

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 874**

51 Int. Cl.:

C07C 233/65	(2006.01) A61K 31/166	(2006.01)
C07C 233/66	(2006.01) A61K 31/455	(2006.01)
C07C 233/73	(2006.01) A61K 31/4402	(2006.01)
C07D 213/40	(2006.01) A61K 31/4409	(2006.01)
C07D 213/61	(2006.01) A61K 31/506	(2006.01)
C07D 213/81	(2006.01)	
C07D 213/82	(2006.01)	
C07D 231/16	(2006.01)	
C07D 239/28	(2006.01)	
C07F 7/08	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07712126 .7**
96 Fecha de presentación: **29.01.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1984322**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.10.2008**

54 Título: **Derivados de las benzamidas y heteroarenos**

30 Prioridad:

07.02.2006 EP 06101370

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

14.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

14.12.2012

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
GRENZACHERSTRASSE, 124
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**CONTE, AURELIA;
KUEHNE, HOLGER;
LUEBBERS, THOMAS;
MATTEI, PATRIZIO;
MAUGEAIS, CYRILLE;
MUELLER, WERNER y
PFLIEGER, PHILIPPE**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 392 874 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).

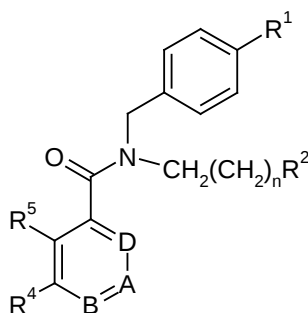
DESCRIPCIÓN

Derivados de las benzamidas y heteroarenos.

La presente invención está relacionada con nuevos derivados de las benzamidas y los heteroarenos carboxamida, los procesos para su preparación, su utilización como medicamentos y las composiciones farmacéuticas que las contienen.

- 5 La WO 2005/100298 describe inhibidores de CETP que son útiles para elevar el colesterol HDL, reducir el colesterol LDL y para tratar o prevenir la aterosclerosis.

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



(I)

en el que

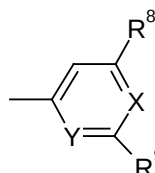
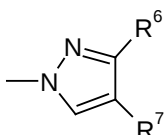
R^1 es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈ o trialquilsililo C₁-C₆;

R^2 es hidrógeno o un grupo

(a)

o

(b)



en los que

R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

X es CR¹² o N;

Y es CH o N;

en el que X e I no son N al mismo tiempo;

R^{12} es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R^5 es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R^4 es hidrógeno, o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆ en el que al menos uno de entre R^3 , R^5 , R^{10} y R^{11} no es hidrógeno;

A es CR¹⁰ o N;

B es CR¹¹ o N;

D es CR³ o N;

en el que -B=A- y -A=D- no son -N=N-;

R^3 es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R^{10} es hidrógeno, o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆, en el que al menos uno de entre R^3 , R^4 , R^5 y R^{11} no es hidrógeno;

R^{11} es hidrógeno o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆, cuando al menos dos de entre R^3 , R^4 , R^5 y R^{10} no son hidrógeno;

en el que al menos dos de entre R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} y R^{11} no son hidrógeno;

y
n es 1, 2 o 3;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5

Ejemplos de alquilo C_1 - C_6 incluyen los radicales hidrocarburo alifáticos saturados y monovalentes, de cadena recta o ramificada, de uno a seis átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilos isoméricos y hexilos isoméricos.

10 Ejemplos de halógeno incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

Ejemplos de haloalquilo C_1 - C_6 incluyen los grupos alquilo C_1 - C_6 , como se han definido antes, en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C_1 - C_6 está sustituido por un átomo de halógeno, por ejemplo, flúor o cloro, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometil-etilo, pentafluoroetilo y clorodifluorometilo.

15

Ejemplos de haloalcoxi C_1 - C_6 incluyen los grupos alcoxi de fórmula O-alquilo C_1 - C_6 , en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi está sustituido por un átomo de halógeno, por ejemplo, flúor o cloro, por ejemplo, trifluorometoxi, difluorometoxi, fluorometoxi y clorodifluorometoxi.

20

Ejemplos de cicloalquilo C_3 - C_8 incluyen los grupos carbocíclicos saturados que contienen de 3 a 8 átomos de carbono, como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

Ejemplos de halocicloalquilo C_3 - C_8 incluyen el 1-fluorociclobutilo.

25

Ejemplos de trialquilsililo C_1 - C_6 incluyen el trimetilsililo.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad y propiedades biológicas de las bases libres o ácidos libres, que no son ni biológicamente ni de otro modo indeseables. Las sales se forman con ácidos inorgánicos como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, preferiblemente ácido clorhídrico, y ácidos orgánicos como el ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxílico, ácido maleico, ácido malónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Además, estas sales pueden prepararse a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, lo que incluye las aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y las resinas básicas de intercambio de iones, como las resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, polimina y similares. El compuesto de fórmula I puede estar presente en forma de zwitteriones. Las sales farmacéuticamente aceptables particularmente preferidas de los compuestos de fórmula I son las sales de clorhidrato.

30

35

40

45

Los compuestos de fórmula I pueden también estar solvatados, por ejemplo, hidratados. La solvatación puede efectuarse durante el curso del proceso de elaboración o puede tener lugar por ejemplo, como una consecuencia de las propiedades higroscópicas de un compuesto inicialmente anhidro de fórmula I (hidratación). El término sales farmacéuticamente aceptables también incluye los solvatos fisiológicamente aceptables.

50

Los "Isómeros" son compuestos que poseen la misma fórmula molecular pero que difieren en la naturaleza o la secuencia en que se unen sus átomos o en la distribución de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la distribución de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares el uno del otro se denominan "diastereoisómeros", y los estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles se denominan "enantiómeros", o algunas veces isómeros ópticos. Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina un "centro quiral".

55

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R^1 es alquilo C_1 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo C_3 - C_8 , halocicloalquilo C_3 - C_8 o trialquilsililo C_1 - C_6 . En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R^1 es alquilo C_1 - C_6 . En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R^1 es butilo. En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R^1 es terc-butilo.

60

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R^2 es hidrógeno.

65

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R^2 es un grupo (a). En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R^2 es un grupo

(a), en el que R^6 y R^7 son independientemente haloalquilo C_1-C_6 o halógeno. En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R^2 es un grupo (a), en el que R^6 es haloalquilo C_1-C_6 y R^7 es halógeno. En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R^2 es un grupo (a), en el que R^6 es CF_3 y R^7 es Cl.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R^2 es un grupo (b). En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R^2 es un grupo (b), en el que R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 o haloalcoxi C_1-C_6 . En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R^2 es un grupo (b) en el que R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, CF_3 , Cl, F, ciclopropilo u OCF_3 . En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R^2 es un grupo (b), en el que R^8 es hidrógeno, CF_3 , Cl, F, ciclopropilo u OCF_3 . En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R^2 es un grupo (b), en el que R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 o haloalcoxi C_1-C_6 . En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R^2 es un grupo (b), en el que R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, CH_2CH_3 , $(CH_2)_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, CF_3 , Br, Cl, F, ciclopropilo u OCF_3 . En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R^2 es un grupo (b), en el que R^8 es hidrógeno, CH_2CH_3 , $(CH_2)_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, CF_3 , Br, Cl, F, ciclopropilo u OCF_3 . En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R^2 es un grupo (b), en el que R^9 es hidrógeno, Cl o F. En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R^2 es un grupo (b), en el que R^9 es hidrógeno o F.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R^2 es un grupo (b), en el que X es CR^{12} . En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R^2 es un grupo (b), en el que X es CR^{12} en el que R^{12} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno o haloalcoxi C_1-C_6 . En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R^2 es un grupo (b), en el que X es CR^{12} , en el que R^{12} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o halógeno. En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R^2 es un grupo (b), en el que X es CR^{12} , en el que R^{12} es hidrógeno o halógeno. En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R^2 es un grupo (b), en el que X es CR^{12} , en el que R^{12} es hidrógeno, Cl o F. En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R^2 es un grupo (b), en el que X es CR^{12} , en el que R^{12} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 o haloalcoxi C_1-C_6 . En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R^2 es un grupo (b), en el que X es CR^{12} , en el que R^{12} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno o cicloalquilo C_3-C_8 . En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R^2 es un grupo (b), en el que X es CR^{12} , en el que R^{12} es hidrógeno, halógeno o cicloalquilo C_3-C_8 . En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R^2 es un grupo (b), en el que X es CR^{12} , en el que R^{12} es hidrógeno, Cl, F o ciclopropilo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R^2 es un grupo (b), en el que X es o N, e I es CH.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R^2 es un grupo (b), en el que I es CH.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R^2 es un grupo (b), en el que I es N y X es CR^{12} .

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que A es CR^{10} . En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que A es CR^{10} , en el que R^{10} es hidrógeno, o es haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 u OH, en el que al menos uno de entre R^3 , R^4 , R^5 y R^{11} no es hidrógeno. En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que A es CR^{10} , en el que R^{10} es haloalquilo C_1-C_6 o halógeno, en el que al menos uno de entre R^3 , R^4 , R^5 y R^{11} no es hidrógeno. En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que A es CR^{10} , en el que R^{10} es CF_3 o Cl, en el que al menos uno de entre R^3 , R^4 , R^5 y R^{11} no es hidrógeno.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que A es N, y B y D no son N.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que B es CR^{11} . En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que B es CR^{11} , en el que R^{11} es hidrógeno o es halógeno, cuando al menos dos de entre R^3 , R^4 , R^5 y R^{10} no son hidrógeno. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que B es CR^{11} , en el que R^{11} es hidrógeno o es F o Cl, cuando al menos dos de entre R^3 , R^4 , R^5 y R^{10} no son hidrógeno. En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que B es CR^{11} , en el que R^{11} es hidrógeno.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que B es N y A no es N.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que D es CR³. En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que D es CR³, en el que R³ es hidrógeno.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que D es N.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R⁵ es hidrógeno, haloalquilo C₁-C₆, halógeno u OH. En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R⁵ es hidrógeno, haloalquilo C₁-C₆ o halógeno. En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R⁵ es hidrógeno o halógeno. En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R⁵ es hidrógeno o F.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R⁴ es hidrógeno, o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o halógeno en el que al menos uno de entre R³, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ no es hidrógeno. En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R⁴ es haloalquilo C₁-C₆ o halógeno, y al menos uno de entre R³, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ no es hidrógeno. En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R⁴ es CF₃ o Cl y al menos uno de entre R³, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ no es hidrógeno. En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R⁴ es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o halógeno, y al menos uno de entre R³, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ no es hidrógeno. En aún otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R⁴ es CH₂CH₃, CF₃ o Cl, y al menos uno de entre R³, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ no es hidrógeno.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula I en los que al menos dos de entre R³, R⁴, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ no son hidrógeno.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que n es 1.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que

R¹ es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈ o trialquilsililo C₁-C₆;

R² es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R⁴ es hidrógeno, o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆, en el que al menos uno de entre R³, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ no es hidrógeno;

A es CR¹⁰ o N;

B es CR¹¹ o N;

D es CR³ o N;

en el que -B=A- y -A=D- no son -N=N-;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R¹⁰ es hidrógeno, o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆, en el que al menos uno de entre R³, R⁴, R⁵ y R¹¹ no es hidrógeno;

R¹¹ es hidrógeno o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆, cuando al menos dos de entre R³, R⁴, R⁵ y R¹⁰ no son hidrógeno;

en el que al menos dos de entre R³, R⁴, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ no son hidrógeno;

y

n es 1, 2 o 3;

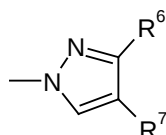
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que

R¹ es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈ o trialquilsililo C₁-C₆;

R² es un grupo

(a)



en el que R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno,

cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R⁴ es hidrógeno, o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi

C₁-C₆ en el que al menos uno de entre R³, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ no es hidrógeno;

A es CR¹⁰ o N;

B es CR¹¹ o N;

D es CR³ o N;

en el que -B=A- y -A=D- no son -N=N-;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R¹⁰ es hidrógeno, o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆, en el que al menos uno de entre R³, R⁴, R⁵ y R¹¹ no es hidrógeno;

R¹¹ es hidrógeno o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi

C₁-C₆, cuando al menos dos de entre R³, R⁴, R⁵ y R¹⁰ no son hidrógeno;

en el que al menos dos de entre R³, R⁴, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ no son hidrógeno;

y

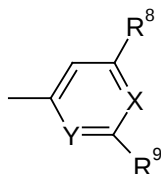
n es 1, 2 o 3;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que

R¹ es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈ o trialquilsililo C₁-C₆;

R² es un grupo



(b)

en el que

R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

X es CR¹² o N;

I es CH o N;

en el que X e I no son N al mismo tiempo;

R¹² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R⁴ es hidrógeno, o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi

C₁-C₆ en el que al menos uno de entre R³, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ no es hidrógeno;

A es CR¹⁰ o N;

B es CR¹¹ o N;

D es CR³ o N;

en el que -B=A- y -A=D- no son -N=N-;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R¹⁰ es hidrógeno, o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆, en el que al menos uno de entre R³, R⁴, R⁵ y R¹¹ no es hidrógeno;

R¹¹ es hidrógeno o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi

C₁-C₆, cuando al menos dos de entre R³, R⁴, R⁵ y R¹⁰ no son hidrógeno;

en el que al menos dos de entre R³, R⁴, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ no son hidrógeno;

y

n es 1, 2 o 3;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que

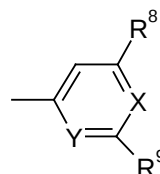
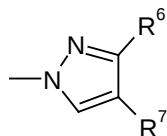
R¹ es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈ o trialquilsililo C₁-C₆;

R² es hidrógeno o un grupo

(a)

o

(b)



en los que

R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

X es CR¹² o N;

Y es CH o N;

en el que X e Y no son N al mismo tiempo;

R¹² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R⁴ es hidrógeno, o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆, en el que al menos uno de entre R³, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ no es hidrógeno;

A es CR¹⁰,

B es CR¹¹ o N;

D es CR³ o N;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R¹⁰ es hidrógeno, o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆, en el que al menos uno de entre R³, R⁴, R⁵ y R¹¹ no es hidrógeno;

R¹¹ es hidrógeno o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆, cuando al menos dos de entre R³, R⁴, R⁵ y R¹⁰ no son hidrógeno;

en el que al menos dos de entre R³, R⁴, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ no son hidrógeno;

y

n es 1, 2 o 3;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que

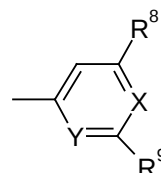
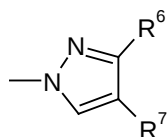
R¹ es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈ o trialquilsililo C₁-C₆;

R² es hidrógeno o un grupo

(a)

o

(b)



en los que

R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

X es CR¹² o N;

Y es CH o N;

en el que X e Y no son N al mismo tiempo;

R¹² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R⁴ es hidrógeno, o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆, en el que al menos uno de entre R³, R⁵ y R¹¹ no es hidrógeno;

A es N;
 B es CR¹¹;
 D es CR³;
 R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;
 R¹¹ es hidrógeno o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆, cuando al menos dos de entre R³, R⁴, R⁵ y R¹⁰ no son hidrógeno;
 en el que al menos dos de entre R³, R⁴, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ no son hidrógeno;

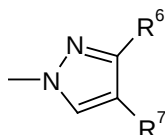
y
 n es 1, 2 o 3;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que

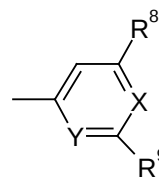
R¹ es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈ o trialquilsilo C₁-C₆;

R² es hidrógeno o un grupo



(a)

o



(b)

en el que

R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

X es CR¹² o N;

Y es CH o N;

en el que X e Y no son N al mismo tiempo;

R¹² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R⁴ es hidrógeno, o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆ en el que al menos uno de entre R³, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ no es hidrógeno;

A es CR¹⁰;

B es CR¹¹ o N;

D es CR³;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R¹⁰ es hidrógeno, o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆, en el que al menos uno de entre R³, R⁴, R⁵ y R¹¹ no es hidrógeno;

R¹¹ es hidrógeno o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆, cuando al menos dos de entre R³, R⁴, R⁵ y R¹⁰ no son hidrógeno;

en el que al menos dos de entre R³, R⁴, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ no son hidrógeno;

y

n es 1, 2 o 3;

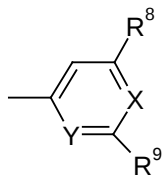
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que

R¹ es alquilo C₁-C₆;

R² es un grupo

(b)



en el que

R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 o haloalcoxi C_1-C_6 ;

X es CR^{12} ;
Y es CH;
 R^{12} es hidrógeno o halógeno;

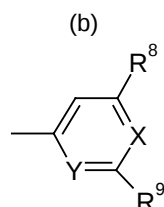
R^5 es hidrógeno o halógeno;
 R^4 es haloalquilo C_1-C_6 o halógeno;
A es CR^{10} ;
B es CR^{11} o N;
D es CR^3 ;
 R^3 es hidrógeno;
 R^{10} es haloalquilo C_1-C_6 o halógeno;
 R^{11} es hidrógeno;

y n es 1, 2 o 3;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que

R^1 es alquilo C_1-C_6 ;
 R^2 es un grupo



en el que

R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 o haloalcoxi C_1-C_6 ;

X es CR^{12} ;
Y es CH;
 R^{12} es hidrógeno, halógeno o cicloalquilo C_3-C_8 ;

