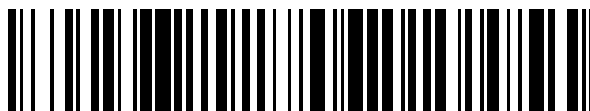


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 410 859**

51 Int. Cl.:

C07D 257/06	(2006.01)	C07D 471/04	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 491/04	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 513/04	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)	C07D 413/12	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)		
C07D 405/14	(2006.01)		
A61K 31/40	(2006.01)		
A61P 9/00	(2006.01)		
C07D 417/12	(2006.01)		
C07D 453/06	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2007 E 07705669 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 1994015**

54 Título: **Derivados de dibencil-amina como inhibidores de CETP**

30 Prioridad:

10.03.2006 US 781488 P
03.01.2007 US 619299

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

03.07.2013

73 Titular/es:

PFIZER PRODUCTS INC. (100.0%)
EASTERN POINT ROAD
GROTON, CT 06340, US

72 Inventor/es:

CHANG, GEORGE;
GARIGIPATI, RAVI, SHANKER;
LEFKER, BRUCE, ALLEN y
PERRY, DAVID, AUSTEN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 410 859 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 dibencil–amina como inhibidores de CETP

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos y derivados de dibencil–amina, a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y a su uso para elevar los niveles en plasma de ciertos lípidos, incluyendo el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), y para reducir los niveles en plasma de otros lípidos, tales como el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y los triglicéridos y, por consiguiente, para tratar enfermedades que se ven afectadas por bajos niveles de colesterol HDL y/o altos niveles de colesterol LDL y triglicéridos, tales como aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares en ciertos mamíferos (es decir, aquellos que tienen CETP en su plasma), incluyendo los seres humanos.

10 La aterosclerosis y la arteriopatía coronaria (CAD) asociada con la misma es la principal causa de mortalidad en el mundo industrializado. A pesar de los intentos de modificar los factores de riesgo secundarios (hábito de fumar, obesidad, falta de ejercicio) y del tratamiento de la dislipidemia con una modificación de la dieta y terapia con fármacos, la cardiopatía coronaria (CHD) sigue siendo la causa más común de muerte en los EE. UU., país en el que las enfermedades cardiovasculares son las responsables de un 44 % de todas las muertes, estando asociado el 53 % de éstas con una cardiopatía coronaria aterosclerótica.

15 Se ha mostrado que el riesgo de desarrollar esta afección está fuertemente correlacionado con ciertos niveles en plasma de lípidos. A pesar de que un LDL–C elevado puede ser la forma más reconocida de dislipidemia, no es en modo alguno el único factor significativo asociado con los lípidos que contribuye a la CHD. Los bajos niveles de HDL–C también son un factor de riesgo conocido para la CHD (Gordon, D. J., y col.: “High–density Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular Disease”, *Circulation*. (1989), 79: 8–15).

20 Los niveles elevados de colesterol LDL y triglicéridos están correlacionados de forma positiva, mientras que los altos niveles de colesterol HDL están correlacionados de forma negativa con el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares. Por lo tanto, la dislipidemia no es un perfil de riesgo unitario para la CHD, sino que puede comprender una o más anomalías de lípidos.

25 Entre los numerosos factores que controlan los niveles en plasma de estos principios de los que depende la enfermedad, la actividad de la proteína de transferencia del éster de colesterilo (CETP) afecta a los tres. El papel de esta glicoproteína plasmática de 70.000 dalton hallada en varias especies animales, incluyendo seres humanos, es transferir el éster de colesterilo y los triglicéridos entre partículas de lipoproteínas, que incluyen lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y quilomicrones. El resultado neto de la actividad de CETP es una reducción del colesterol HDL y un aumento del colesterol LDL. Se cree que este efecto sobre el perfil de lipoproteínas es pro–aterogénico, especialmente en sujetos cuyo perfil de lípidos constituye un riesgo elevado de CHD.

