiento y / o la profilaxis de la dislipemia.

19.- El uso de compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la preparación de medicamentos para el tratamiento y / o la profilaxis de enfermedades que pueden tratarse con agentes para aumentar el HDL-colesterol.