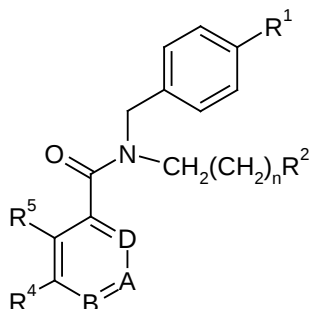
R^5 es hidrógeno o halógeno;
 R^4 es alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o halógeno;
A es CR^{10} ;
B es CR^{11} o N;
D es CR^3 ;
 R^3 es hidrógeno;
 R^{10} es haloalquilo C_1-C_6 o halógeno;
 R^{11} es hidrógeno;

y n es 1, 2 o 3;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Además de los anteriores, la presente invención también proporciona un proceso para la producción de un compuesto de fórmula I

(I)



en el que

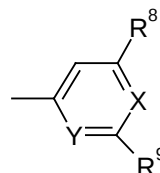
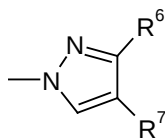
R^1 es alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , halocicloalquilo C_3-C_8 o

trialquilsililo C_1-C_6 ;
 R^2 es hidrógeno o un grupo

(a)

o

(b)



en los que

R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , OH o haloalcoxi C_1-C_6 ;

R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , OH o haloalcoxi C_1-C_6 ;

X es CR^{12} o N;

Y es CH o N;

en el que X e I no son N al mismo tiempo;

R^{12} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , OH o haloalcoxi C_1-C_6 ;

R^3 y R^5 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , OH o haloalcoxi C_1-C_6 ;

R^4 es hidrógeno, o es alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , OH o haloalcoxi C_1-C_6 , en el que al menos uno de entre R^3 , R^5 , R^{10} y R^{11} no es hidrógeno;

A es CR^{10} o N;

B es CR^{11} o N;

D es CR^3 o N;

en el que $-B=A-$ y $-A=D-$ no son $-N=N-$;

R^{10} es hidrógeno, o es alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , OH o haloalcoxi C_1-C_6 , en el que al menos uno de entre R^3 , R^4 , R^5 y R^{11} no es hidrógeno;

R^{11} es hidrógeno o es alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , OH o haloalcoxi C_1-C_6 , cuando al menos dos de entre R^3 , R^4 , R^5 y R^{10} no son hidrógeno;

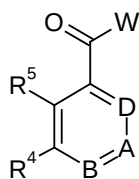
en el que al menos dos de entre R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} y R^{11} no son hidrógeno;

y

n es 1, 2 o 3;

y dicho proceso comprende la reacción de un derivado ácido, un compuesto de fórmula II

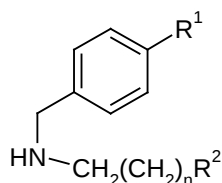
(II)



en el que R^4 , R^5 , A, B y D presenta los significados anteriores y W es hidroxilo, OLi, ONa, OK o halógeno, por ejemplo, Cl,

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

(III)



en el que R^1 , R^2 y n presentan los significados anteriores.

Si se utilizan en este proceso los ácidos carboxílicos ($W = OH$) o sales de carboxilato ($W = OLi, ONa, OK$) de fórmula II, pueden utilizarse reactivos de acoplamiento de péptidos estándar para activar el ácido antes de la reacción de acoplamiento. Normalmente, el derivado ácido II ($R = OH, OLi, ONa, OK$) se mezcla con un reactivo de acoplamiento como el EDC o EDC·HCl, DCC, HBTU o TBTU en un disolvente inerte como la *N,N*-dimetilformamida, dimetilacetamida (DMA) o diclorometano (DCM) junto con un derivado amina secundaria III apropiado. Opcionalmente, puede añadirse una base (por ejemplo, *N,N*-diisopropiletilamina, trietilamina, *N*-metilmorfolina) y/o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt). La mezcla de reacción se agita durante entre 1 y 24 h a una temperatura de entre alrededor de $-30^\circ C$ y alrededor de $70^\circ C$ (por ejemplo, a temperatura ambiente).

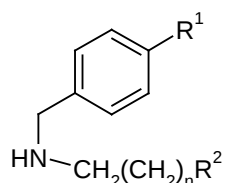
Alternativamente, para obtener compuestos de fórmula (I) pueden hacerse reaccionar, utilizando protocolos estándar, cloruros ácidos ($W = Cl$) con derivados amina secundaria III.

Los derivados ácidos de fórmula II están disponibles comercialmente o pueden prepararse como se describe en la sección de ejemplos.

Las aminas secundarias de la fórmula general III pueden sintetizarse mediante métodos estándar. Éstas pueden sintetizarse como se describe a continuación.

Los compuestos de fórmula III

(III)



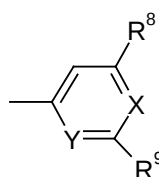
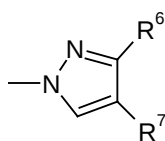
en los que

R^1 es alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , halocicloalquilo C_3-C_8 o trialkilsililo C_1-C_6 ;
 R^2 es hidrógeno o un grupo

(a)

o

(b)



en los que

R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , OH o haloalcoxi C_1-C_6 ;

R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , OH o haloalcoxi C_1-C_6 ;

X es CR^{12} o N;

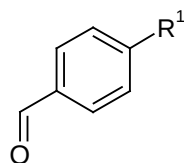
Y es CH o N;

en el que X e I no son N al mismo tiempo;

R^{12} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , OH o haloalcoxi C_1-C_6 ; y

n es 1, 2 o 3;

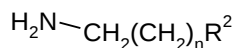
pueden prepararse mediante aminación reductiva de un derivado benzaldehído, un compuesto de fórmula IV



(IV)

en el que R¹ es como se ha definido anteriormente,
con una amina, un compuesto de fórmula V

5

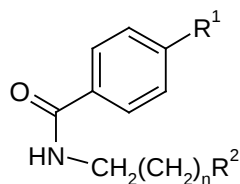


(V)

10 en el que R² y n son como se ha definido anteriormente.

Las aminas y aldehídos de partida necesarios están disponibles comercialmente o se sintetizan utilizando métodos estándar como por ejemplo, los descritos en la sección de ejemplos.

15 Las aminas secundarias III pueden sintetizarse de forma alternativa a partir de derivados amida, compuestos de fórmula VII

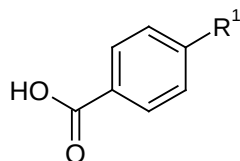


(VII)

20 en los que R¹, R² y n son como se ha definido anteriormente.

Los derivados de amida, compuestos de fórmula VII, pueden obtenerse mediante el acoplamiento de derivados de ácido benzoico, compuestos de fórmula VI,

25



(VI)

30

en los que R¹ es como se ha definido anteriormente,
con un compuesto de fórmula V.

35 Los ácidos benzoicos de partida necesarios están disponibles comercialmente o bien pueden sintetizarse utilizando los métodos estándar como por ejemplo, los descritos en la sección de ejemplos.

Se utilizan las siguientes abreviaturas: TA: temperatura ambiente; THF: tetrahidrofurano; DMF: N,N-dimetilformamida; DCM: diclorometano

40

En general, la nomenclatura utilizada en esta solicitud está basada en el AUTONOMTM v. 4.0, un sistema computerizado del Beilstein Institute para la generación de nomenclatura sistemática de la IUPAC.

Aldehídos (Ácidos) (Compuestos de fórmula IV y VI):

Ejemplo S1-A: Obtención de 4-ciclopropil benzaldehído:

A una solución de 1-bromo-4-ciclopropilbenceno [sintetizado de forma análoga al procedimiento descrito en J. Org. Chem. 1976, 41, 2262-2266] (1,58 g, 8,04 mmol) en THF a -78°C se le añadió n-BuLi (5,08 ml, solución 1,6M en hexano, 8,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 10 min. Entonces se añadió DMF (1,25 ml, 16,08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó entonces lentamente hasta 0°C (durante 2h) y se agitó a 0°C durante 1h. La reacción se paró con solución ac. sat. de NH₄Cl y la fase acuosa se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante una cromatografía flash en columna (1:9 éter de dietilo/pentano) para proporcionar 4-ciclopropil benzaldehído (1,10 g, 94%) como un aceite incoloro. ¹H RMN (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 de 4-ciclobutil benzaldehído:

a) Preparación de 1-(4-bromofenil)-ciclobutanol:

A una solución de 1,4-dibromobenceno (1,00 g, 4,24 mmol) a -78°C en éter (20 ml) se le añadió n-BuLi (2,65 ml, solución 1,6 M en hexano, 4,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min. Se añadió entonces ciclobutanona (348 µl, 4,66 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó lentamente (durante 2h) hasta 0°C y se agitó durante 1h adicional. Se añadió agua seguida de NH₄Cl sat., y la mezcla de reacción se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía flash en columna (1:4 éter/pentano) para proporcionar 1-(4-bromofenil)-ciclobutanol (330 mg, 34%) como un aceite incoloro. ¹H RMN (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).

b) Preparación de 1-bromo-4-ciclobutil-benceno:

A una solución de 1,37 g de 1-(4-bromofenil)-ciclobutanol (6 mmol) en 15 ml de DCM, se le añadieron 1,15 ml de trietilsilano (7,2 mmol) y la mezcla se enfrió hasta -78°C. Entonces, se añadieron 1,15 ml de complejo de trifluoruro de boro éter de dietiloato, la mezcla de reacción se calentó hasta -40°C y se agitó durante 8 h. La reacción se paró entonces mediante la adición de KHCO₃ acuoso al 10% y la mezcla se extrajo tres veces con DCM. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato magnésico y se concentraron. El residuo restante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; ciclohexano) para proporcionar 0,84 g (66%) de 1-bromo-4-ciclobutil-benceno como un líquido incoloro. ¹H RMN (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) Preparación de 4-ciclobutil-benzaldehído:

El compuesto del título se sintetizó en analogía al 4-ciclopropil benzaldehído (descrito en el ejemplo S1-A) utilizando 830 mg de 1-bromo-4-ciclobutil-benceno (3,93 mmol), 2,7 ml de una solución 1,6 molar de n-BuLi en hexano (4,32 mmol) y 605 µl de DMF (7,86 mmol). El residuo aislado se purificó mediante cromatografía flash en columna (5:95 EtOAc/ciclohexano) para proporcionar 422 mg de 4-ciclobutil-benzaldehído (67%) como un líquido incoloro. ¹H RMN (CDCl₃, 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: Obtención de 4-(1-fluoro-ciclobutil)-benzalaldehído:

a) Preparación de 1-bromo-4-(1-fluoro-ciclobutil)-benceno:

A una solución de 5,66 g de 1-(4-bromofenil)-ciclobutanol (24,92 mmol, descrito en el ejemplo S2-A) en 70 ml de DCM se le añadieron 4,23 g de trifluoruro de (dietilamino)azufre (95%, 24,92 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 35 min, después se añadió una solución sat. de NaHCO₃ y la mezcla resultante se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía flash en columna (100% pentano) para proporcionar 1-bromo-4-(1-fluoro-ciclobutil)-benceno (3,66 g, 64%) como un líquido incoloro.

b) Preparación de 4-(1-fluoro-ciclobutil)-benzalaldehído:

El compuesto del título se sintetizó en analogía al 4-ciclopropil benzaldehído (descrito en el ejemplo S1-A) utilizando 1,64 g de 1-bromo-4-(1-fluoro-ciclobutil)-benceno (7,16 mmol), 4,92 ml de una solución 1,6 molar de n-BuLi en hexano (7,87 mmol) y 1,1 ml de DMF (14,32 mmol). Se aisló 4-(1-fluoro-ciclobutil)-benzalaldehído como producto

bruto como un líquido amarillo claro (1,23 g, 96%). ^1H RMN (CDCl_3 , 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).

Ejemplo S4-A: Obtención de 4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometil-etil)-benzaldehído

Una solución de 3,5 g de 4-(heptafluoroisopropil)-tolueno (13,4 mmol) en 100 ml de tetraclorometano se calentó a reflujo. Después se añadieron 2,63 g de N-bromosuccinimida (14,8 mmol) y 326 mg de peróxido de dibenzoilo (1,34 mmol) en pequeñas porciones. Tras 5 h, la mezcla se enfrió hasta 0°C, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo restante se disolvió en 15 ml de etanol y se añadió a una suspensión que se preparó mediante la adición de 2-nitropropano (1,4 ml, 15,5 mmol) a una solución de 340 mg de sodio (14,8 mmol) en etanol. Esta mezcla se agitó durante 3 días. Después se filtró, el disolvente se eliminó y el residuo restante se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución 1N de hidróxido sódico, una solución 1N de HCl, una solución saturada de NaHCO_3 y con salmuera. La fase de EtOAc se secó entonces con sulfato magnésico, se filtró y se concentró. La purificación del residuo (gel de sílice; c-hexano/EtOAc 10:1) proporcionó 1,1 g (30%) de 4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometil-etil)-benzaldehído como un aceite amarillo claro. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,82 (d, J=8 Hz, 2H), 8,03 (d, J=8 Hz, 2H), 10,11 (s, 1H).

Ejemplo S5-A: Obtención de ácido 4-pentafluoroetil-benzoico

a) Preparación de 4-pentafluoroetil-benzonitrilo:

Una mezcla de 4-yodobenzonitrilo (10,0 g, 43,7 mmol), pentafluoropropionato sódico (15,4 g, 82,9 mmol) y yoduro de cobre (I) (16,6 g, 87,3 mmol), DMF (160 mL) y tolueno (60 mL) se calentó hasta 160°C durante 16 h, permitiendo que la mayor parte del tolueno se eliminase por destilación. Tras enfriarse, se añadió acetato de etilo (200 mL), la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas, y el filtrado se repartió entre acetato de etilo/heptano y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), y se evaporó. La cromatografía (SiO_2 , gradiente de heptano-acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título (5,05 g 52%). Aceite amarillo, MS (EI) 221,1 (M^+).

b) Preparación de ácido 4-pentafluoroetil-benzoico

Una mezcla de 4-pentafluoroetil-benzonitrilo (2,98 g, 13,5 mmol), hidróxido potásico (3,03 g, 54,0 mmol) en agua (40 mL) y etanol (20 mL) se calentó a reflujo durante 16 h. Tras enfriarse, la solución se repartió entre una solución ac. de ácido clorhídrico 1M y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó. La cromatografía (SiO_2 , gradiente heptano-acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título (2,76 g, 85%). Sólido blanco, MS (ISP) 238,9 ($\text{M}-\text{H}^-$).

Ejemplo S6-A: Obtención de 4-trimetilsilanil-benzaldehído

Se disolvió 1-bromo-4-(trimetilsilil)benceno (1,15 g, 5 mmol) en THF (30 ml) y se enfrió hasta -78°C. Se añadió gota a gota bajo argón una solución de n-butil litio 1,6 M en hexano (3,13 ml, 5 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de -70°C. La solución incolora clara se agitó a -78°C durante 15 min. y se añadió DMF (1,156 ml, 15 mmol) rápidamente. La temperatura de reacción aumentó hasta -68°C. La reacción se agitó durante 15 min. adicionales a -78°C, se paró con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N y se extrajo dos veces con éter de dietilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua y una vez con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el disolvente se evaporó para dejar el producto como un aceite incoloro (920 mg, 100%). El producto fue lo suficientemente puro para utilizarlo directamente en el siguiente paso. MS (ISP) 179,2 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H RMN (CDCl_3 , 300MHz): δ 10,02 (s, 1H) 7,84 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 0,31 (s, 9H).

Ejemplo S7-A: Obtención de 4-(1,1-dimetilpropil)-benzaldehído

El compuesto del título se sintetizó en analogía al ejemplo S1-A utilizando 1-bromo-4-(1,1-dimetilpropil)-benceno (sintetizado en analogía al procedimiento descrito en *J. Chem. Res. Miniprint.*, 1997, 12, 2701-2733) (250 mg, 1,10 mmol), *n*BuLi (825 μl , solución 1,6M en hexano, 1,32 mmol) y DMF (427 μl , 5,50 mmol). El residuo aislado se purificó mediante cromatografía flash en columna (1:9 éter:pentano) para proporcionar 4-(1,1-dimetilpropil)-benzaldehído (175 mg, al 90%) como un aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3 , 300MHz): 9,99 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,5Hz, 2H), 7,50 (d, J=8,5Hz, 2H), 1,69 (q, J=7,5Hz, 2H), 1,32 (s, 6H), 0,68 (t, J=7,5Hz, 3H).

Aminas primarias (Compuestos de fórmula V):

Ejemplo S1-B: Obtención de clorhidrato de 2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etilamina

Se disolvieron 5,45 g de (3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-acetonitrilo (26,3 mmol) en 45 ml de THF y se enfriaron a 0°C bajo nitrógeno. Se añadieron entonces gota a gota 138 ml de complejo borano-tetrahidrofurano 1M (138 mmol) durante 20 min., manteniendo la temperatura entre 0 y 2°C. Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó a TA durante otros 45 min., y se sometió a reflujo durante 17 h. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta 0°C y se trató entre 2 y 5°C con 33 ml de metanol durante un periodo de 45 min. Tras 1 hora a reflujo la mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en DCM y la amina se extrajo dos veces con HCl 1N acuoso. Las

fases acuosas combinadas se trataron entonces con NaOH concentrado para ajustar el pH a 12, y luego se extrajeron dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron entonces con agua, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron al vacío dando lugar a 4,44 g de aceite incoloro. Éste se disolvió en 100 ml de dietiléter, se trató con 9 ml de HCl 2,6N en dietiléter, se agitó a TA durante otros 30 min., se filtró y se secó bajo un vacío elevado, dando lugar a 4,6 g de sólido blanco (72%). MS (ISP) 207,1 (M+H)⁺.