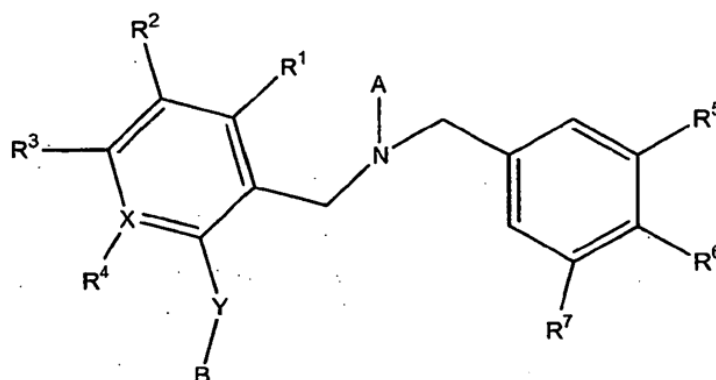
30 En la actualidad, en el mercado no hay terapias para elevar los niveles de HDL totalmente satisfactorias. La niacina puede aumentar significativamente los niveles de HDL, pero tiene problemas serios relacionados con la tolerancia que reducen su aceptación. Los fibratos y los inhibidores de la HMG CoA reductasa elevan los niveles de HDL–C, pero en algunos pacientes el resultado es un aumento en pequeña proporción (~10–12 %). Como resultado, existe una necesidad médica no satisfecha de un agente terapéutico aprobado que eleve los niveles en plasma de HDL, invirtiendo o ralentizando de esta manera la progresión de aterosclerosis.

35 Por lo tanto, a pesar de que hay una diversidad de terapias contra la aterosclerosis, existe la necesidad y hay una búsqueda continua de terapias alternativas en este campo de la técnica.

La publicación de patente internacional WO–2005/100298 A1 describe compuestos de bencil–amina de los que se dice que son inhibidores de CETP útiles en el tratamiento de la aterosclerosis.

Sumario de la invención

45 La presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la Fórmula I



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto; en la que

A es $-\text{COO}-$ alquilo (C_1-C_4), ciano, $-\text{CHO}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CO}-$ alquilo (C_1-C_4) o Q, en el que Q es un anillo totalmente saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de cinco o seis miembros en el que cada átomo del anillo, con la excepción del átomo conectado con N de la Fórmula I, puede sustituirse por un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en el que cada átomo del anillo puede estar opcionalmente sustituido por ciano, una cadena ramificada o lineal totalmente saturada, parcialmente insaturada o totalmente insaturada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un anillo totalmente saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, en el que cada átomo de carbono de dicha cadena o anillo se sustituye opcionalmente por un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y dicho átomo de carbono de dicha cadena o anillo está opcionalmente mono-, di- o trisustituido con amino, halo, ciano, hidroxilo, oxo, carboxilo, alcocarbonilo (C_1-C_6), (alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con de uno a nueve grupos halo o uno o dos grupos hidroxilo), (alcoxilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con de uno a nueve grupos halo o uno o dos grupos hidroxilo), o (alquiltio (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con de uno a nueve grupos halo o uno o dos grupos hidroxilo), y dicho átomo de nitrógeno de dicha cadena o anillo está opcionalmente mono- o disustituido con ciano, oxo, alcocarbonilo (C_1-C_6) o (alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con de uno a nueve grupos halo o uno o dos grupos hidroxilo), dicho átomo de azufre de dicha cadena o anillo está sustituido con uno o dos grupos oxo, de uno a cinco átomos de flúor o amino, y dicha cadena o anillo está opcionalmente mono-, di- o trisustituido con un grupo V en el que V es un anillo totalmente saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de tres a seis miembros que contiene de cero a cuatro heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre y opcionalmente sustituido con de uno a cinco grupos seleccionados entre hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, oxo, carboxilo, alcocarbonilo (C_1-C_6), (alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con de uno a nueve grupos halo o uno o dos grupos hidroxilo), (alcoxilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con de uno a nueve grupos halo o uno o dos grupos hidroxilo), o (alquiltio (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con de uno a nueve grupos halo o uno o dos grupos hidroxilo);

B es $-\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$ o un heterociclo de 3 a 8 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, en el que dicho heterociclo está unido con Y en un heteroátomo, y en el que dicho heterociclo está opcionalmente mono- o disustituido con R^{20} ;

X es C o N, en el que si X es N, R^4 está ausente;

Y es $-\text{CR}^{11}\text{R}^{12}$;

cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^6 , y R^7 es, de forma independiente, hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, nitro, (alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con de uno a nueve grupos halo, uno o dos grupos hidroxilo, uno o dos alcoxilo (C_1-C_6), uno o dos amino, uno o dos nitro, ciano, oxo o carboxilo), (alcoxilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con de uno a nueve grupos halo, uno o dos grupos hidroxilo, o ciano), o (alquiltio (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con de uno a nueve grupos halo, uno o dos grupos hidroxilo, o ciano), o

R^1 y R^2 o R^2 y R^3 se toman juntos para formar un anillo parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 5 a 7 miembros en el que cada átomo de carbono de dicho anillo se sustituye opcionalmente por un átomo de oxígeno, en el que los átomos de oxígeno no están conectados entre sí, en el que dicho anillo está opcionalmente mono-, di-, tri- o tetrasustituido con halo, y opcionalmente mono- o disustituido con hidroxilo, amino, nitro, ciano, oxo, carboxilo, (alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con de uno a nueve grupos halo, uno o dos grupos hidroxilo, uno o dos alcoxilo (C_1-C_6), uno o dos amino, uno o dos nitro, ciano, oxo o carboxilo), o (alcoxilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con de uno a nueve grupos halo, uno o dos grupos hidroxilo, o ciano);

cada R^9 , R^9 , R^{10} , R^{13} , y R^{14} es, de forma independiente, hidrógeno, arilo o alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con de uno a nueve grupos halo;

R^{11} es hidrógeno, arilo, (cicloalquilo (C_3-C_6) opcionalmente sustituido con arilo, de uno a tres alquilo (C_1-C_6), de uno a tres alcoxilo (C_1-C_6), de uno a tres haloalquilo (C_1-C_6), de uno a tres haloalcoxilo (C_1-C_6), uno o dos grupos hidroxilo, o de uno a nueve grupos halo) o (alquilo (C_1-C_6), en el que dicho alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con arilo, de uno a tres alcoxilo (C_1-C_6), de uno a tres haloalquilo (C_1-C_6), de uno a tres haloalcoxilo (C_1-C_6), uno o dos grupos hidroxilo, o de uno a nueve grupos halo);

R^{12} es hidrógeno;

cada uno de R^{15} y R^{16} es, de forma independiente, hidrógeno, $-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{alquilo}(\text{C}_0-\text{C}_6)-\text{CO}-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{alquilo}(\text{C}_0-\text{C}_6)-\text{COOR}^{10}$, $-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{NR}^{13}-\text{alquilo}(\text{C}_0-\text{C}_6)-\text{CO}-\text{O}-\text{R}^{10}$, $-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{NR}^{13}-\text{alquilo}(\text{C}_0-$

5 C₆)–CO–R¹⁴, –alquilo (C₁–C₆)–NR¹³–alquilo (C₀–C₆)–SO₂–R¹⁰, –alquilo (C₁–C₆)–O–CO–NR⁸R⁹, –alquenilo (C₂–C₆)–CO–O–R¹⁰, –alquilo (C₀–C₆)–arilo, –alquilo (C₀–C₆)–heteroarilo; –alquilo (C₁–C₆)–O–arilo, –alquilo (C₁–C₆)–O–heteroarilo, –alquilo (C₀–C₆)–heterociclo, –alquilo (C₀–C₆)–cicloalquilo (C₃–C₆), –alquilo (C₀–C₆)–cicloalquenilo (C₃–C₆), alquinilo (C₂–C₆), alquenilo (C₂–C₆), alquilo (C₁–C₆), ciano, o –CO–alquilo (C₁–C₆), en el que cada uno de dichos sustituyentes arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquenilo, cicloalquilo, alquinilo, alquenilo y alquilo está opcionalmente sustituido, de forma independiente, con de uno a nueve grupos halo, uno o dos grupos hidroxilo, de uno a tres alquilo (C₁–C₆), de uno a tres haloalquilo (C₁–C₆), de uno a tres alcoxilo (C₁–C₆), de uno a tres haloalcoxilo (C₁–C₆), uno o dos amino, uno o dos nitro, ciano, oxo o carboxilo; y