Ejemplo S2-B: Obtención de clorhidrato de 2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etilamina

a) Preparación de (4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-acetonitrilo:

Se resuspendieron 3,94 g de 4-bromometil-1-cloro-2-trifluorometil-benceno (14,4 mmol) y 1,06 g de cianuro sódico (21,6 mmol) en 12 ml de DMSO bajo argón y en agitación, y se calentaron hasta 50°C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió entonces en agua/hielo y se extrajo cuatro veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando 3,188 g de (4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-acetonitrilo como un aceite rojo oscuro, que se utilizó directamente en el siguiente paso.

b) Preparación de clorhidrato de 2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etilamina:

El compuesto del título se sintetizó en analogía al clorhidrato de 2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil-amina (descrito en el ejemplo S1-B) a partir de 3,188 g de (4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-acetonitrilo bruto (14,5 mmol) y 76 ml de una solución 1M de complejo borano-THF en THF (76 mmol). El producto se obtuvo como un sólido blanco (1,52 g, 40%). MS (ISP) 224,1 (M+H)⁺.

Ejemplo S3-B: Obtención de 2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-etilamina (S3-B1)

a) Preparación de 1-cloro-2-fluoro-4-(2-nitro-vinil)-benceno:

Se disolvió 4-cloro-3-fluorobenzaldehído (13 g, 82 mmol) y acetato de amonio (14,6 g, 189 mmol) en ácido acético (150 ml), y se añadió nitrometano (12,6 ml, 234 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 1,5 h. Tras enfriarla hasta TA se añadió agua (120 ml). Precipitó un sólido. La reacción se extrajo tres veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución acuosa sat. de NaCl, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (acetato de etilo/ciclohexano, 1/4). El producto bruto se resuspendió en heptano, se filtró y se secó para proporcionar 1-cloro-2-fluoro-4-(2-nitro-vinil)-benceno (10,9 g, 66%) como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (CDCl₃, 300MHz): 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).

b) Preparación de 2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-etilamina:

Se resuspendió borohidruro de litio (2,16 g, 99 mmol) en THF (50 ml). Se añadió gota a gota trimetilclorosilano (21,6 g, 198 mmol). Se añadió gota a gota una solución de 1-cloro-2-fluoro-4-(2-nitro-vinil)-benceno (5,0 g, 24,8 mmol) en THF (20 ml). Se observó una fuerte evolución de gas y formación de espuma. La suspensión blanca se agitó a TA durante 3 días. Se añadió con cuidado MeOH (80 ml). Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (CH₂Cl₂/MeOH + NH₄OH ac. al 5%, 4:1) para proporcionar 2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-etilamina (3,1 g, 73%) como un sólido blanco. MS (ISP) 174,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (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, 1H), 7,53 (t, J=6,3 Hz, 1H), 7,93 (br, 2H).

Ejemplo	Nombre	*	MS (ISP)
S3-B2	clorhidrato de 2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etilamina	S1-B	174,0 (M+H) ⁺
S3-B3	clorhidrato de 2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etilamina	S1-B	174,1 (M+H) ⁺
S3-B4	clorhidrato de 2-(3-trifluoro-metoxi-fenil)-etilamina	S1-B	206,2 (M+H) ⁺
S3-B5	clorhidrato de 2-(3,5-dicloro-fenil)-etilamina	S3-B	190,2 (M+H) ⁺
S3-B6	clorhidrato de 2-(3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-etilamina	S1-B	222,2 (M+H) ⁺
S3-B7	clorhidrato de 2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etilamina	S1-B	208,2 (M+H) ⁺
S3-B8	clorhidrato de 2-(3-benciloxi-fenil)-etilamina	S3-B	228,4 (M+H) ⁺
S3-B9	clorhidrato de 3-(3-trifluoro-metil-fenil)-propilamina	S1-B	204,1 (M+H) ⁺
S3-B10	clorhidrato de 3-(3-cloro-fenil)-propilamina	S1-B	170,0 (M+H) ⁺
S3-B11	clorhidrato de 3-(4-cloro-fenil)-propilamina	S1-B	170,0 (M+H) ⁺
S3-B12	2-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-etilamina	S3-B	201,1 (M+H) ⁺

*: Preparado en analogía al ejemplo

Ejemplo S4-B: Obtención de 2-(3-bromo-4-clorofenil)-etilamina:

a) Preparación de (3-bromo-4-clorofenil)-acetonitrilo:

5 El compuesto del título se sintetizó en analogía al ejemplo S2-B utilizando 2-bromo-4-bromometil-1-clorobenceno (preparado en analogía al procedimiento descrito en J. Med. Chem.; 2003, 46(20), 4232–4235) (570 mg, 2,00 mmol) y cianuro sódico (147 mg, 3,00 mmol) para proporcionar el producto deseado como un aceite rojo oscuro que se hizo reaccionar sin posterior purificación.

10 b) Preparación de 2-(3-bromo-4-clorofenil)-etilamina:

El compuesto del título se sintetizó en analogía al ejemplo S1-B utilizando (3-bromo-4-clorofenil)-acetonitrilo bruto (475 mg, 2,06 mmol) y complejo borano-THF 1M (4,12 ml, 4,12 mmol). El producto se obtuvo como un aceite incoloro (300 mg, 62%). MS (ISP) 236,0 (M+H)⁺.

15 Ejemplo S5-B: Obtención de clorhidrato de 2-(4-cloro-3-etil-fenil)-etilamina

a) Preparación de 4-cloro-3-etil-benzaldehído:

20 A una solución de 4,319 g de 4-bromo-1-cloro-2-etil-benceno (20 mmol) en 50 ml de dietiléter, enfriada a 0°C, se le añadieron gota a gota 12,3 ml de n-BuLi 1,6M en hexano. Tras 30 min. en agitación a 0°C y 2 h a TA, se le añadió gota a gota una solución de 2,43 ml de DMF (31 mmol) en 10 ml de dietiléter (la temperatura aumentó de 20 a 28°C). Tras 1 h de agitación adicional a TA, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 2N, se diluyó con 150 ml de agua y se extrajo con dietiléter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre
25 sulfato magnésico, se separaron por filtración y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (heptano/ AcOEt, 95/ 5) para proporcionar 2,1 g de un aceite incoloro. MS (ISP) 168,1 (M+H)⁺.

b) Preparación de clorhidrato de 2-(4-cloro-3-etil-fenil)-etilamina:

30 El compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-3-etil-benzaldehído en analogía al ejemplo S3-B1 pasos a) y b). MS (ISP) 184,1 (M+H)⁺.

Ejemplo S6-B: Obtención de clorhidrato de 2-(4-benciloxi-3-terc-butil-fenil)-etilamina

35 a) 1-benciloxi-2-terc-butil-4-metil-benceno:

8 g de 2-terc-butil-4-metil-fenol (49 mmol) y 16,36 g de carbonato potásico (58 mmol) se agitaron en 120 ml de DMF hasta que se formó una suspensión. Se añadieron gota a gota 6,74 ml de cloruro de bencilo y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h a TA. Tras dos horas calentando a 60°C, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se eliminó por filtración, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua seguido de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se separó por filtración y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (heptano/AcOEt, 98/ 2) para proporcionar 8,647 g de un líquido incoloro. MS (ISP) 255,3 (M+H)⁺.

45 b) Preparación de 4-benciloxi-3-terc-butil-benzaldehído:

Una solución de 6,985 g de 1-benciloxi-2-terc-butil-4-metil-benceno (27 mmol) y 115 g de nitrato de amonio(IV) en 1000 ml de ácido acético (al 50% v/v) se agitó a 90°C durante una hora. Tras enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se extrajo con AcOEt/ heptano 1:9, se secó sobre sulfato magnésico, se separó por filtración y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (heptano/ AcOEt, de 95/5 a 90/10) para proporcionar 3,48 g de un sólido naranja. MS (ISP) 269,3 (M+H)⁺.

c) Preparación de clorhidrato de 2-(4-benciloxi-3-terc-butil-fenil)-etilamina:

55 El compuesto del título se preparó a partir de 4-benciloxi-3-terc-butil-benzaldehído en analogía al ejemplo S3-B1 pasos a) y b). MS (ISP) 284,2 (M+H)⁺.

Aminas secundarias (Compuestos de fórmula III):

60 Ejemplo S1-C: Preparación de (4-terc-butil-bencil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amina

Se disolvieron 0,38 ml de 4-terc-butilbenzaldehído (2,25 mmol) y 0,227 ml de 2-(3,4-dicloro-fenil)-etilamina (1,5 mmol) en 4,5 ml de metanol a TA, y tras agitar durante 30 min. a TA, se sometieron a reflujo durante 2 h. Tras enfriarla hasta TA, se añadieron 85 mg (2,25 mmol) de borohidruro sódico y tras agitar durante 5 min. a TA, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 h. Tras enfriarla hasta TA, la mezcla de reacción se trató con

4 gotas de HCl 1 N y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua/ EtOAc. Tras la separación de la fase orgánica, la fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato magnésico, se separaron por filtración y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (40 g gel de sílice; EtOAc /heptano 1:2) para proporcionar 515 mg de un aceite viscoso incoloro (97%). MS (ISP) 336,2 (M+H)⁺.

Ejemplo S2-C: Obtención de (4-*terc*-butil-bencil)-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina

Se resuspendieron 0,62 ml de 4-*terc*-butilbenzaldehído (3,69 mmol), 600 mg de clorhidrato de 2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etilamina (2,46 mmol) y 340 mg de carbonato potásico (2,46 mmol) en 7 ml de metanol a TA, y tras agitar durante 30 min. a TA, se sometieron a reflujo durante 2 h. Tras enfriar hasta TA, se añadieron 140 mg (3,69 mmol) de borohidruro sódico y tras agitar durante 5 min. a TA, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 h. Tras enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se trató con 0,5 ml de HCl 1 N y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua/ EtOAc. Tras la separación de la fase orgánica, la fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato magnésico, se separaron por filtración y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (40 g gel de sílice; EtOAc/ heptano, 1:4 y después 1:2) para proporcionar 784 mg de aceite amarillo claro (90%). MS (ISP) 354,3 (M+H)⁺.

Ejemplo S3-C: Obtención de (4-ciclopropilbencil)-[2-(3,4-diclorofenil)-etil]-amina

Una mezcla de 4-ciclopropil benzaldehído (219 mg, 1,50 mmol), 2-(3,4-diclorofenil)-etilamina (284 mg, 1,50 mmol) y tamices moleculares (500 mg, 4 Å) en éter de dietilo (5ml) se agitó a TA toda la noche. La mezcla se filtró a través de celite® y se concentró al vacío para proporcionar la correspondiente imina, que se disolvió en metanol. Se añadió borhidruro sódico (85 mg, 2,25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 4h. La mezcla de reacción se paró entonces con NaOH ac. 0,1 N, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar la (4-ciclopropilbencil)-[2-(3,4-diclorofenil)-etil]-amina deseada (317 mg, 75%) sin más purificación como un aceite incoloro. MS (ISP) 320,2 (M+H)⁺.

Ejemplo S4-C: Obtención de (4-*terc*-butil-bencil)-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-etil]-amina

a) Preparación de 2-cloro-4-trimetilsilaniletinil-piridina:

Una mezcla de 2,5 g de 4-bromo-2-cloropiridina (12,6 mmol), 2,2 ml de (trimetilsilil)-acetileno (15,1 mmol), 153 mg de yoduro de cobre (I) (0,79 mmol) y 287 mg de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,41 mmol) en trietilamina (15 ml) se agitó a TA durante 1 h. La trietilamina se eliminó entonces al vacío, se añadió agua y la mezcla se extrajo con dietiléter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron entonces con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (heptano/ EtOAc, de 100:0 a 98:2) para proporcionar 2-cloro-4-trimetilsilaniletinil-piridina (2,394 g, 91%) como un líquido amarillo claro. MS (ISP) 210,1 (M+H)⁺.

b) Preparación de 2-cloro-4-etinil-piridina:

A una solución de 2,389 g de 2-cloro-4-trimetilsilaniletinil-piridina (11,39 mmol) en THF (90 ml) se le añadieron 11,39 ml de una solución de TBAF 1M en THF a -78°C, y la mezcla de reacción se agitó durante 45 min. a 0°C. Después se añadió una solución saturada de NH₄Cl y el THF se eliminó bajo presión reducida. La mezcla acuosa se extrajo con dietiléter y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo restante se purificó mediante cromatografía en columna (pentano/ dietiléter, de 100:0 a 4:1) para proporcionar 2-cloro-4-etinil-piridina (1,427 g, 91%) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (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) Preparación de (4-*terc*-butil-bencil)-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-etil]-amina:

Una mezcla de 1,386 g de 2-cloro-4-etinil-piridina (10,07 mmol), 2,65 ml de 4-*terc*-butil-bencilamina (15,11 mmol), 0,58 ml de ácido acético (10,07 mmol) y 666 mg de cianoborhidruro sódico (pureza del 95%, 10,07 mmol) en etanol (12 ml) se calentaron a 105°C en un tubo sellado durante 2 días. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta TA, se diluyó con una solución de NaOH 3N y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. Tras la cromatografía en columna (heptano/ EtOAc, de 100:0 a 0:100) se aislaron 1,688 g (55%) del compuesto del título como un líquido marrón. MS (ISP) 303,2 (M+H)⁺.

Ejemplo S5-C: Obtención de (4-*terc*-butilbencil)-[2-(4-cloro-3-trifluorometilpirazol-1-il)-etil]-amina y (4-*terc*-butilbencil)-[2-(4-cloro-5-trifluorometilpirazol-1-il)-etil]-amina

a) Preparación de 4-cloro-3-trifluorometil-1*H*-pirazol:

A una solución de 3-trifluorometil-1*H*-pirazol (500 mg, 3,67 mmol) en ácido acético glacial (5 ml) se le añadió una solución al 10% de hipoclorito sódico en agua (2188 µl, 3,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche y luego se neutralizó con carbonato sódico sat., y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado (480 mg, 77%) como un sólido blanco que no necesitó más purificación. MS (ISP) 169,0 (M+H)⁺.

b) Preparación de 2-(4-*terc*-butilbencilamino)-etanol:

El compuesto del título se sintetizó en analogía al ejemplo S3-C, utilizando 4-*terc*-butilbenzaldehído (1000 mg, 6,17 mmol), etanolamina (371 µl, 6,17 mmol) y borhidruro sódico (350 mg, 9,25 mmol). El producto deseado (1190 mg, 93%) se aisló sin más purificación como un aceite incoloro. MS (ISP) 208,3 (M+H)⁺.

c) Preparación de 3-(4-*terc*-butilbencil)-[1,2,3]oxatiazolidina 2,2-dióxido:

A una solución de 2-(4-*terc*-butilbencilamino)-etanol (1190 mg, 5,74 mmol) y trietilamina (3200 µl, 22,96 mmol) en DCM (15 ml) a -15°C se le añadió una solución de cloruro de tionilo (544 µl, 7,46 mmol) en DCM (4 ml) durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 30 min., se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna para proporcionar el compuesto deseado (790 mg, 54%) como un sólido blanco. A una mezcla de 3-(4-*terc*-butilbencil)-[1,2,3]oxatiazolidina 2-óxido (790 mg, 3,12 mmol) en DCM (20 ml), acetonitrilo (8 ml) y agua (8 ml), a 0°C se le añadió NaIO₄ (867 mg, 4,05 mmol) seguido por RuO₂ (2 mg). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2h. Se añadió agua, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), y se concentraron al vacío. El residuo se purificó entonces mediante cromatografía flash en columna para proporcionar el producto deseado (640 mg, 76%) como un sólido blanquecino. MS (ISP) 287,0 (M+NH₄)⁺.

d) Preparación de (4-*terc*-butilbencil)-[2-(4-cloro-3-trifluorometilpirazol-1-il)-etil]-amina y (4-*terc*-butilbencil)-[2-(4-cloro-5-trifluorometilpirazol-1-il)-etil]-amina:

A una suspensión de NaH (67 mg, 1,67 mmol) en THF (10 ml) a 0°C se le añadió una solución de 4-cloro-3-trifluorometil-1*H*-pirazol (190 mg, 1,11 mmol) en THF (5 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min. y después se le añadió por porciones 3-(4-*terc*-butilbencil)-[1,2,3]oxatiazolidina-2,2-dióxido (300 mg, 1,11 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 3h más hasta que la mezcla de reacción se paró con 5 ml de H₂SO₄ al 20% (v/v). La mezcla de reacción se calentó hasta 60°C durante toda la noche, después se enfrió hasta TA y se vertió en agua. La fase acuosa se hizo básica con NaOH 1N y después se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar una mezcla 4:1 de los regioisómeros (4-*terc*-butilbencil)-[2-(4-cloro-3-trifluorometilpirazol-1-il)-etil]-amina (210 mg, 52%) MS (ISP) 360,1 (M+H)⁺ y (4-*terc*-butilbencil)-[2-(4-cloro-5-trifluorometilpirazol-1-il)-etil]-amina (50 mg, 13%) MS (ISP) 360,1 (M+H)⁺, respectivamente, que se separaron mediante cromatografía flash en columna.

Ejemplo S6-C: Obtención de (4-*terc*-butilbencil)-[2-(3-ciclopropilfenil)-etil]-amina

A una solución de *m*-bromofenilciclopropano (sintetizado como se describe en *J. Org. Chem.*, 1976, 41, 2262-2266) (100 mg, 0,51 mmol) en THF seco (3 ml) a -78°C, se le añadió *n*BuLi (317 µl, solución 1,6M en hexano, 0,51 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 10 min. y después se añadió gota a gota una solución de 3-(4-*terc*-butilbencil)-[1,2,3]oxatiazolidina-2,2-dióxido (109 mg, 0,41 mmol) en THF (1ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 0°C durante 3 horas y después se paró con 5 ml de H₂SO₄ al 20% (v/v). La mezcla de reacción se calentó hasta 60°C durante toda la noche y después se enfrió hasta TA y se vertió en agua. La fase acuosa se hizo básica con NaOH 1N y luego se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía flash en columna para proporcionar (4-*terc*-butilbencil)-[2-(3-ciclopropilfenil)-etil]-amina (72 mg, 58%) como un aceite incoloro. MS (ISP) 308,4 (M+H)⁺.

Ejemplo S7-C: Obtención de (4-*terc*-butilbencil)-[2-(3-cloro-5-ciclopropilfenil)-etil]-amina

a) Preparación de 1-bromo-3-cloro-5-ciclopropil-benceno:

A una solución de 1,3-dibromo-5-clorobenceno (500 mg, 1,85 mmol) en THF (1 ml) se le añadió bromuro de ciclopropilmagnesio (3698 µl, solución 0,5M en THF, 1,85 mmol) en un tubo sellado, y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 5 min. antes de añadir tetrakis(trifenil-fosfina)paladio (0) (107 mg, 0,09 mmol). La

solución resultante se calentó hasta 70°C durante toda la noche, se enfrió hasta TA, después se paró con una solución sat. de NH₄Cl y se extrajo con pentano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron a través de un pequeño filtro de gel de sílice para proporcionar el producto deseado (272 mg, 64%) que no necesitó más purificación. ¹HRMN (CDCl₃, 300MHz): 7,28 (aptt, J=2,0Hz, 1H), 7,08 (aptt, J=1,5Hz, 1H), 6,97 (aptt, J=1,5Hz, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,04-0,97 (m, 2H), 0,72-0,67 (m, 2H).

b) Preparación de (4-*terc*-butilbencil)-[2-(3-cloro-5-ciclopropilfenil)-etil]-amina:

El compuesto del título se sintetizó en analogía al ejemplo S6-C, utilizando 1-bromo-3-cloro-5-ciclopropil-benceno (96 mg, 0,71 mmol) y 3-(4-*terc*-butilbencil)-[1,2,3]oxatiazolidina-2,2-dióxido (36 mg, 0,89 mmol). El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna para proporcionar el producto deseado (155 mg, 39%) como un aceite incoloro. MS (ISP) 342,2 (M+H)⁺.

Ejemplo S8-C: Obtención de (4-*terc*-butilbencil)-[2-(3-ciclopropil-4-fluorofenil)-etil]-amina

a) Preparación de 3-ciclopropil-4-fluorofenilamina:

A una solución de 3-bromo-4-fluorofenilamina (sintetizado como se describe en *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 2280-2286) (415 mg, 2,18 mmol), ácido ciclopropilbórico (244 mg, 2,84 mmol), fosfato potásico (1,62 g, 7,64 mmol), triclorohexilfosfina (61 mg, 0,22 mmol) en tolueno (10 ml) y agua (0,5 ml) se añadió acetato de paladio (25 mg, 0,11 mmol), y la mezcla de reacción se calentó hasta 100°C toda la noche. La mezcla se enfrió entonces hasta TA y se diluyó con agua y se extrajo con éter. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía flash en columna para proporcionar 3-ciclopropil-4-fluorofenilamina (210 mg, 64%). MS (ISP) 152,2 (M+H)⁺.

b) Preparación de 2-ciclopropil-1-fluoro-4-yodobenceno:

A una solución de 3-ciclopropil-4-fluorofenilamina (210 mg, 1,39 mmol) en DME (1,5 ml) se le añadió yoduro de cesio (360 mg, 1,39 mmol), yoduro de cobre (82 mg, 0,43 mmol), yodo (176 mg, 0,70 mmol) y nitrito de isoamilo (1,11 ml, 8,34 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se repartió entre pentano y solución sat. de NH₄Cl. La fase orgánica se separó, se lavó con tiosulfato sódico al 5% y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía flash en columna (100% pentano) para proporcionar el 2-ciclopropil-1-fluoro-4-yodobenceno deseado (262 mg, 72%) como un aceite incoloro. ¹HRMN (CDCl₃, 300MHz): 7,40 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,03-0,96 (m, 2H), 0,74-0,68 (m, 2H).

c) Preparación de (4-*terc*-butilbencil)-[2-(3-ciclopropil-4-fluorofenil)-etil]-amina:

El compuesto del título se sintetizó en analogía al ejemplo S6-C utilizando 2-ciclopropil-1-fluoro-4-yodobenceno (100 mg, 0,38 mmol) y 3-(4-*terc*-butilbencil)-[1,2,3]oxatiazolidina-2,2-dióxido (103 mg, 0,38 mmol). El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna para proporcionar el producto deseado (35 mg, 28%) como un aceite incoloro. MS (ISP) 326,3 (M+H)⁺.

Ejemplo S9-C: Obtención de [2-(4-fluoro-fenil)-etil]-(4-pentafluoroetil-bencil)-amina (S9-C1)

a) Preparación de N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-4-pentafluoroetil-benzamida

Una solución de ácido 4-pentafluoroetil-benzoico (500 mg, 2,08 mmol), 2-(4-fluorofenil)etilamina (319 mg, 2,29 mmol), 4-metilmorfolina (632 mg, 6,24 mmol), y HBTU (1,19 g, 3,12 mmol) en DMF (38 mL) se agitó a TA durante 16 h y entonces la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La cromatografía (SiO₂, gradiente heptano-acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título (746 mg, 99%). Sólido blanco, MS (ISP) 362,2 (M+H)⁺.

b) Preparación de [2-(4-fluoro-fenil)-etil]-(4-pentafluoroetil-bencil)-amina

Se añadió una solución de complejo borano-tetrahidrofurano (1M en THF, 6,5 mL, 6,5 mmol) a 0°C a una solución de N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-4-pentafluoroetil-benzamida (740 mg, 2,04 mmol) en THF (8 mL), y la solución homogénea se calentó a reflujo durante 3 h. Tras enfriarla, el exceso de reactivo se eliminó mediante la adición cuidadosa de metanol a 0°C. El material volátil se eliminó mediante destilación y después el residuo se disolvió en una solución al 5% de ácido sulfúrico etanólico (5 mL). La solución se sometió a reflujo durante 90 min., después se repartió entre una solución ac. de hidróxido sódico 2M y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La cromatografía (SiO₂, DCM/ metanol/ NH₄OH, 95:5:0,1) proporcionó el compuesto del título (652 mg, 92%). Aceite incoloro, MS (ISP) 348,2 (M+H)⁺.

Ejemplo	Nombre	*	MS (ISP)
S9-C2	(4- <i>terc</i> -butil-bencil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina	S1-C	336,3 (M+H) ⁺
S9-C3	(4- <i>terc</i> -butil-bencil)-fenetil-amina	S1-C	268,3 (M+H) ⁺
S9-C4	(4- <i>terc</i> -butil-bencil)-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-amina	S2-C	352,3 (M+H) ⁺
S9-C5	(4- <i>terc</i> -butil-bencil)-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina	S2-C	370,2 (M+H) ⁺
S9-C6	(4-ciclobutilbencil)-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-amina	S2-C	350,3 (M+H) ⁺
S9-C7	butil-(4- <i>terc</i> -butil-bencil)-amina	S1-C	220,4 (M+H) ⁺
S9-C8	(4- <i>terc</i> -butil-bencil)-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etil]-amina	S2-C	320,3 (M+H) ⁺
S9-C9	[2-(4-cloro-fenil)-etil]-[4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluoro-metil-etil)-bencil]-amina	S1-C	414,3 (M+H) ⁺
S9-C10	(4-ciclobutil-bencil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina	S1-C	334,4 (M+H) ⁺
S9-C11	(4-ciclobutil-bencil)-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-amina	S1-C	284,4 (M+H) ⁺
S9-C12	[2-(4-cloro-fenil)-etil]-[4-ciclo-butil-bencil]-amina	S1-C	300,4 (M+H) ⁺
S9-C13	(4- <i>terc</i> -butil-bencil)-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-amina	S1-C	286,2 (M+H) ⁺
S9-C14	(4- <i>terc</i> -butil-bencil)-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-amina	S1-C	302,3 (M+H) ⁺
S9-C15	(4- <i>terc</i> -butil-bencil)-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-amina	S1-C	302,3 (M+H) ⁺
S9-C16	[4-(1-fluoro-ciclobutil)-bencil]-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina	S1-C	352,4 (M+H) ⁺
S9-C17	[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-[4-(1-fluoro-ciclobutil)-bencil]-amina	S1-C	352,3 (M+H) ⁺
S9-C18	(4- <i>terc</i> -butil-bencil)-[2-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-etil]-amina	S4-C	337,3 (M+H) ⁺
S9-C19	[2-(4-cloro-fenil)-etil]-[4-trifluorometoxi-bencil]-amina	S1-C	330,2 (M+H) ⁺
S9-C20	[2-(4-cloro-fenil)-etil]-[4-trifluorometil-bencil]-amina	S1-C	313,9 (M+H) ⁺
S9-C21	[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-[4-trimetil-silanil-bencil]-amina	S1-C	352,4 (M+H) ⁺
S9-C22	[2-(4-cloro-fenil)-etil]-[4-trimetilsilanil-bencil]-amina	S1-C	318,1 (M+H) ⁺
S9-C23	[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-[4-trimetilsilanil-bencil]-amina	S1-C	302,2 (M+H) ⁺
S9-C24	[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-[4-trimetil-silanil-bencil]-amina	S1-C	352,2 (M+H) ⁺
S9-C25	(4- <i>terc</i> -butil-bencil)-[2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-etil]-amina	S1-C	320,3 (M+H) ⁺
S9-C26	[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-[4-trimetilsilanil-bencil]-amina	S1-C	368,2 (M+H) ⁺
S9-C27	[2-(4-cloro-fenil)-etil]-[4-(1-fluoro-ciclobutil)-bencil]-amina	S3-C	318,1 (M+H) ⁺
S9-C28	[4-(1-fluoro-ciclobutil)-bencil]-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-amina	S3-C	302,3 (M+H) ⁺
S9-C29	[2-(3-cloro-fenil)-etil]-[4-(1-fluoro-ciclobutil)-bencil]-amina	S3-C	318,1 (M+H) ⁺
S9-C30	[2-(4-cloro-fenil)-etil]-[4-(1,1-dimetil-propil)-bencil]-amina	S1-C	316,1 (M+H) ⁺
S9-C31	[4-(1,1-dimetil-propil)-bencil]-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina	S3-C	350,3 (M+H) ⁺
S9-C32	(4- <i>terc</i> -butil-bencil)-(3-fenil-propil)-amina	S1-C	282,3 (M+H) ⁺
S9-C33	(4- <i>terc</i> -butil-bencil)-[2-(3-ciclo-propil-5-fluoro-fenil)-etil]-amina	S7-C	326,2 (M+H) ⁺
S9-C34	(4- <i>terc</i> -butil-bencil)-[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amina	S2-C	320,1 (M+H) ⁺
S9-C35	(4- <i>terc</i> -butil-bencil)-[2-(3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-amina	S2-C	370,0 (M+H) ⁺
S9-C36	(4- <i>terc</i> -butil-bencil)-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-amina	S2-C	354,3 (M+H) ⁺
S9-C37	[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-[4- <i>terc</i> -butil-bencil]-amina	S1-C	404,5 (M+H) ⁺
S9-C38	(4- <i>terc</i> -butil-bencil)-[2-(3,5-dicloro-fenil)-etil]-amina	S1-C	336,0 (M+H) ⁺
S9-C39	(4- <i>terc</i> -butil-bencil)-(2-p-tolil-etil)-amina	S1-C	282,2 (M+H) ⁺
S9-C40	(4- <i>terc</i> -butil-bencil)-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-amina	S1-C	336,2 (M+H) ⁺
S9-C41	[2-(3-bromo-fenil)-etil]-[4- <i>terc</i> -butil-bencil]-amina	S1-C	346,1 (M+H) ⁺
S9-C42	[2-(3-bromo-4-clorofenil)-etil]-[4- <i>terc</i> -butilbencil]-amina	S3-C	382,3 (M+H) ⁺
S9-C43	[2-(3-benciloxi-fenil)-etil]-[4- <i>terc</i> -butil-bencil]-amina	S2-C	374,3 (M+H) ⁺
S9-C44	(4- <i>terc</i> -butil-bencil)-[3-(3-trifluorometil-fenil)-propil]-amina	S2-C	350,4 (M+H) ⁺
S9-C45	(4- <i>terc</i> -butil-bencil)-[2-(4-cloro-3-etil-fenil)-etil]-amina	S1-C	330,4 (M+H) ⁺
S9-C46	(4- <i>terc</i> -butil-bencil)-[3-(3-cloro-fenil)-propil]-amina	S2-C	316,1 (M+H) ⁺
S9-C47	(4- <i>terc</i> -butil-bencil)-[3-(4-cloro-fenil)-propil]-amina	S2-C	316,1 (M+H) ⁺
S9-C48	[2-(4-benciloxi-3- <i>terc</i> -butil-fenil)-etil]-[4- <i>terc</i> -butil-bencil]-amina	S2-C	430,5 (M+H) ⁺
S9-C49	[2-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-etil]-[4- <i>terc</i> -butil-bencil]-amina	S1-C	366,1 (M+H) ⁺

*: Preparado en analogía al ejemplo

Ejemplo S10-C: Obtención de (4-*terc*-butil-bencil)-[2-(3-etil-fenil)-etil]-amina

- 5 a) Preparación de [2-(3-bromo-fenil)-etil]-[4-*terc*-butil-bencil]-carbamato de *terc*-butilo:

10 A una solución de [2-(3-bromo-fenil)-etil]-[4-*terc*-butil-bencil]-amina (3544 mg, 10,23 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (2507 mg, 11,3 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. a 0°C y después a TA durante toda la noche. Se añadió una solución de NH₄Cl y la mezcla se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución al 10% de KHCO₃ y salmuera y se secaron (Na₂SO₄). Tras la evaporación del disolvente se obtuvo el compuesto del título bruto (4722 mg) como un aceite

incoloro. MS (ISP) 446,4 (M+H)⁺.

b) Preparación de (4-*terc*-butil-bencil)-[2-(3-trimetilsilaniletinil-fenil)-etil]-carbamato de *terc*-butilo:

- 5 Una mezcla del [2-(3-bromo-fenil)-etil]-(4-*terc*-butil-bencil)-carbamato de *terc*-butilo bruto (515 mg, 1,154 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (32 mg, 0,0461 mmol), Cul (11 mg, 0,0577 mmol) y (trimetilsilil)acetileno (251 μ l, 1,73 mmol) en trietilamina (3,4 ml) se calentaron en un tubo sellado a 105°C durante toda la noche. La mezcla se enfrió entonces hasta TA, se diluyó con una solución sat. de NaHCO₃ y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases combinadas de acetato de etilo se lavaron entonces con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El residuo restante se purificó mediante cromatografía (heptano/ EtOAc, de 100:0 a 95:5) para obtener el compuesto del título como una goma amarilla (441 mg, 82%). MS (ISP) 464,4 (M+H)⁺.

c) Preparación de (4-*terc*-butil-bencil)-[2-(3-etinil-fenil)-etil]-carbamato de *terc*-butilo:

- 15 A una solución de (4-*terc*-butil-bencil)-[2-(3-trimetilsilaniletinil-fenil)-etil]-carbamato de *terc*-butilo (440 mg, 0,949 mmol) en THF (7,6 ml) se le añadió una solución 1 molar de TBAF en THF (949 μ l, 0,949 mmol) a -78°C. Tras 15 min. a -78°C la solución se dejó calentar hasta 0°C durante 30 min. Entonces se añadió salmuera y la mezcla se extrajo con éter. Las fases de éter combinadas se secaron (Na₂SO₄), se evaporaron y el residuo restante se purificó mediante una cromatografía (pentano/ éter, de 100:0 a 90:10) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (314 mg, 84%). MS (ISP) 392,3 (M+H)⁺.

d) Preparación de (4-*terc*-butil-bencil)-[2-(3-etil-fenil)-etil]-carbamato de *terc*-butilo:

- 25 Una solución de (4-*terc*-butil-bencil)-[2-(3-etinil-fenil)-etil]-carbamato de *terc*-butilo (149 mg, 0,381 mmol) en metanol (12 ml) se agitó a TA, bajo una atmósfera de hidrógeno, en presencia de una cantidad catalítica de paladio sobre carbón (5%) durante 2 días. Entonces la mezcla de reacción se filtró y se evaporó, y el residuo restante se purificó mediante cromatografía (heptano/ EtOAc, de 100:0 a 95:5) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (73 mg, 48%). MS (ISP) 396,4 (M+H)⁺.

- 30 e) Preparación de (4-*terc*-butil-bencil)-[2-(3-etil-fenil)-etil]-amina:

- A una solución de (4-*terc*-butil-bencil)-[2-(3-etil-fenil)-etil]-carbamato de *terc*-butilo (66 mg, 0,166 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (128 μ l, 1,668 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó durante toda la noche. La mezcla se basificó entonces con NaOH 1 N y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron para obtener el compuesto del título como una goma incolora (45 mg, 92%). MS (ISP) 296,5 (M+H)⁺.