10 cada R²⁰ es, de forma independiente, –alquilo (C₀–C₆)–NR⁸R⁹, –alquilo (C₀–C₆)–CO–NR⁸R⁹, –alquilo (C₀–C₆)–CO–OR¹⁰, –alquilo (C₀–C₆)–NR¹³–alquilo (C₀–C₆)–CO–O–R¹⁰, –alquilo (C₀–C₆)–NR¹³–alquilo (C₀–C₆)–CO–R¹⁴, –alquilo (C₀–C₆)–NR¹³–alquilo (C₀–C₆)–SO₂–R¹⁰, –alquilo (C₀–C₆)–O–CO–NR⁸R⁹, –O–alquilo (C₁–C₆)–CO–OR¹⁰, halo, –alquenilo (C₂–C₆)–CO–O–R¹⁰, –alquilo (C₀–C₆)–arilo, –alquilo (C₀–C₆)–heteroarilo, –alquilo (C₀–C₆)–O–arilo, –alquilo (C₀–C₆)–O–heteroarilo, –alquilo (C₀–C₆)–heterociclo, –alquilo (C₀–C₆)–cicloalquilo (C₃–C₆), –alquilo (C₀–C₆)–cicloalquenilo (C₃–C₆), alquinilo (C₂–C₆), alquenilo (C₂–C₆), alquilo (C₁–C₆), alcoxilo (C₁–C₆), oxo, ciano, o –CO–alquilo (C₁–C₆), en el que cada uno de dichos sustituyentes arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquenilo, cicloalquilo, alquinilo, alquenilo y alquilo está opcionalmente sustituido, de forma independiente, con de uno a nueve grupos halo, uno o dos grupos hidroxilo, uno o dos alquilo (C₁–C₆), uno o dos haloalquilo (C₁–C₆), uno o dos alcoxilo (C₁–C₆), uno o dos haloalcoxilo (C₁–C₆), uno o dos amino, uno o dos nitro, ciano, oxo o carboxilo.

20 Además, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una forma farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto y un vehículo, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable

25 Además, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la aterosclerosis, arteriopatía coronaria, cardiopatía coronaria, enfermedad vascular coronaria, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar o infarto de miocardio en un mamífero, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una forma farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto y un vehículo, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

30 Además, la presente invención proporciona composiciones de combinación farmacéuticas que comprenden: una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de la presente invención, o una forma farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto; un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un inhibidor de la HMG CoA reductasa, un inhibidor de la secreción de MTP/Apo B, un modulador de 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, un antihipertensivo, una combinación de niacina y lovastatina, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de ACAT o un secuestrante de ácidos biliares (preferentemente un inhibidor de la HMG CoA reductasa, un modulador de PPAR, fenofibrato, gemfibrozil, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina, rosuvastatina o pitavastatina); y un vehículo, diluyente o portador farmacéutico. Esta composición se puede usar para tratar las enfermedades que se mencionan anteriormente, incluyendo la aterosclerosis.

45 Además, la presente invención proporciona un kit para conseguir un efecto terapéutico en un mamífero, que comprende, envasados en asociación, un primer agente terapéutico que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco y un vehículo farmacéuticamente aceptable, un segundo agente terapéutico que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la HMG CoA reductasa, un modulador de PPAR, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un fibrato, niacina, una combinación de niacina y lovastatina, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de ACAT o un secuestrante de ácidos biliares y un vehículo farmacéuticamente aceptable, e instrucciones para la administración de dicho primer y segundo agentes para conseguir el efecto terapéutico.

50 Ha de entenderse que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son sólo ejemplares y explicativas y no son restrictivas de la invención, según se reivindica.

Descripción de los dibujos

55 La figura 1 refleja una estructura refinada del cristal de la sal mesilato del ejemplo 213 [(N–[3,5–bis(trifluorometil)bencil]–N–[2–{(1R)–1–[4–(etoximetil)–4–fluoropiperidin–1–il]–2–metil–propil]–5–(trifluorometil)bencil]–2–metil–2H–tetrazol–5–amina)].

Descripción detallada de la invención

La presente invención puede entenderse más fácilmente por referencia a la siguiente descripción detallada de realizaciones ejemplares de la invención y los ejemplos que se incluyen en la misma.

Antes de que se muestren y se describan los presentes compuestos, composiciones y procedimientos, ha de entenderse que la presente invención no se limita a los procedimientos sintéticos específicos de preparación que, por supuesto, pueden variar. También ha de entenderse que la terminología que se usa en el presente documento tiene como propósito únicamente describir realizaciones particulares y no se pretende que sea limitante.