Ejemplo S11-C: Preparación de (4-*terc*-butilbencil)-[2-(4-cloro-3-ciclopropilfenil)-etil]-amina y (4-*terc*-butil-bencil)-[2-(3,4-diciclopropilfenil)-etil]-amina

- 40 Los compuestos del título se sintetizaron en analogía a la 3-ciclopropil-4-fluorofenilamina (paso a, ejemplo S8-C) utilizando [2-(3-bromo-4-clorofenil)-etil]-(4-*terc*-butilbencil)-amina (128 mg, 0,34 mmol) y ácido ciclopropilbórico (72 mg, 0,84 mmol). El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna para proporcionar una mezcla inseparable 1:4 de los productos (4-*terc*-butilbencil)-[2-(4-cloro-3-ciclopropilfenil)-etil]-amina (13 mg, 11%), MS (ISP) 342,2 (M+H)⁺ y (4-*terc*-butilbencil)-[2-(3,4-diciclopropilfenil)-etil]-amina (55 mg, 47%), MS (ISP) 348,4 (M+H)⁺ que se hizo reaccionar sin más purificación.

Ejemplo S12-C: Preparación de (4-*terc*-butilbencil)-[2-(4-cloro-3-isopropilfenil)-etil]-amina

- 50 a) Preparación de 2-(5-bromo-2-clorofenil)-propan-2-ol:
A una solución de 5-bromo-2-clorobenzoato de metilo (1 g, 4 mmol, 1 eq) en THF (20 ml) a -78°C se le añadió una solución de bromuro de metilmagnesio 3M (4 ml, 12 mmol, 3 eq) en THF gota a gota. La mezcla de reacción se calentó entonces hasta TA y se agitó durante toda la noche. La mezcla se vertió en una solución sat. de cloruro de amonio y se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía flash en columna (0 a 20% de éter en pentano) para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro (980 mg, 98%).

b) Preparación de 4-bromo-1-cloro-2-isopropenilbenceno:

- 60 A una solución de 2-(5-bromo-2-clorofenil)-propan-2-ol (500 mg, 2 mmol, 1 eq) en tolueno (5 ml) se le añadió una cantidad catalítica de ácido *p*-toluenosulfónico (38 mg, 0,2 mmol, 0,1 eq) y la solución se sometió a reflujo bajo un separador de H₂O Dean-Stark durante toda la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta TA y se diluyó con éter. La mezcla se lavó con solución sat. de NaHCO₃ y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado (357 mg, 77%) como un aceite incoloro que no necesitó más purificación.

c) Preparación de 4-bromo-1-cloro-2-isopropilbenceno:

Una mezcla de 4-bromo-1-cloro-2-isopropenilbenceno (357 mg, 1,54 mmol, 1 eq) y PtO_2 (35 mg, 0,15 mmol, 0,1 eq) en 4 ml de tolueno se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a TA durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró entonces a través de celite® y el filtrado se evaporó hasta la sequedad para proporcionar el producto deseado (260 mg, 72%), $^1\text{HMRN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 7,39 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7,26-7,16 (m, 2H), 3,35 (sept, $J=7$ Hz, 1H), 1,23 (d, $J=7$ Hz, 6H).

d) Preparación de (4-*terc*-butilbencil)-[2-(4-cloro-3-isopropilfenil)-etil]-amina:

El compuesto del título se sintetizó en analogía al ejemplo S6-C, utilizando 4-bromo-1-cloro-2-isopropilbenceno (120 mg, 0,51 mmol), y 3-(4-*terc*-butilbencil)-[1,2,3]oxatiazolidina-2,2-dióxido (138 mg, 0,51 mmol). El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna para proporcionar el producto deseado (74 mg, 42%) como un aceite amarillo claro. MS (ISP) 344,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ácidos (Compuestos de fórmula II):

Ejemplo S1-D: Obtención de ácido 2-cloro-6-trifluorometil-isonicotínico

a) Preparación de 6-cloro-3-yodo-2-trifluorometil-piridina:

A una solución agitada de 7,1 ml de *n*-BuLi (1,6M en hexano, 11,3 mmol) en 7 ml de THF bajo argón a -73°C, se le añadieron 1,6 ml de diisopropilamina (11,3 mmol) en 3 ml de THF durante 8 min. Tras 10 min. de agitación a la misma temperatura, se añadió una solución de 1 g de 2-cloro-6-(trifluorometil)-piridina (5,51 mmol) en 5 ml de THF durante 15 min. (temperatura entre -76 y -75°C). La solución marrón oscura se agitó a -75°C durante 1 h 15 min. Finalmente se añadió una solución de 1,4 g de yodo (5,51 mmol) en 10 ml de THF a -75°C durante 25 min. Tras 45 min. más de agitación a la misma temperatura, se añadieron 12 ml de HCl 2M acuoso durante 2 min. (la temperatura aumentó de -78 a -50°C). El dispositivo de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se diluyó con dietiléter. Tras la separación de la fase orgánica, la fase acuosa se reextrajo con dietiléter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con 10 ml de tiosulfato sódico 1M, NaHCO_3 saturado y salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se separaron por filtración y se concentraron al vacío para proporcionar 1,54 g (69%) de 6-cloro-3-yodo-2-trifluorometil-piridina como un residuo semisólido marrón. MS: 307,0

b) Preparación de 2-cloro-4-yodo-6-trifluorometil-piridina:

A una solución agitada de 3,05 ml de *n*-BuLi (1,6 M en hexano, 4,88 mmol) bajo argón a -75°C se añadieron 0,69 ml de diisopropilamina (4,88 mmol) en 2,5 ml de THF durante 5 min. (temperatura entre -72 y -75°C). Tras 10 min. a -75°C, se añadió gota a gota una solución de 1,5 g de 6-cloro-3-yodo-2-trifluorometil-piridina (4,88 mmol) en 3,5 ml de THF durante 20 min. a la misma temperatura. Tras 1,5 horas de agitación a -75°C, se añadieron 6 ml de HCl 2M acuoso (se dejó que la temperatura alcanzara la TA). La mezcla se diluyó entonces con agua, se extrajo con dietiléter y las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con solución saturada de NaHCO_3 y salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se separaron por filtración y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: heptano/ AcOEt , 95:5) dando lugar a 1,145 g (69 %) de 2-cloro-4-yodo-6-trifluorometil-piridina como un polvo blanco. MS: 307,0

c) Preparación de ácido 2-cloro-6-trifluorometil-isonicotínico:

A una solución agitada de 1,1 g de 2-cloro-4-yodo-6-trifluorometil-piridina (3,58 mmol) en 15 ml THF bajo argón a -75°C, se añadieron 2,2 ml de *n*-BuLi (1,6 M en hexano) durante 15 min. (temperatura mantenida entre -72°C y -75°C). Tras 5 min. adicionales de agitación a -75°C, la mezcla de reacción se concentró entonces al vacío, el residuo recién triturado y se agitó hasta alcanzar la TA. La mezcla de reacción se concentró entonces al vacío, el residuo restante se trató con HCl acuoso 2M y la mezcla resultante se extrajo con dietiléter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, y después se extrajeron con solución saturada de NaHCO_3 . La fase acuosa se acidificó entonces con HCl concentrado, se extrajo dos veces con dietiléter y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo restante se recristalizó a partir de 12 ml de *n*-hexano caliente, dando lugar a 0,459 g (56%) de ácido 2-cloro-6-trifluorometil-isonicotínico como un sólido blanquecino. MS: 224,0 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

Ejemplo S2-D: Preparación de ácido 3-cloro-4-fluoro-5-trifluorometil-benzoico

A una solución agitada de 2,03 ml de *sec*-BuLi (1,3 M en ciclohexano, 2,64 mmol) y 0,4 ml de TMEDA a -90°C bajo argón se le añadió una solución de 0,25 g de ácido 4-fluoro-3-trifluorometil-benzoico (1,2 mmol) en 8 ml de THF durante 20 min. (la temperatura se mantuvo entre -92°C y -88°C). Tras 30 min. de agitación a la misma temperatura, la suspensión inicial de color naranja claro se volvió marrón. Una solución de 1,14 g de hexacloroetano (4,82 mmol) en 10 ml de THF se añadió entonces durante 2 min. (la temperatura aumentó hasta -62°C). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta TA (1 hora) y se trató cuidadosamente con 2 ml de agua. La mezcla de reacción se concentró entonces al vacío, se diluyó con agua y se extrajo con dietiléter. La fase acuosa se

acidificó con HCl concentrado y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases combinadas de acetato de etilo se lavaron posteriormente con agua (3x) y salmuera (1x), se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 0,28 g de un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente heptano/ AcOEt, de 90:10 a 75:25), para proporcionar 22 mg de ácido 3-cloro-4-fluoro-5-trifluorometilbenzoico como un sólido amarillo claro. MS: 241,1 (M-H)⁻.

Ejemplo S3-D: Obtención de ácido 3-cloro-5-ciclo-propilbenzoico:

A una solución de 1-bromo-3-cloro-5-ciclopropilbenceno (300 mg, 1,30 mmol) a -78°C en THF (5 ml) se le añadió *n*BuLi (890 µl, solución 1,6M en hexano, 1,43 mmol) gota a gota. La solución resultante se agitó a -78°C durante 10 min., tras los que se añadió dióxido de carbono sólido y la mezcla de reacción se calentó hasta TA durante 3 horas. La mezcla de reacción se paró con agua y después se extrajo con éter. La fase acuosa se acidificó con HCl 1N y después se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto ácido 3-cloro-5-ciclopropilbenzoico deseado (178 mg, 70%) que no necesitó más purificación. MS (ISP) 195,1 (M-H)⁻.

Ejemplo S4-D: Obtención de ácido 6-cloro-4-trifluorometil-piridina-2-carboxílico:

A una solución de 300 mg de 2-cloro-6-metil-4-(trifluorometil)-piridina (1,49 mmol) en piridina (5 ml) se le añadió una solución de 1,61 g de permanganato de tetrabutilamonio (4,46 mmol) en piridina (4,5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua y hielo, y entonces se añadió una solución de NaHSO₃ (40% en agua) hasta que el color se volvió amarillo claro. La mezcla se acidificó entonces mediante la adición de HCl 2N y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron entonces con HCl 1N y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo restante se purificó mediante cromatografía (DCM/ MeOH, de 100:0 a 90:10) para proporcionar 224 mg (67%) de un líquido gris. MS (ISP) 224,3 (M-H)⁻.

Ejemplo S5-D: Obtención de ácido 6-metil-2-trifluorometil-pirimidina-4-carboxílico

a) Preparación de 6-metil-2-trifluorometil-pirimidina-4-carboxilato de etilo:

Se disolvieron 2,241 g (20 mmol) de 2,2,2-trifluoro-acetamida en 80 ml de etanol y se trataron con 3,163 g (20 mmol) de 2,4-dioxo-pentanoato de etilo. La solución resultante se enfrió hasta 0-5 °C y se trató con 120 ml de etanol saturado con HCl. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 3 horas más. La mezcla se añadió entonces gota a gota bajo enfriamiento a 800 ml de solución saturada de NaHCO₃. La mezcla resultante se extrajo dos veces con 300 ml de DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 3,1 g de un aceite amarillo. Este residuo se purificó entonces mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: heptano/ acetato de etilo, de 100:0 a 30:70) dando lugar a un aceite incoloro que cristalizó de forma espontánea, proporcionando 1,3 g de 6-metil-2-trifluorometil-pirimidina-4-carboxilato de etilo.

b) Preparación de ácido 6-metil-2-trifluorometil-pirimidina-4-carboxílico:

Se disolvieron 1,3 g (5,551 mmol) de 6-metil-2-trifluorometil-pirimidina-4-carboxilato de etilo en 30 ml de dioxano y se trataron con 11,1 ml (11,1 mmol) de NaOH 1 N y se agitaron durante 2 horas a TA. La mezcla de reacción se trató entonces con 11,1 ml (11,1 mmol) de HCl 1 N y se concentraron al vacío. El residuo sólido resultante se resuspendió entonces en DCM-metanol, se separó por filtración, se lavó con DCM-metanol adicional y las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío, para proporcionar 1,1 g (96%) de ácido 6-metil-2-trifluorometil-pirimidina-4-carboxílico. MS: 205,1 (M-H)⁻.

Compuestos de fórmula I:

Ejemplo 1: Obtención de N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida (B1)

A una solución de 50 mg de ácido 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzoico (0,206 mmol) y 68 mg (0,225 mmol) de (4-terc-butilbencil)-[2-(4-clorofenil)-etil]-amina en 3 ml de DMF, se le añadieron 117 mg de HBTU (0,31 mmol) y 0,063 ml (0,62 mmol) de 4-metilmorfolina. Tras agitar la mezcla de reacción toda la noche a TA se vertió en una mezcla de 15 ml de salmuera y 15 ml de agua, y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; heptano/ EtOAc, 95:5) para proporcionar 76 mg (70%) de un material amorfo amarillo claro. MS (ISP) 526,0 (M+H)⁺.

En analogía al ejemplo 1:

Ejemplo	Nombre	MS
B2	N-(4-terc-butil-bencil)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-fluoro-nicotinamida	459,3 [ISP (M+H) ⁺]
B3	N-(4-terc-butil-bencil)-4-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-nicotinamida	475,2 [ISP (M+H) ⁺]
B4	N-(4-terc-butil-bencil)-2,5-dicloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-nicotinamida	509 [ISP (M+H) ⁺]
B5	5-bromo-N-(4-terc-butil-bencil)-2-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-nicotinamida	553 [ISP (M+H) ⁺]
B6	N-(4-terc-butil-bencil)-2-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-5-fluoro-nicotinamida	493,3 [ISP (M+H) ⁺]
B7	N-(4-terc-butil-bencil)-2-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-isonicotinamida	543,1 [ISP (M+H) ⁺]
B8	N-(4-terc-butoxi-bencil)-3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	576,1 [ISP (M+H) ⁺]
B9	N-(4-terc-butil-bencil)-2,6-dicloro-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-isonicotinamida	509,3 [ISP (M+H) ⁺]
B10	N-(4-terc-butil-bencil)-2,6-dicloro-N-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-isonicotinamida	527 [ISP (M+H) ⁺]
B11	N-(4-terc-butil-bencil)-2,6-dicloro-N-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-isonicotinamida	527 [ISP (M+H) ⁺]
B12	N-(4-terc-butil-bencil)-2-cloro-N-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-6-trifluorometil-isonicotinamida	561,3 [ISP (M+H) ⁺]
B13	N-(4-terc-butil-bencil)-2,6-dicloro-N-[2-(3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-isonicotinamida	543,1 [ISP (M+H) ⁺]
B14	N-(4-terc-butil-bencil)-2-cloro-N-[2-(3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-6-trifluorometil-isonicotinamida	577,2 [ISP (M+H) ⁺]
B15	N-(4-terc-butil-bencil)-2-cloro-6-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-isonicotinamida	543,1 [ISP (M+H) ⁺]
B16	N-(4-terc-butil-bencil)-2-cloro-N-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-6-trifluorometil-isonicotinamida	561,3 [ISP (M+H) ⁺]
B17	N-(4-terc-butil-bencil)-2,6-dicloro-N-[2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-etil]-isonicotinamida	493,1 [ISP (M+H) ⁺]
B18	N-(4-terc-butil-bencil)-2-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-6-trifluorometil-isonicotinamida	543,2 [ISP (M+H) ⁺]
B19	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	509,4 [ISP (M+H) ⁺]
B20	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	527,1 [ISP (M+H) ⁺]
B21	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	566,2 [ISP (M+H) ⁺]
B22	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	584,1 [ISP (M+H) ⁺]
B23	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-5-trifluorometil-N-[2-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-etil]-benzamida	543,1 [ISP (M+H) ⁺]
B24	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-N-[2-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-etil]-benzamida	561 [ISP (M+H) ⁺]
B25	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-N-fenil-5-trifluorometil-benzamida	492 [ISP (M+H) ⁺]
B26	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	559,8 [ISP (M+H) ⁺]
B27	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-N-(2-p-tolil-etil)-5-trifluoro-metil-benzamida	506 [ISP (M+H) ⁺]
B28	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	510,3 [ISP (M+H) ⁺]
B29	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	526,1 [ISP (M+H) ⁺]
B30	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	560,3 [ISP (M+H) ⁺]
B31	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-fluoro-benzamida	492,2 [ISP (M+H) ⁺]
B32	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-	491,3 [ISP

	benzamida	(M+H) ⁺
B33	N-(4-terc-butil-bencil)-3,5-bis-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	576,1 [ISP (M+H) ⁺]
B34	N-(4-terc-butil-bencil)-2,6-difluoro-3-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	544,3 [ISP (M+H) ⁺]
B35	N-(4-terc-butil-bencil)-2,4,6-trifluoro-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	494,5 [ISP (M+H) ⁺]
B36	N-(4-terc-butil-bencil)-2-fluoro-5-yodo-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	584,2 [ISP (M+H) ⁺]
B37	N-(4-terc-butil-bencil)-5-cloro-2,3,4-trifluoro-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	528,3 [ISP (M+H) ⁺]
B38	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-5-hidroxi-N-[2-(3-trifluoro-metil-fenil)-etil]-benzamida	508,5 [ISP (M+H) ⁺]
B39	N-(4-terc-butil-bencil)-5-cloro-2-fluoro-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	492,1 [ISP (M+H) ⁺]
B40	N-(4-terc-butil-bencil)-3,5-dicloro-2-hidroxi-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	523,2 [ISP (M+H) ⁺]
B41	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	576,1 [ISP (M+H) ⁺]
B42	N-(4-terc-butil-bencil)-2,5-dicloro-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	508,3 [ISP (M+H) ⁺]
B43	N-(4-terc-butil-bencil)-5-cloro-2-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	542,2 [ISP (M+H) ⁺]
B44	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-5-fluoro-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	492,1 [ISP (M+H) ⁺]
B45	N-(4-terc-butil-bencil)-3,5-dicloro-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	508,3 [ISP (M+H) ⁺]
B46	N-(4-terc-butil-bencil)-3-fluoro-5-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	526,3 [ISP (M+H) ⁺]
B47	N-(4-terc-butil-bencil)-2,3-dicloro-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	508,3 [ISP (M+H) ⁺]
B48	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-5-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	542,2 [ISP (M+H) ⁺]
B49	N-(4-terc-butil-bencil)-3,5-dicloro-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-benzamida	524,1 [ISP (M+H) ⁺]
B50	N-(4-terc-butil-bencil)-3,5-dicloro-N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-benzamida	458,2 [ISP (M+H) ⁺]
B51	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	558,2 [ISP (M+H) ⁺]
B52	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	492,1 [ISP (M+H) ⁺]
B53	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	508,3 [ISP (M+H) ⁺]
B54	N-(4-terc-butil-bencil)-3-fluoro-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	542,2 [ISP (M+H) ⁺]
B55	N-(4-terc-butil-bencil)-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-3-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	492,1 [ISP (M+H) ⁺]
B56	N-(4-terc-butil-bencil)-3,5-dimetil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	468,5 [ISP (M+H) ⁺]
B57	N-(4-terc-butil-bencil)-2-fluoro-5-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	526,3 [ISP (M+H) ⁺]
B58	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-4-fluoro-5-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	560,3 [ISP (M+H) ⁺]
B59	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	560,3 [ISP (M+H) ⁺]
B60	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	560,3 [ISP (M+H) ⁺]
B61	N-(4-terc-butil-bencil)-4-cloro-3-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	542,1 [ISP (M+H) ⁺]
B62	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-5-trifluoro-metil-benzamida	542,2 [ISP (M+H) ⁺]
B63	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-N-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	578,3 [ISP (M+H) ⁺]
B64	N-(4-terc-butil-bencil)-3-fluoro-N-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-	544,3 [ISP

	5-trifluorometil-benzamida	(M+H) ⁺
B65	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-N-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	578,2 [ISP (M+H) ⁺]
B66	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-(3-fenil-propil)-5-trifluorometil-benzamida	488,1 [ISP (M+H) ⁺]
B67	N-(4-terc-butil-bencil)-3,5-dicloro-4-fluoro-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	526,2 [ISP (M+H) ⁺]
B68	N-(4-terc-butil-bencil)-3,5-dicloro-N-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	526 [ISP (M+H) ⁺]
B69	N-(4-terc-butil-bencil)-3,5-dicloro-N-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	526 [ISP (M+H) ⁺]
B70	N-(4-terc-butil-bencil)-3,5-dicloro-4-fluoro-N-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	544,1 [ISP (M+H) ⁺]
B71	N-(4-terc-butil-bencil)-3,5-dicloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-benzamida	508,2 [ISP (M+H) ⁺]
B72	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3-ciclopropil-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	514,2 [ISP (M+H) ⁺]
B73	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3-cloro-5-ciclopropil-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	548,1 [ISP (M+H) ⁺]
B74	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3-cloro-5-ciclopropil-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	566,2 [ISP (M+H) ⁺]
B75	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3-ciclopropil-5-fluoro-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	550,2 [ISP (M+H) ⁺]
B76	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-5-ciclopropil-N-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	532,1 [ISP (M+H) ⁺]
B77	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-5-ciclopropil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	514,2 [ISP (M+H) ⁺]
B78	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	594,2 [ISP (M+H) ⁺]
B79	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	576,3 [ISP (M+H) ⁺]
B80	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	526 [ISP (M+H) ⁺]
B81	3-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-fluoro-N-[4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometil-etil)-bencil]-5-trifluoro-metil-benzamida	638,1 [ISP (M+H) ⁺]
B82	3-cloro-2-fluoro-N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-N-(4-pentafluoroetil-bencil)-5-trifluorometil-benzamida	572,1 [ISP (M+H) ⁺]
B83	N-(4-terc-butil-bencil)-2-cloro-5-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	542,3 [ISP (M+H) ⁺]
B84	N-(4-terc-butil-bencil)-3,5-difluoro-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	476 [ISP (M+H) ⁺]
B85	N-(4-terc-butil-bencil)-3,5-dicloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-benzamida	474 [ISP (M+H) ⁺]
B86	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-N-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	560,3 [ISP (M+H) ⁺]
B87	N-(4-terc-butil-bencil)-3-fluoro-N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-5-trifluoro-metil-benzamida	476 [ISP (M+H) ⁺]
B88	3-cloro-N-(4-ciclobutil-bencil)-2-fluoro-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	574,3 [ISP (M+H) ⁺]
B89	3-cloro-N-(4-ciclobutil-bencil)-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	556,2 [ISP (M+H) ⁺]
B90	N-(4-ciclobutil-bencil)-3-fluoro-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	540,3 [ISP (M+H) ⁺]
B91	3,5-dicloro-N-(4-ciclobutil-bencil)-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-benzamida	552,3 [ISP (M+H) ⁺]
B92	3-cloro-N-(4-ciclobutil-bencil)-2-fluoro-5-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	558 [ISP (M+H) ⁺]
B93	3-cloro-N-(4-ciclobutil-bencil)-5-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	540,2 [ISP (M+H) ⁺]
B94	N-(4-ciclobutil-bencil)-3-fluoro-5-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	524,2 [ISP (M+H) ⁺]
B95	3,5-dicloro-N-(4-ciclobutil-bencil)-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	506,1 [ISP (M+H) ⁺]
B96	3-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-N-(4-ciclobutil-bencil)-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	524,2 [ISP (M+H) ⁺]

B97	3-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-N-(4-ciclobutil-bencil)-5-trifluorometil-benzamida	506,2 [ISP (M+H) ⁺]
B98	N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-N-(4-ciclo-butil-bencil)-3-fluoro-5-trifluoro-metil-benzamida	490,3 [ISP (M+H) ⁺]
B99	3,5-dicloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-N-(4-ciclobutil-bencil)-benzamida	472 [ISP (M+H) ⁺]
B100	3-cloro-N-(4-ciclobutil-bencil)-2-fluoro-N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	508,4 [ISP (M+H) ⁺]
B101	3-cloro-N-(4-ciclobutil-bencil)-N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-5-trifluoro-metil-benzamida	490,3 [ISP (M+H) ⁺]
B102	N-(4-ciclobutil-bencil)-3-fluoro-N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-5-trifluoro-metil-benzamida	474,1 [ISP (M+H) ⁺]
B103	3,5-dicloro-N-(4-ciclobutil-bencil)-N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-benzamida	456,2 [ISP (M+H) ⁺]
B104	3,5-dicloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-N-[4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluoro-metil-etil)-bencil]-benzamida	586,1 [ISP (M+H) ⁺]
B105	3-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-N-[4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluoro-metil-etil)-bencil]-5-trifluorometil-benzamida	620,2 [ISP (M+H) ⁺]
B106	3-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-N-[4-(1,1-dimetil-propil)-bencil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	540,3 [ISP (M+H) ⁺]
B107	3-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-N-[4-(1,1-dimetil-propil)-bencil]-5-trifluorometil-benzamida	522,2 [ISP (M+H) ⁺]
B108	3,5-dicloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-N-[4-(1,1-dimetil-propil)-bencil]-benzamida	488,1 [ISP (M+H) ⁺]
B109	3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida	576,4 [ISP (M+H) ⁺]
B110	3-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-N-(4-trimetil-silanil-bencil)-benzamida	542,2 [ISP (M+H) ⁺]
B111	3-cloro-2-fluoro-N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-N-(4-trimetil-silanil-bencil)-benzamida	526,2 [ISP (M+H) ⁺]
B112	3-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida	576,3 [ISP (M+H) ⁺]
B113	3-cloro-2-fluoro-N-[2-(3-trifluoro-metoxi-fenil)-etil]-5-trifluorometil-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida	592,3 [ISP (M+H) ⁺]
B114	3-cloro-2-fluoro-N-[2-(3-trifluoro-metil-fenil)-etil]-N-(4-trimetil-silanil-bencil)-benzamida	508,4 [ISP (M+H) ⁺]
B115	3-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-fluoro-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida	474,2 [ISP (M+H) ⁺]
B116	3-cloro-2-fluoro-N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida	458,4 [ISP (M+H) ⁺]
B117	3-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-fluoro-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida	508,3 [ISP (M+H) ⁺]
B118	5-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-fluoro-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida	474,2 [ISP (M+H) ⁺]
B119	3,5-dicloro-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida	524,4 [ISP (M+H) ⁺]
B120	3,5-dicloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida	490,2 [ISP (M+H) ⁺]
B121	3,5-dicloro-N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida	474,2 [ISP (M+H) ⁺]
B122	3,5-dicloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida	526,2 [ISP (M+H) ⁺]
B123	3-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida	524,4 [ISP (M+H) ⁺]
B124	3-cloro-N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida	508,4 [ISP (M+H) ⁺]
B125	3-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida	558,1 [ISP (M+H) ⁺]
B126	3-cloro-N-[4-(1,1-dimetil-propil)-bencil]-5-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	556,2 [ISP (M+H) ⁺]
B127	3-cloro-5-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida	558 [ISP (M+H) ⁺]
B128	3-cloro-N-(4-ciclopropil-bencil)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-5-trifluoro-metil-benzamida	526,1 [ISP (M+H) ⁺]
B129	3-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-N-(4-trifluorometil-	520 [ISP (M+H) ⁺]

	bencil)-benzamida	
B130	3-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-N-(4-trifluorometoxi-bencil)-5-trifluorometil-benzamida	536 [ISP (M+H) ⁺]
B131	3-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-N-[4-(1-fluoro-ciclobutil)-bencil]-5-trifluorometil-benzamida	524,1 [ISP (M+H) ⁺]
B132	3-cloro-N-[4-(1-fluoro-ciclobutil)-bencil]-N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	508,1 [ISP (M+H) ⁺]
B133	3-cloro-N-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-N-[4-(1-fluoro-ciclobutil)-bencil]-5-trifluorometil-benzamida	524,1 [ISP (M+H) ⁺]
B134	3-cloro-N-[4-(1-fluoro-ciclobutil)-bencil]-5-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	558 [ISP (M+H) ⁺]
B135	3-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-fluoro-N-[4-(1-fluoro-ciclobutil)-bencil]-5-trifluorometil-benzamida	542,2 [ISP (M+H) ⁺]
B136	3-cloro-2-fluoro-N-[4-(1-fluoro-ciclobutil)-bencil]-N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	526,2 [ISP (M+H) ⁺]
B137	3-cloro-N-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-2-fluoro-N-[4-(1-fluoro-ciclobutil)-bencil]-5-trifluorometil-benzamida	542,2 [ISP (M+H) ⁺]
B138	3-cloro-2-fluoro-N-[4-(1-fluoro-ciclo-butil)-bencil]-5-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	576,3 [ISP (M+H) ⁺]
B139	N-(4-terc-butil-bencil)-2-cloro-N-[2-(3,5-dicloro-fenil)-etil]-6-trifluorometil-isonicotinamida	542 [EI (M) ⁺]
B140	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3,5-dicloro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	541 [EI (M) ⁺]
B141	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3,5-dicloro-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	560,2 [ISP (M+H) ⁺]
B142	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	593,1 [EI (M) ⁺]
B143	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	575,1 [EI (M) ⁺]
B144	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	544,1 [ISP (M+H) ⁺]
B145	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	526,2 [ISP (M+H) ⁺]
B146	N-(4-terc-butil-bencil)-2-cloro-N-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etil]-6-trifluorometil-isonicotinamida	527,0 [ISP (M+H) ⁺]
B147	N-(4-terc-butil-bencil)-2-cloro-N-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-6-trifluorometil-isonicotinamida	576,2 [EI (M) ⁺]
B148	N-[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	627,2 [EI (M) ⁺]
B149	(4-terc-butil-bencil)-[2-(3-trifluoro-metil-fenil)-etil]-amida del ácido 6-cloro-4-trifluorometil-piridina-2-carboxílico	543 [ISP (M+H) ⁺]
B150	(4-terc-butil-bencil)-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 6-cloro-4-trifluorometil-piridina-2-carboxílico	561,2 [ISP (M+H) ⁺]
B151	(4-terc-butil-bencil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 6-cloro-4-trifluorometil-piridina-2-carboxílico	543,1 [ISP (M+H) ⁺]
B152	(4-terc-butil-bencil)-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 6-cloro-4-trifluorometil-piridina-2-carboxílico	561,2 [ISP (M+H) ⁺]
B153	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3-ciclopropil-4-fluoro-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	550,3 [ISP (M+H) ⁺]
B154	(4-terc-butil-bencil)-[2-(3-trifluoro-metil-fenil)-etil]-amida del ácido 6-metil-2-trifluorometil-pirimidina-4-carboxílico	524,4 [ISP (M+H) ⁺]
B155	N-butil-N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	444,4 [ISP (M+H) ⁺]
B156	N-butil-N-(4-terc-butil-bencil)-3-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	409,2 [EI (M) ⁺]
B157	N-butil-N-(4-terc-butil-bencil)-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	410,5 [ISP (M+H) ⁺]
B158	N-(4-terc-butil-bencil)-2,3,5-tricloro-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	542,0 [ISP (M+H) ⁺]
B159	N-(4-terc-butil-bencil)-2,3,5-tricloro-N-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	561,9 [ISP (M+H) ⁺]
B160	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	526,1 [ISP (M+H) ⁺]
B161	N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	544,2 [ISP (M+H) ⁺]

B162	N-(4- <i>terc</i> -butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	544,3 [ISP (M+H) ⁺]
B163	N-[2-(3-bromo-fenil)-etil]-N-(4- <i>terc</i> -butil-bencil)-3-cloro-5-trifluorometil-benzamida	554,1 [ISP (M+H) ⁺]
B164	N-(4- <i>terc</i> -butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3-etil-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	520,4 [ISP (M+H) ⁺]
B165	N-(4- <i>terc</i> -butilbencil)-3-cloro-N-[2-(3-ciclopropil-4-fluorofenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	532,3 [ISP (M+H) ⁺]
B166	N-(4- <i>terc</i> -butilbencil)-3-cloro-N-[2-(3,4-diciclopropilfenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	572,3 [ISP (M+H) ⁺]
B167	N-(4- <i>terc</i> -butilbencil)-3-cloro-N-[2-(4-cloro-3-ciclopropilfenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	566,2 [ISP (M+H) ⁺]
B168	N-(4- <i>terc</i> -butilbencil)-3-cloro-N-[2-(4-cloro-3-isopropilfenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida	550,4 [ISP (M+H) ⁺]
B169	N-(4- <i>terc</i> -butilbencil)-3-cloro-N-[2-(4-cloro-3-isopropilfenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	568,2 [ISP (M+H) ⁺]
B170	N-(4- <i>terc</i> -butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-N-[3-(3-trifluorometil-fenil)-propil]-benzamida	574,4 [ISP (M+H) ⁺]
B171	N-(4- <i>terc</i> -butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(4-cloro-3-etil-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	554,3 [ISP (M+H) ⁺]
B172	N-(4- <i>terc</i> -butil-bencil)-3-cloro-N-[3-(3-cloro-fenil)-propil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	540,3 [ISP (M+H) ⁺]
B173	N-(4- <i>terc</i> -butil-bencil)-3-cloro-N-[3-(3-cloro-fenil)-propil]-5-trifluorometil-benzamida	522,2 [ISP (M+H) ⁺]
B174	N-(4- <i>terc</i> -butil-bencil)-3-cloro-N-[3-(4-cloro-fenil)-propil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	540,3 [ISP (M+H) ⁺]
B175	N-(4- <i>terc</i> -butil-bencil)-3-cloro-N-[3-(4-cloro-fenil)-propil]-5-trifluorometil-benzamida	522,2 [ISP (M+H) ⁺]
B176	3-bromo-N-(4- <i>terc</i> -butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	552 [ISP (M+H) ⁺]
B177	3-bromo-N-(4- <i>terc</i> -butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida	570,3 [ISP (M+H) ⁺]
B178	N-[2-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-etil]-N-(4- <i>terc</i> -butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	590,3 [ISP (M+H) ⁺]

Ejemplo 2: N-(4-*terc*-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-N-[2-(3-hidroxi-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida

a) Preparación de N-[2-(3-benciloxi-fenil)-etil]-N-(4-*terc*-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida:

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 1, utilizando [2-(3-benciloxi-fenil)-etil]-(4-*terc*-butil-bencil)-amina (S9-C43) y ácido 3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoico. MS: 597,3 [ISP (M+H)⁺].

b) Preparación de N-(4-*terc*-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-N-[2-(3-hidroxi-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida:

Una solución de 1,1 g de N-[2-(3-benciloxi-fenil)-etil]-N-(4-*terc*-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida (1,84 mmol) en 50 ml de acetato de etilo se hidrogenó sobre 0,33 g de Pd/C-5%. Tras acabar la reacción, la suspensión se separó por filtración y se concentró al vacío para proporcionar 0,75 g de un material amorfo incoloro. MS: 508,4 [ISP (M+H)⁺].