5 La presente invención también se refiere a las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de compuestos de la presente invención. Los ácidos que se usan para preparar las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos que se mencionan anteriormente de la presente invención son aquellos que forman sales de adición de ácidos no tóxicas (es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como las sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, acetato, lactato, citrato, citrato ácido, tartrato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)).

15 La invención también se refiere a sales de adición de bases de los compuestos de la presente invención. Las bases químicas que se pueden usar como reactivos para preparar sales farmacéuticamente aceptables de bases de estos compuestos de la presente invención que son ácidos en la naturaleza son las que forman sales no tóxicas de bases con tales compuestos. Tales sales no tóxicas de bases incluyen, pero sin limitación, las obtenidas a partir de cationes farmacológicamente aceptables tales como cationes de metales alcalinos (por ejemplo, potasio y sodio) y cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio), sales de adición de amina solubles en agua o de amonio tales como N-metilglucamina-(meoglucina) y alcanolammonio inferior y otras sales de bases de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

20 El químico experto reconocerá que ciertos compuestos de la presente invención contendrán uno o más átomos que pueden estar en una configuración estereoquímica o geométrica en particular, dando lugar a estereoisómeros e isómeros configuracionales. En la presente invención se incluyen todos estos isómeros y mezclas de los mismos. También se incluyen hidratos y solvatos de los compuestos de la presente invención.

25 Cuando los compuestos de la presente invención posean dos o más centros estereogénicos y la estereoquímica absoluta o relativa se dé en el nombre, las designaciones R y S se refieren, respectivamente, a cada centro estereogénico en orden numérico ascendente (1, 2, 3, etc.) de acuerdo con los esquemas numéricos convencionales de la IUPAC para cada molécula. Cuando los compuestos de la presente invención posean uno o más centros estereogénicos y no se dé la estereoquímica en el nombre o en la estructura, se entiende que el nombre o la estructura pretenden abarcar todas las formas del compuesto, incluyendo la forma racémica.

30 Los compuestos de la presente invención pueden contener enlaces dobles de tipo olefina. Cuando dichos enlaces están presentes, los compuestos de la invención existen como configuraciones cis y trans y como mezclas de las mismas. El término "cis" se refiere a la orientación de dos sustituyentes entre sí y con respecto al plano del anillo (o bien ambos "arriba" o bien ambos "debajo"). De un modo análogo, el término "trans" se refiere a la orientación de dos sustituyentes entre sí y con respecto al plano del anillo (estando los sustituyentes en lados opuestos del anillo).

35 Alfa y Beta se refieren a la orientación de un sustituyente con respecto al plano del anillo. Beta está por encima del plano del anillo y Alfa está por debajo del plano del anillo.

40 La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los que se describen por la fórmula I, excepto por el hecho de que uno o más átomos se sustituyen por uno o más átomos que tienen una masa atómica o números másicos específicos. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, flúor y cloro tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos de la presente invención, los profármacos de los mismos y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o de los profármacos, que contienen los isótopos que se mencionan anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos, están dentro del ámbito de la presente invención. Ciertos compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se han incorporado isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución de los fármacos y/o substratos en los tejidos. Los isótopos tritio, (esto es ^3H) y carbono-14, (esto es ^{14}C) son particularmente preferentes por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, (esto es, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una mayor vida media *in vivo* o la necesidad de dosis más pequeñas, y por lo tanto puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos de la presente invención marcados con isótopos y los profármacos de los mismos se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos que se dan a conocer en los esquemas y/o en los ejemplos que siguen, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible.

55 En la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, se hará referencia a varias expresiones que se definirán con los siguientes significados:

Como se usa en la presente memoria descriptiva, “un” o “una” pueden significar uno o una o más de uno o una. Tal como se usa en el presente documento en la reivindicación o reivindicaciones, cuando se usan junto con la expresión “comprendiendo/que comprende”, las palabras “un” o “una” pueden significar uno o una o más de uno o una. Tal como se usa en el presente documento, “otro” puede pretender indicar al menos un segundo elemento o más.