Ejemplo 3: N-(4-*terc*-butil-bencil)-3-cloro-5-etil-N-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida

Se resuspendieron 285 mg de 3-bromo-N-(4-*terc*-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida (0,6 mmol, Ejemplo B177), 44 mg de ácido etilbórico (1,75 mmol), 371 mg de fosfato de tri-potasio (0,05 mmol), 14 mg de triclorohexilfosfina y 6 mg de acetato de paladio en 2,3 ml de tolueno y 0,1 ml de agua, y se agitó a 100°C durante 3,5 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con 4 ml de agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se separaron por filtración y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna (heptano/ AcOEt, 95/ 5) para proporcionar 192 mg de un sólido amarillo. MS (ISP) 520,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 3-b: N-(4-*terc*-butil-bencil)-3-cloro-5-etil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 3, utilizando 3-bromo-N-(4-*terc*-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida (Ejemplo B176). MS (ISP) 502,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 3-c:N-(4-terc-butil-bencil)-3-etil-2-fluoro-N-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-5-trifluoro-metil-benzamida
El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 3, utilizando N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-N-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida (Ejemplo B63). MS (ISP) 572,3 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 3-d:N-(4-terc-butil-bencil)-2-fluoro-N-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 3, utilizando N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-N-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida (Ejemplo B63). 544,2 [ISP (M+H)⁺]

10 Ejemplo 3-e:N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-5-propil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 3, utilizando 3-bromo-N-(4-terc-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida (Ejemplo B176) y ácido n-propilbórico. 516,2 [ISP (M+H)⁺]

15 Ejemplo 3-f:N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-5-propil-benzamida

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 3, utilizando 3-bromo-N-(4-terc-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida (Ejemplo B177) y ácido n-propilbórico. 534,3 [ISP (M+H)⁺]

Ejemplo 3-g:N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3-etil-4-fluoro-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida

20 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 3, utilizando N-[2-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-etil]-N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida (Ejemplo B178) y ácido etilbórico. 538,3 [ISP (M+H)⁺]

Ejemplo 3-h:N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-N-[2-(4-fluoro-3-propil-fenil)-etil]-5-trifluoro-metil-benzamida

25 El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 3, utilizando N-[2-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-etil]-N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida (Ejemplo B178) y ácido n-propilbórico. 552,2 [ISP (M+H)⁺]

Ejemplo 4:N-(4-terc-butil-bencil)-N-[2-(3-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-etil]-3-cloro-2-fluoro-5-trifluoro-metil-benzamida

30 a) Preparación de N-[2-(4-benciloxi-3-terc-butil-fenil)-etil]-N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida:

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 1, utilizando [2-(4-benciloxi-3-terc-butil-fenil)-etil]-(4-terc-butil-bencil)-amina (S9-C48) y ácido 3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoico. MS: 654,4 [ISP (M+H)⁺].

35 b) Preparación de N-(4-terc-butil-bencil)-N-[2-(3-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-etil]-3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida:

Una solución de 182 mg de N-[2-(4-benciloxi-3-terc-butil-fenil)-etil]-N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida (0,278 mmol) en 15 ml de acetato de etilo se hidrogenaron sobre 100 mg de Pd/C-5%. Tras
40 acabar la reacción, la suspensión se separó por filtración y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna (heptano/ AcOEt, 90/10) para proporcionar 130 mg de un aceite viscoso incoloro. MS (ISP) 564 (M+H)⁺.

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

45 La arteriosclerosis y la enfermedad coronaria asociada es la principal causa de muerte en el mundo industrializado. Se ha demostrado que el riesgo de desarrollar la enfermedad coronaria está fuertemente correlacionada con ciertos niveles de lípidos en plasma. Los lípidos están transportados en la sangre por lipoproteínas. La estructura general de las lipoproteínas es un núcleo de lípidos neutros (triglicéridos y ésteres de colesterol) y una cubierta de lípidos polares (fosfolípidos y colesterol no esterificado). Existen tres clases diferentes de lipoproteínas plasmáticas con
50 diferente contenido de lípidos en el núcleo: la lipoproteína de baja densidad (LDL) que es rica en colesterol esterificado (CE); lipoproteína de alta densidad (HDL) que es también rica en colesterol esterificado (CE); y la lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) que es rica en triglicéridos (TG). Las diferentes lipoproteínas pueden separarse en función de su diferente densidad de flotación o tamaño.

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

60 El metabolismo de la lipoproteína en plasma puede describirse como un flujo de colesterol entre el hígado y otros tejidos. La ruta del LDL corresponde con la secreción de VLDL desde el hígado para liberar colesterol mediante LDL a los tejidos. Cualquier alteración en el catabolismo del LDL puede llevar a la recaptación del exceso de colesterol en la pared de los vasos, formando células espumosas y arteriosclerosis. La ruta opuesta es la
65 movilización de colesterol libre de los tejidos periféricos mediante el HDL para liberar colesterol en el hígado, para ser eventualmente excretado con la bilis. En humanos una parte significativa del colesterol esterificado (CE) se transfiere del HDL al VLDL, a través del LDL. Esta transferencia está mediada por una glicoproteína plasmática de

70.000 dalton, la proteína de transferencia de colesterol esterificado (CETP).

Las mutaciones en el gen de la CETP que están asociadas con una deficiencia de CETP se caracterizan por resultar en niveles altos de colesterol HDL (>60 mg/dL) y riesgo cardiovascular reducido. Tales hallazgos son consistentes con estudios de inhibición mediada farmacológicamente de la CETP en conejos, que apoya fuertemente la inhibición de la CETP como una aproximación terapéutica válida [Le Goff et al., *Pharmacology & Therapeutics*, 101:17-38 (2004); Okamoto et al., *Nature*, 406:203-207, 2000].

No existen terapias totalmente satisfactorias para el aumento del HDL. La niacina puede aumentar significativamente el HDL, pero presenta varios problemas de tolerancia, lo que reduce el cumplimiento. Los fibratos y los inhibidores de la HMG CoA reductasa sólo aumentan el colesterol HDL de forma modesta (10-12%). Como resultado, existe la necesidad médica significativa, no lograda, de encontrar un agente bien tolerado 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 C-HDL y un aumento en el C-LDL. Este efecto sobre el perfil de lipoproteína se cree que es pro-aterogénico, especialmente en sujetos cuyo perfil de lípidos constituye un riesgo aumentado de enfermedad coronaria. Por lo tanto, inhibiendo la actividad de la CETP existe el potencial de invertir esta relación hacia un menor riesgo, y en última instancia, proteger frente a enfermedades coronarias y la mortalidad asociada.

Así pues, los inhibidores de la CETP son útiles como medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de la arteriosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbeta-lipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastornos cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardíaca, apoplejía, infarto de miocardio, daño por reperfusión, restenosis angioplástica, hipertensión, y las complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia.

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

Tal como se ha descrito anteriormente, los compuestos de fórmula I de la presente invención pueden utilizarse como medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades que están mediadas por la CETP. Ejemplos de tales enfermedades son la arteriosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbeta-lipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastornos cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardíaca, apoplejía, infarto de miocardio, daño por reperfusión, restenosis angioplástica, hipertensión, y las complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia. Es preferible el uso como medicamento para el tratamiento y/o prevención de la dislipidemia.

La invención, por lo tanto, también está relacionada con las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como se han definido anteriormente y un transportador farmacéuticamente aceptable y/o un adyuvante.

Además, la invención está relacionada con la utilización de los compuestos como se han definido anteriormente como sustancias terapéuticamente activas, particularmente como sustancias terapéuticas activas para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades que están mediadas por la CETP. Ejemplos de tales enfermedades son la arteriosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbeta-lipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastornos cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardíaca, apoplejía, infarto de miocardio, daño por reperfusión, restenosis angioplástica, hipertensión, y las complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia.

Además, la invención está relacionada con el uso de los compuestos de fórmula I como se han definido anteriormente para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que están mediadas por la CETP. Ejemplos de tales enfermedades son la arteriosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbeta-lipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastornos cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardíaca, apoplejía, infarto de miocardio, daño por reperfusión, restenosis angioplástica, hipertensión, y las complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia. Es preferible el uso de los compuestos de fórmula I como se han definido anteriormente para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de la dislipidemia.

Además, los inhibidores de la CETP son útiles en combinación con otro compuesto, siendo dicho compuesto un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, una proteína de transferencia de triglicéridos microsomaes (MTP)/ inhibidor de la secreción de ApoB, un activador del PPAR, un inhibidor de la recaptación de los ácidos biliares, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un fibrato, niacina, una resina de intercambio de iones, un antioxidante, un inhibidor de la ACAT o un secuestrador de ácidos biliares.

La invención, por lo tanto, también está relacionada con las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I como se han definido anteriormente en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, una proteína de transferencia de triglicéridos microsomaes (MTP)/ inhibidor de la secreción de ApoB, un

activador del PPAR, un inhibidor de la recaptación de ácidos biliares, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un fibrato, niacina, una resina de intercambio de iones, un antioxidante, un inhibidor de la ACAT o un secuestrador de ácidos biliares, así como un transportador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

La invención, además, se refiere a compuestos de fórmula I como se han definido anteriormente en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, una proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (MTP)/inhibidor de la secreción de ApoB, un activador del PPAR, un inhibidor de la recaptación de ácidos biliares, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un fibrato, niacina, una resina de intercambio de iones, un antioxidante, un inhibidor de la ACAT o bien un secuestrador de ácidos biliares para empeo como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades como la arteriosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbeta-lipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastornos cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardiaca, apoplejía, infarto de miocardio, daño por reperfusión, restenosis angioplástica, hipertensión, y las complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia, así como el uso de éstos en combinación para la preparación de los correspondientes medicamentos.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Específicamente, se ha descubierto que los compuestos de la presente invención son inhibidores de la proteína de transferencia del colesterol esterificado (CETP).

Las siguientes pruebas se llevaron a cabo para determinar la actividad de los compuestos de fórmula I.

La actividad de los inhibidores de la CETP se determinó utilizando un sistema de ensayo de tampones. La CETP parcialmente purificada transfirió colesterol esterificado marcado con radiactividad de partículas de HDL donador a partículas de LDL aceptor marcado con biotina. La reacción se paró mediante la adición de las cuentas acopladas a estreptavidina del ensayo de proximidad de centelleo (SPA). Estas cuentas capturan las partículas biotiniladas del aceptor y se mide la radiactividad transferida. Se obtuvo el sistema de ensayo y se realizó de acuerdo con las recomendaciones del fabricante (Amersham Biosciences). La actividad inhibidora de los compuestos se determinó como un porcentaje de la actividad del control positivo, que contiene la CETP junto con las partículas del donador y aceptor. Se realizó una dilución seriada de los compuestos para determinar los valores de CI_{50} .

La actividad de los compuestos se midió posteriormente en presencia de plasma utilizando el mismo ensayo descrito anteriormente excepto que la fuente de CETP fue suero humano deprivado de lipoproteína (LPDS). La actividad inhibidora de los compuestos se determinó como un porcentaje de la actividad del control positivo, que contiene todos los componentes del ensayo excepto el compuesto. Se realizó una dilución seriada de los compuestos para determinar los valores de CI_{50} .

Bajo estas últimas condiciones de ensayo, los compuestos de la presente invención presentan valores de CI_{50} en el rango de entre alrededor de 1 nM y alrededor de 100 μ M, por ejemplo, entre alrededor de 1 nM y alrededor de 1 μ M, por ejemplo, entre alrededor de 1 nM y alrededor de 200 nM. La siguiente tabla muestra los valores medidos para algunos compuestos seleccionados de la presente invención.

	CI_{50} (nM)
Compuesto B3	66848
Compuesto B104	1248
Compuesto B108	409

La actividad *in vivo* de los compuestos de fórmula I se determinó en hámster utilizando el siguiente protocolo:

Los hámsteres dorados sirios macho (de 6 semanas de edad, 100-130 g) con una dieta de ingesta estándar recibieron los compuestos por la mañana por alimentación forzada oral utilizando el vehículo apropiado, se les extrajo sangre 2 h después por extracción retro-orbital con anestesia por isoflurano y 7 h después se sacrificaron los animales. El plasma se separó de la sangre utilizando una centrifugación a baja velocidad y se midió la actividad de la CETP en plasma utilizando el ensayo radioactivo de actividad de la CETP descrito anteriormente, con la excepción de que el LPDS se reemplaza con plasma diluido. La inhibición de la CETP *in vivo* se expresó como la actividad de la CETP que permanece en el plasma de los animales tratados comparado con la actividad de la CETP en el plasma de los animales tratados con placebo.

La eficacia de los compuestos en la modulación de los niveles de lípidos en plasma puede determinarse en los hámsteres tras 7 días de administración diaria de los compuestos. Los hámsteres macho se aclimatan durante 3-4 días a recibir la comida como una pasta hecha de 10 g de dieta de ingestión y 10 g de agua diaria. Entonces, los compuestos se mezclan con esta pasta y se administra una porción que contiene la cantidad adecuada de compuestos, cada mañana durante 7 días. Alternativamente, los compuestos pueden administrarse por alimentación forzada utilizando el vehículo adecuado. Se extrajo sangre antes del tratamiento con los compuestos

mediante extracción retro-orbital y tras el tratamiento, en los animales sacrificados. El plasma de la sangre se separó mediante centrifugación a baja velocidad y se extrajeron los órganos seleccionados (por ejemplo el hígado, grasa, cerebro, etc.). Los efectos de los compuestos en los niveles de lípidos en plasma se determinaron midiendo el colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos, utilizando ensayos enzimáticos colorimétricos (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Germany). El C-HDL, C-LDL y C-VLDL se cuantifican por ejemplo, utilizando una cromatografía de exclusión por tamaño en una columna Superpose-6 utilizando el sistema SMART™ (Pharmacia). La distribución de lipoproteína se calculó asumiendo una distribución Gaussiana para cada pico, utilizando un procedimiento de ajuste a la curva no lineal de mínimos cuadrados para calcular el área bajo la curva. Las muestras de plasma también se utilizaron para cuantificar la actividad de la CETP como se ha descrito anteriormente. La concentración de compuesto también se determinó en el plasma y los tejidos seleccionados como el hígado, grasa, corazón, músculo y cerebro.

La eficacia de los compuestos en la modulación de los niveles de lípidos en plasma también se determinó en hámsteres alimentados con colesterol/ grasa. El protocolo es idéntico al descrito anteriormente, con la excepción de que estos animales se alimentan con una dieta de ingesta enriquecida con grasa saturada al 10% (p/p) y colesterol al 0,05 % (p/p). Los animales recibieron esta dieta alta en grasa 2 semanas antes de iniciarse la administración de los compuestos, y se continuó con esta dieta a lo largo del estudio. El pre-tratamiento de 2 semanas indujo un aumento de los niveles de colesterol y triglicéridos en el plasma, lo que permite una mejor valoración de la disminución del C-LDL y triglicéridos.

La eficacia de los compuestos en su capacidad de aumentar de forma aguda el C-HDL puede valorarse en monos cynomolgus. Los animales se alimentaron con una dieta de mantenimiento estándar para primates. Los compuestos se formularon con el vehículo apropiado y se administraron a los animales mediante alimentación forzada oral. Se extrajo sangre antes y tras diferentes intervalos de tiempo tras la administración de los compuestos (normalmente 30 min., 1 h, 2 h, 4 h, 7 h y 24 h). Se separó el plasma de la sangre mediante una centrifugación a baja velocidad y se cuantificaron la actividad de la CETP y los lípidos en plasma. La potencia y eficacia de los compuestos pueden evaluarse mediante la medición del aumento del C-HDL tras la administración de una única dosis. En un modelo farmacodinámico tal pueden evaluarse tanto el alcance como la cinética del efecto farmacológico.

Los compuestos de fórmula I, y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas para su administración por vía enteral, parenteral o tópica. Estos pueden administrarse, por ejemplo, por vía peroral, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina rígidas y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones, por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, por vía parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones para inyección o soluciones para infusión, o por vía tópica, por ejemplo, en forma de pomadas, cremas o aceites.

La producción de las preparaciones farmacéuticas puede realizarse, de un modo que será familiar para cualquier experto en la materia, convirtiendo los compuestos de fórmula I descritos y sus sales farmacéuticamente aceptables, en una forma de administración galénica junto con materiales transportadores sólidos o líquidos adecuados, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles y, si se desea, los adyuvantes farmacéuticos usuales.

Los materiales transportadores adecuados no son sólo los materiales transportadores inorgánicos, sino también los materiales transportadores orgánicos. Así por ejemplo, pueden utilizarse como materiales transportadores para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina rígida, la lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales. Los materiales transportadores adecuados para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, ceras, grasas y polioles semisólidos y líquidos (sin embargo, en función de la naturaleza del ingrediente activo no son necesarios transportadores en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Los materiales transportadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y similares. Los materiales transportadores adecuados para las soluciones inyectables son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol y aceites vegetales. Los materiales transportadores adecuados para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles semilíquidos o líquidos. Los materiales transportadores adecuados para las preparaciones tópicas son los glicéridos, glicéridos semi-sintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroides, polietilenglicoles y derivados de la celulosa.

Los estabilizantes, conservantes, agentes humectantes y emulsificantes, agentes para mejorar la consistencia, agentes para mejorar el sabor, sales para variar la presión osmótica, sustancias tamponantes, solubilizantes, colorantes, agentes enmascarantes y antioxidantes se consideran adyuvantes farmacéuticos.

La dosificación de los compuestos de fórmula I puede variar dentro de amplios límites en función de la enfermedad a controlar, la edad y el estado individual del paciente y de la vía de administración, y por supuesto, se ajustará a las necesidades individuales en cada caso concreto. En pacientes adultos se considera una dosis diaria de entre alrededor de 1 mg y alrededor de 1000 mg, especialmente entre alrededor de 1 mg y alrededor de 100 mg. En función de la dosis es conveniente administrar la dosis diaria en varias unidades de dosificación.

Las preparaciones farmacéuticas contienen convenientemente alrededor de 0,1-500 mg, por ejemplo, 0,5-100 mg, de un compuesto de fórmula I.

- 5 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención en más detalle. Sin embargo, estos no pretenden limitar su alcance en modo alguno.

Ejemplo A: Comprimidos recubiertos de película

Ingredientes	Por comprimido	
Núcleo:		
Compuesto de 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
Glicolato de almidón sódico	12,5 mg	17,0 mg
Estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
(Peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
Película de recubrimiento:		
Hidroxipropilmetil 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

- 10 El ingrediente activo se tamiza y mezcla con celulosa microcristalina, y la mezcla se granula con una solución de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcla con glicolato de almidón sódico y estearato magnésico, y se comprime para proporcionar los núcleos de 120 o 350 mg respectivamente. Los núcleos se lacan con una solución/suspensión acuosa de la película de recubrimiento anteriormente mencionado.