El término “aproximadamente” se refiere a un término relativo que denota una aproximación de un más o menos 10 % del valor nominal al que hace referencia, en una realización a un más o menos 5 %, y en otra realización a un más o menos 2 %. Para el campo de la presente divulgación, este nivel de aproximación es apropiado a menos que se indique específicamente que el valor requiere un intervalo más estrecho.

Como se usa en el presente documento, se pretende que el término mamífero quiera decir todos los mamíferos que contienen CETP en su plasma, por ejemplo, conejos y primates tales como monos y seres humanos, incluyendo machos y hembras. Existen ciertos otros mamíferos como perros, gatos, ganado, cabras, ovejas y caballos que no contienen CETP en su plasma y que, por lo tanto, no se incluyen en el presente documento.

Los términos “tratar” o “tratamiento”, tal como se usan en el presente documento, incluyen el tratamiento preventivo (por ejemplo, profiláctico) y paliativo.

Por “farmacéuticamente aceptable” se pretende indicar el vehículo, diluyente, excipientes y/o sales que han de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de la misma.

“Compuestos”, cuando se usa en el presente documento, incluye cualquier derivado o variante farmacéuticamente aceptable, incluyendo isómeros conformacionales (por ejemplo, isómeros cis y trans) y todos los isómeros ópticos (por ejemplo, enantiómeros y diastereómeros), mezclas racémicas, diastereoméricas y otras mezclas de tales isómeros, así como solvatos, hidratos, isomorfos, polimorfos, tautómeros, ésteres y formas de sal. Por “tautómeros” se pretenden indicar compuestos químicos que pueden existir en dos o más formas de estructura diferente (isómeros) en equilibrio, difiriendo las formas normalmente en la posición de un átomo de hidrógeno. Pueden presentarse varios tipos de tautómeros, incluyendo la tautomería ceto-enólica, de anillo-cadena y de anillo-anillo. Un compuesto de fórmula (1) puede derivatizarse como un profármaco. La expresión “profármaco” se refiere a compuestos que son precursores de un fármaco que, después de su administración, liberan el fármaco *in vivo* a través de algún proceso químico o fisiológico (por ejemplo, al ser llevado un profármaco al pH fisiológico o a través de la acción de una enzima, se convierte en la forma de fármaco deseada). Los profármacos ejemplares, al escindirse, liberan el correspondiente ácido libre, y tales restos de formación de éster hidrolizables de los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, los que tienen un resto carboxilo en el que el hidrógeno libre está sustituido por alquilo (C₁-C₄), alcanoiloximetilo (C₂-C₇), 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcocarboniloximetilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, 1-(alcocarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcocarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcocarbonil) aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcocarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquilamino (C₁-C₂)-alquilo (C₂-C₃) (tal como β-dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo (C₁-C₂), N,N-di-alquilcarbamoilo (C₁-C₂)-alquilo (C₁-C₂) y piperidino-, pirrolidino- o morfolino-alquilo (C₂-C₃).

Los párrafos que siguen describen anillo o anillos ejemplares para las descripciones de anillos genéricos contenidas en el presente documento.

Por “halo” o “halógeno” se pretende indicar cloro, bromo, yodo o flúor.

Por “alquilo” se pretende indicar un hidrocarburo saturado de cadena lineal o un hidrocarburo saturado de cadena ramificada. Son ejemplos de tales grupos alquilo (suponiendo que la longitud designada comprende el ejemplo particular) metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, butilo terciario, isobutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, pentilo terciario, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, hexilo, isohexilo, heptilo y octilo.

El “alqueno” al que se hace referencia en el presente documento puede ser lineal o ramificado, y también puede ser cíclico (por ejemplo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo) o bicíclico o contener grupos cíclicos. Estos contienen 1-3 dobles enlaces carbono-carbono, que pueden ser cis o trans.

Por “alcoxilo” se pretende indicar alquilo saturado de cadena lineal o alquilo saturado de cadena ramificada unido a través de un grupo oxilo. Son ejemplos de tales grupos alcoxilo (asumiendo que la longitud designada incluye el ejemplo particular): metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo, butoxilo terciario, pentoxilo, isopentoxilo, neopentoxilo, pentoxilo terciario, hexoxilo, isohexoxilo, heptoxilo y octoxilo.