- 15 Ejemplo B: Cápsulas

Ingredientes	Por cápsula
Compuesto de fórmula (I)	25,0 mg
Lactosa	150,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Talco	5,0 mg

- 20 Los componentes se tamizan, se mezclan y se introducen en cápsulas de tamaño 2.

Ejemplo C: Soluciones de inyección

Compuesto de fórmula (I)	3,0 mg
Gelatina	150,0 mg
Fenol	4,7 mg
Carbonato sódico	para obtener un pH final de 7
Agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

Ejemplo D: Cápsulas de gelatina blandas

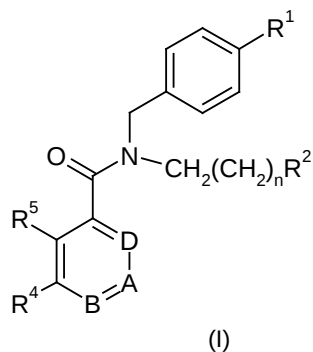
- 25
- | | |
|---|-----------------|
| Contenido de la cápsula | |
| Compuesto de fórmula (I) | 5,0 mg |
| Cera amarilla | 8,0 mg |
| hidrogenado | 8,0 mg |
| Aceites vegetales parcialmente hidrogenados | 34,0 mg |
| Aceite de semilla de soja | 110,0 mg |
| Peso del contenido de la cápsula | 165,0 mg |
| Cápsula de gelatina | |
| Gelatina | 75,0 mg |
| Glicerol al 85% | 32,0 mg |
| Karion 83 | 8,0 mg |
| | (material seco) |
| Dióxido de titanio | 0,4 mg |
| Amarillo óxido de hierro | 1,1 mg |

El ingrediente activo se disuelve en una fusión templada del resto de los ingredientes y la mezcla se introduce en las cápsulas de gelatina blanda del tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blanda rellenas se tratan de acuerdo con los procedimientos usuales.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I

5



10 en el que

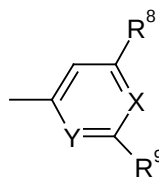
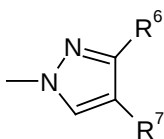
R¹ es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈ o trialquilsililo C₁-C₆;
R² es hidrógeno o un grupo

15

(a)

o

(b)



en los que

20 R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

25 X es CR¹² o N;

Y es CH o N;

en el que X e Y no son N al mismo tiempo;

R¹² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

30 R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R⁴ es hidrógeno, o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆, en el que al menos uno de entre R³, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ no es hidrógeno;

A es CR¹⁰ o N;

B es CR¹¹ o N;

D es CR³ o N;

35 en el que -B=A- y -A=D- no son -N=N-;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R¹⁰ es hidrógeno, o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆, en el que al menos uno de entre R³, R⁴, R⁵ y R¹¹ no es hidrógeno;

R¹¹ es hidrógeno o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆, cuando al menos dos de entre R³, R⁴, R⁵ y R¹⁰ no son hidrógeno;

40 en el que al menos dos de entre R³, R⁴, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ no son hidrógeno;

y

n es 1, 2 o 3;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R¹ es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-

C₈, halocicloalquilo C₃-C₈ o trialquilsililo C₁-C₆.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R² es un grupo (a).

5 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R² es un grupo (b).

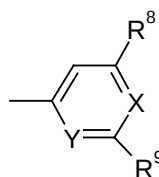
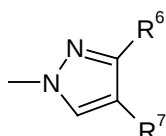
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que

10 R¹ es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈ o trialquilsililo C₁-C₆;
R² es hidrógeno o un grupo

(a)

o

(b)



15 en los que

R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

20 R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

X es CR¹² o N;

Y es CH o N;

en el que X e Y no son N al mismo tiempo;

25 R¹² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R⁴ es hidrógeno, o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆ en el que al menos uno de entre R³, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ no es hidrógeno;

A es CR¹⁰;

30 B es CR¹¹ o N;

D es CR³ o N;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;

R¹⁰ es hidrógeno, o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆, en el que al menos uno de entre R³, R⁴, R⁵ y R¹¹ no es hidrógeno;

35 R¹¹ es hidrógeno o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆, cuando al menos dos de entre R³, R⁴, R⁵ y R¹⁰ no son hidrógeno;

en el que al menos dos de entre R³, R⁴, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ no son hidrógeno;

y

n es 1, 2 o 3;

40 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que

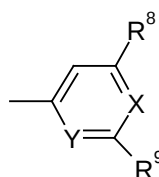
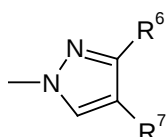
R¹ es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈ o trialquilsililo C₁-C₆;

45 R² es hidrógeno o un grupo

(a)

o

(b)



en los que

50 R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo

C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;
 R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo
 C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;
 X es CR¹² o N;
 Y es CH o N;
 en el que X e Y no son N al mismo tiempo;
 R¹² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o
 haloalcoxi C₁-C₆;
 R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;
 R⁴ es hidrógeno, o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi
 C₁-C₆, en el que al menos uno de entre R³, R⁵, y R¹¹ no es hidrógeno;
 A es N;
 B es CR¹¹,
 D es CR³,
 R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;
 R¹¹ es hidrógeno o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi
 C₁-C₆, cuando al menos dos de entre R³, R⁴, R⁵ y R¹⁰ no son hidrógeno;
 en el que al menos dos de entre R³, R⁴, R⁵, y R¹¹ no son hidrógeno;
 y
 n es 1, 2 o 3;
 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

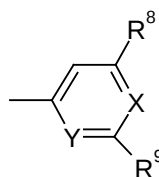
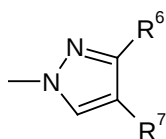
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que

R¹ es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈ o
 trialquilsililo C₁-C₆;
 R² es hidrógeno o un grupo

(a)

o

(b)

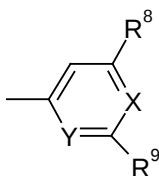


en los que

R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo
 C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;
 R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo
 C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;
 X es CR¹² o N;
 Y es CH o N;
 en el que X e Y no son N al mismo tiempo;
 R¹² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o
 haloalcoxi C₁-C₆;
 R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;
 R⁴ es hidrógeno, o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi
 C₁-C₆, en el que al menos uno de entre R³, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ no es hidrógeno;
 A es CR¹⁰,
 B es CR¹¹ o N;
 D es CR³,
 R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi C₁-C₆;
 R¹⁰ es hidrógeno, o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi
 C₁-C₆, en el que al menos uno de entre R³, R⁴, R⁵ y R¹¹ no es hidrógeno;
 R¹¹ es hidrógeno o es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, OH o haloalcoxi
 C₁-C₆, cuando al menos dos de entre R³, R⁴, R⁵ y R¹⁰ no son hidrógeno;
 en el que al menos dos de entre R³, R⁴, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ no son hidrógeno;
 y
 n es 1, 2 o 3;
 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que

R¹ es alquilo C₁-C₆;
 R² es un grupo



(b)

en el que

R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 o haloalcoxi C_1-C_6 ;

X es CR^{12} ;Y es CH ; R^{12} es hidrógeno, halógeno o cicloalquilo C_3-C_8 ; R^5 es hidrógeno o halógeno; R^4 es alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o halógeno;A es CR^{10} ;B es CR^{11} o N;D es CR^3 ; R^3 es hidrógeno; R^{10} es haloalquilo C_1-C_6 o halógeno; R^{11} es hidrógeno;

y

n es 1, 2 o 3;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

9. A compuesto de conformidad con la reivindicación 1 elegido del grupo constituido por:

N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida

N-(4-terc-butil-bencil)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-fluoro-nicotinamida

N-(4-terc-butil-bencil)-4-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-nicotinamida

N-(4-terc-butil-bencil)-2,5-dicloro-N-[2-(3,4-di-cloro-fenil)-etil]-nicotinamida

5-Bromo-N-(4-terc-butil-bencil)-2-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-nicotinamida

N-(4-terc-butil-bencil)-2-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-5-fluoro-nicotinamida

N-(4-terc-butil-bencil)-2-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-isonicotinamida

N-(4-terc-butoxi-bencil)-3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida

N-(4-terc-butil-bencil)-2,6-dicloro-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-isonicotinamida

N-(4-terc-butil-bencil)-2,6-dicloro-N-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-sonicotinamida

N-(4-terc-butil-bencil)-2,6-dicloro-N-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-sonicotinamida

N-(4-terc-butil-bencil)-2-cloro-N-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-6-trifluorometil-isonicotinamida

N-(4-terc-butil-bencil)-2,6-dicloro-N-[2-(3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-isonicotinamida

N-(4-terc-butil-bencil)-2-cloro-N-[2-(3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-6-trifluorometil-isonicotinamida

N-(4-terc-butil-bencil)-2-cloro-6-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-isonicotinamida

N-(4-terc-butil-bencil)-2-cloro-N-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-6-trifluoro-metil-isonicotinamida

N-(4-terc-butil-bencil)-2,6-dicloro-N-[2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-etil]-isonicotinamida

N-(4-terc-butil-bencil)-2-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-6-trifluorometil-isonicotinamida

N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-etil]-5-trifluorometil-benzamida

N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida

N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-pyrazol-1-il)-etil]-5-trifluoro-metil-benzamida

N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-pyrazol-1-il)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida

N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-5-trifluorometil-N-[2-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-etil]-benzamida

N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-N-[2-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-etil]-benzamida

N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-N-fenetil-5-trifluorometil-benzamida

N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida

N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-N-(2-p-tolil-etil)-5-trifluorometil-benzamida

N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida

N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida

N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida

N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-fluoro-benzamida N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida

N-(4-terc-butil-bencil)-3,5-bis-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida

N-(4-terc-butil-bencil)-2,6-difluoro-3-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida

N-(4-terc-butil-bencil)-2,4,6-trifluoro-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida

N-(4-terc-butil-bencil)-2-fluoro-5-iodo-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida

[illegible]

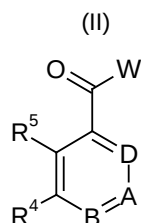
- 3,5-dicloro-N-(4-ciclobutil-bencil)-N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-benzamida
 3,5-cicloro-N-[2-(4-clorofenil)-etil]-N-[4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometil-etil)-bencil]-benzamida
 3-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-N-[4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometil-etil)-bencil]-5-trifluorometil-benzamida
 3-cloro-N-[2-(4-clorofenil)-etil]-N-[4-(1,1-dimetil-propil)-bencil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida
 5 3-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-N-[4-(1,1-dimetil-propil)-bencil]-5-trifluorometil-benzamida
 3,5-dicloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-N-[4-(1,1-dimetil-propil)-bencil]-benzamida
 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida
 3-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benza-mida
 3-cloro-2-fluoro-N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benza-mida
 10 3-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida
 3-cloro-2-fluoro-N-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-5-trifluorometil-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida
 3-cloro-2-fluoro-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida
 3-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-fluoro-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida
 3-cloro-2-fluoro-N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida
 15 3-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-fluoro-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida
 5-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-fluoro-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida
 3,5-dicloro-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida
 3,5-dicloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida
 3,5-dicloro-N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida
 20 3,5-dicloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida
 3-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida
 3-cloro-N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida
 3-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida
 3-cloro-N-[4-(1,1-dimetil-propil)-bencil]-5-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida
 25 3-cloro-5-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-N-(4-trimetilsilanil-bencil)-benzamida
 3-cloro-N-(4-ciclopropil-bencil)-N-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida
 3-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-N-(4-trifluorometilbencil)-benzamida
 3-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-N-(4-trifluorometoxi-bencil)-5-trifluorometil-benzamida
 3-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-N-[4-(1-fluoro-ciclobutil)-bencil]-5-trifluorometilbenzamida
 30 3-cloro-N-[4-(1-fluoro-ciclobutil)-bencil]-N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida
 3-cloro-N-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-N-[4-(1-fluoro-ciclobutil)-bencil]-5-trifluorometil-benzamida
 3-cloro-N-[4-(1-fluoro-ciclobutil)-bencil]-5-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida
 3-cloro-N-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-fluoro-N-[4-(1-fluoro-ciclobutil)-bencil]-5-trifluorometil-benzamida
 3-cloro-2-fluoro-N-[4-(1-fluoro-ciclobutil)-bencil]-N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-5-trifluoro-metil-benzamida
 35 3-cloro-N-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-2-fluoro-N-[4-(1-fluoro-ciclobutil)-bencil]-5-trifluorometil-benzamida
 3-cloro-2-fluoro-N-[4-(1-fluoro-ciclobutil)-bencil]-5-trifluorometil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida
 N-(4-terc-butil-bencil)-2-cloro-N-[2-(3,5-dicloro-fenil)-etil]-6-trifluorometil-isonicotinamida
 N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3,5-dicloro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida
 N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3,5-dicloro-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida
 40 N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida
 N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida N-(4-terc-butil-bencil)-
 3-cloro-N-[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3-
 cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida
 N-(4-terc-butil-bencil)-2-cloro-N-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etil]-6-trifluorometil-isonico-tinamida
 45 N-(4-terc-butil-bencil)-2-cloro-N-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-6-trifluorometil-isonicotinamida
 N-[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida
 (4-terc-butil-bencil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 6-cloro-4-trifluorometil-piridin-2-carboxílico
 (4-terc-butil-bencil)-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 6-cloro-4-trifluorometil-piridin-2-carboxílico
 (4-terc-butil-bencil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida del ácido 6-cloro-4-trifluorometil-piridine-2-carboxílico
 50 (4-terc-butil-bencil)-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 6-cloro-4-trifluorometil-piridine-2-carboxílico
 N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3-ciclopropil-4-fluoro-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluoro-metil-benzamida
 (4-terc-butil-bencil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida del ácido 6-Metil-2-trifluorometil-pirimidin-4-carboxílico
 N-Butil-N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida
 N-Butil-N-(4-terc-butil-bencil)-3-fluoro-5-trifluorometil-benzamida
 55 N-Butil-N-(4-terc-butil-bencil)-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida
 N-(4-terc-butil-bencil)-2,3,5-tricloro-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida
 N-(4-terc-butil-bencil)-2,3,5-tricloro-N-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida
 N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida
 N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida
 60 N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida
 N-[2-(3-bromo-fenil)-etil]-N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-5-trifluorometil-benzamida
 N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3-etil-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida
 N-(4-terc-butilbencil)-3-cloro-N-[2-(3-ciclopropil-4-fluorofenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida
 N-(4-terc-butilbencil)-3-cloro-N-[2-(3,4-diciclopropilfenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida
 65 N-(4-terc-butilbencil)-3-cloro-N-[2-(4-cloro-3-ciclopropilfenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida
 N-(4-terc-butilbencil)-3-cloro-N-[2-(4-cloro-3-isopropilfenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida

N-(4-terc-butilbencil)-3-cloro-N-[2-(4-cloro-3-isopropilfenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida
 N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-N-[3-(3-trifluorometil-fenil)-propil]-benzamida
 N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(4-cloro-3-etil-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida
 N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[3-(3-cloro-fenil)-propil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida
 5 N-(4-terc-Butil-bencil)-3-cloro-N-[3-(3-cloro-fenil)-propil]-5-trifluorometil-benzamida
 N-(4-terc-Butil-bencil)-3-cloro-N-[3-(4-cloro-fenil)-propil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida
 N-(4-terc-Butil-bencil)-3-cloro-N-[3-(4-cloro-fenil)-propil]-5-trifluorometil-benzamida
 3-Bromo-N-(4-terc-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida
 3-Bromo-N-(4-terc-butil-bencil)-5-cloro-N-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida
 10 N-[2-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-etil]-N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida
 N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-N-[2-(3-hidroxi-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida
 N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-N-[2-(3-hidroxi-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida
 N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-5-etil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida
 N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-N-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida
 15 N-(4-terc-butil-bencil)-2-fluoro-N-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida
 N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-5-propil-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-benzamida
 N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-5-propil-benzamida
 N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(3-etil-4-fluoro-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida
 N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-N-[2-(4-fluoro-3-propil-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida
 20 N-(4-terc-butil-bencil)-N-[2-(3-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-etil]-3-cloro-2-fluoro-5- trifluoro-metil-benzamida.

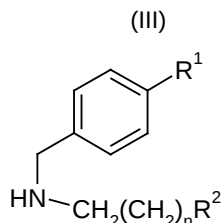
10. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 la N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-2-fluoro-N-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil]-5-trifluorometil-benzamida.

11. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 la N-(4-terc-butil-bencil)-3-cloro-N-[2-(4-cloro-3-etil-fenil)-etil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida.

12. Un proceso para la producción de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende la reacción de un derivado ácido, un compuesto de fórmula II



en el que R⁴, R⁵, A, B y D tienen los significados que se han definido en la reivindicación 1 y W es hidroxi, OLi, ONa, OK o halógeno, con un derivado de amina secundaria, un compuesto de fórmula III



en el que R¹, R² y n presentan los significados que se han definido en la reivindicación 1 y opcionalmente, la conversión de los compuestos resultantes en una sal farmacéuticamente aceptable.

13. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 así como un transportador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

14. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 13 para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades mediadas por la CETP.

15. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su utilización como sustancias terapéuticamente activas.
- 5 16. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su utilización como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades mediadas por la CETP.
17. La utilización de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la obtención de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades mediadas por la CETP.