El término “arilo” pretende indicar un sistema carbocíclico aromático que contiene uno, dos o tres anillos, en el que dichos anillos pueden estar condensados. Si los anillos están condensados, uno de los anillos ha de estar totalmente insaturado y el anillo o anillos condensados pueden estar totalmente saturados, parcialmente insaturados o totalmente insaturados. El término “condensado” pretende indicar que está presente un segundo anillo (es decir, está unido o se ha formado) al tener dos átomos adyacentes en común (es decir, compartidos) con el primer anillo. El

término "condensado" es equivalente al el término "fusionado". El término "arilo" incluye radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indano y bifenilo.

5 El término "heteroarilo" pretende indicar un sistema carbocíclico aromático que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados de forma independiente entre oxígeno, nitrógeno y azufre y que tiene uno, dos o tres anillos, en el que tales anillos pueden estar condensados. El término "condensado" pretende indicar que está presente un segundo anillo (es decir, está unido o se ha formado) al tener dos átomos adyacentes en común (es decir, compartidos) con el primer anillo. El término "condensado" es equivalente al el término "fusionado". El término "heteroarilo" incluye radicales aromáticos tales como quinolinilo, benzofuranilo, benzodioxanilo, pirazinilo, piridinilo, isoxazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, tiazolilo y tiadiazolilo.

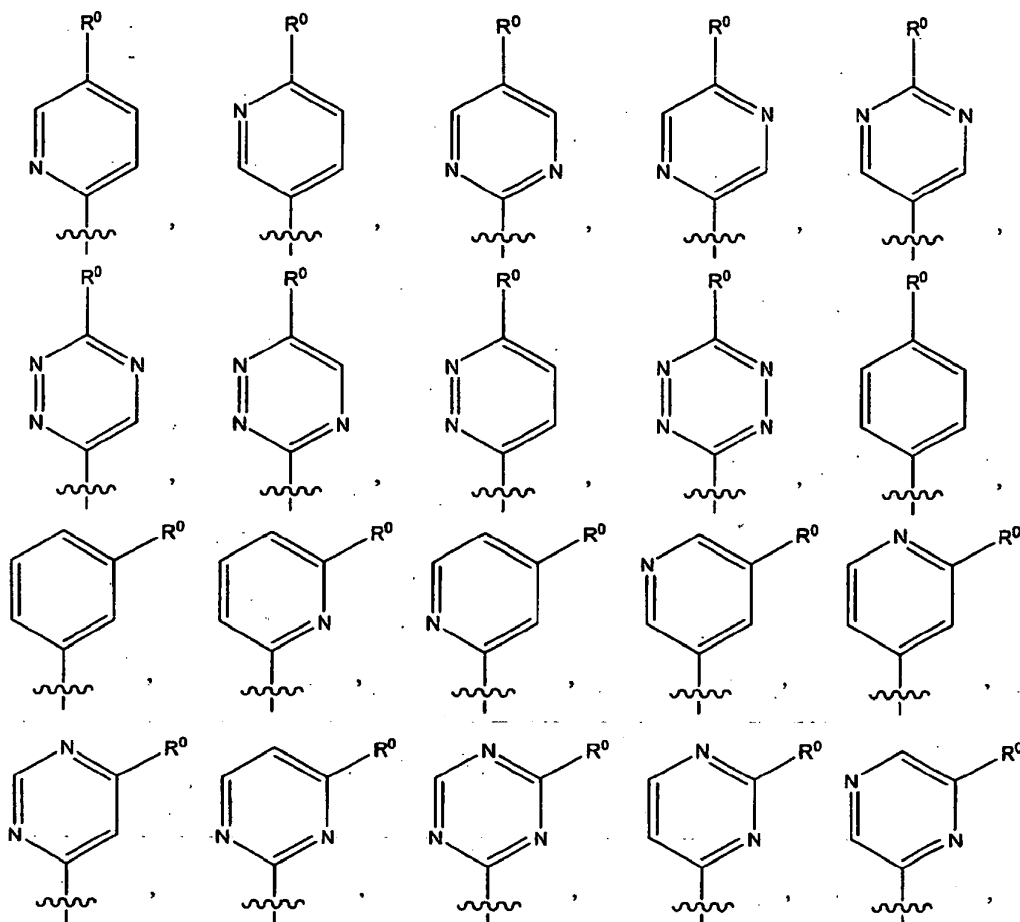
10 El término "heterociclo" pretende indicar un sistema carbocíclico no aromático que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados de forma independiente entre oxígeno, nitrógeno y azufre y que tiene uno, dos o tres anillos, en el que dichos anillos pueden estar condensados, en la que condensado se define tal como se ha indicado anteriormente. El término "heterociclo" incluye, pero sin limitación, lactonas, lactamas, éteres cíclicos y aminas cíclicas, incluyendo los siguientes sistemas de anillo ejemplares: epóxido, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, dioxano, aziridinas, pirrolidina, piperidina y morfolina.

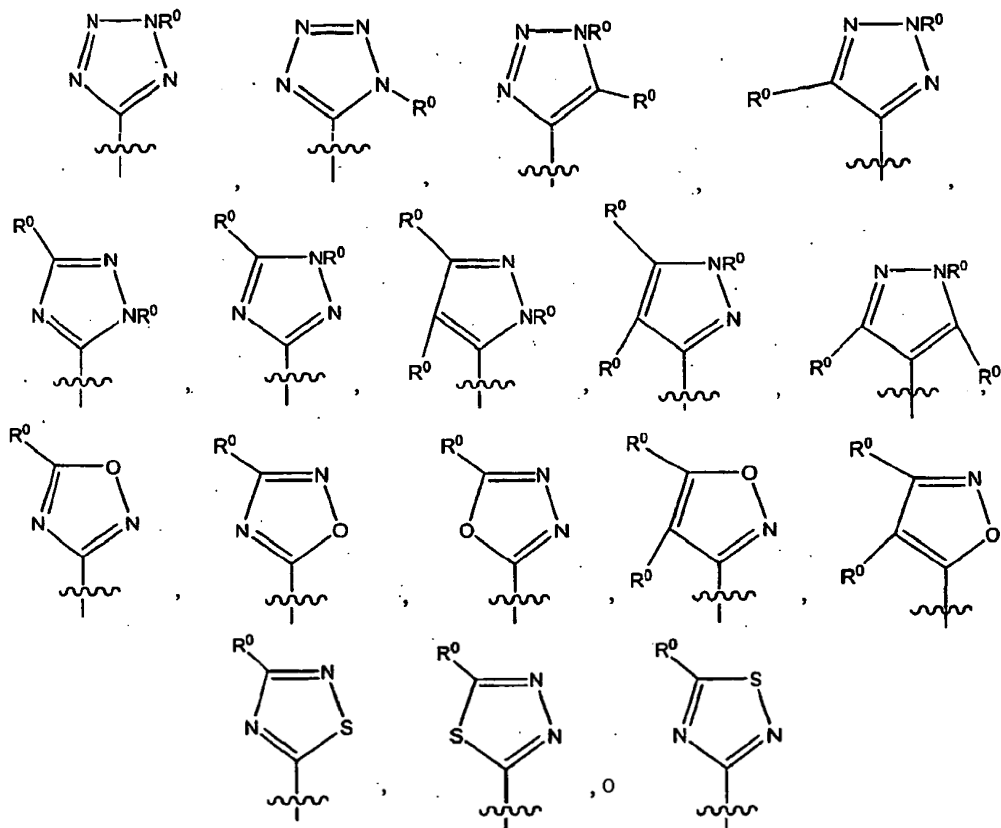
15 Ha de entenderse que si un resto carbocíclico o heterocíclico puede estar unido o fijado de otra forma a un sustrato designado a través de átomos diferentes en el anillo sin denotar un punto específico de unión, entonces se prevén todos los puntos posibles, ya sea a través de un átomo de carbono o, por ejemplo, un átomo de nitrógeno trivalente. Por ejemplo, el término "piridilo" pretende indicar 2-, 3- o 4-piridilo, el término "tienilo" pretende indicar 2- o 3-tienilo, y así sucesivamente.

20 Como se usan en el presente documento, las expresiones "disolvente inerte a la reacción" y "disolvente inerte" se refieren a un disolvente o una mezcla del mismo que no interacciona con los materiales de partida, reactivos, productos intermedios o productos de una manera que afecte adversamente al rendimiento del producto deseado.

En una realización de los compuestos de la presente invención, X es C.

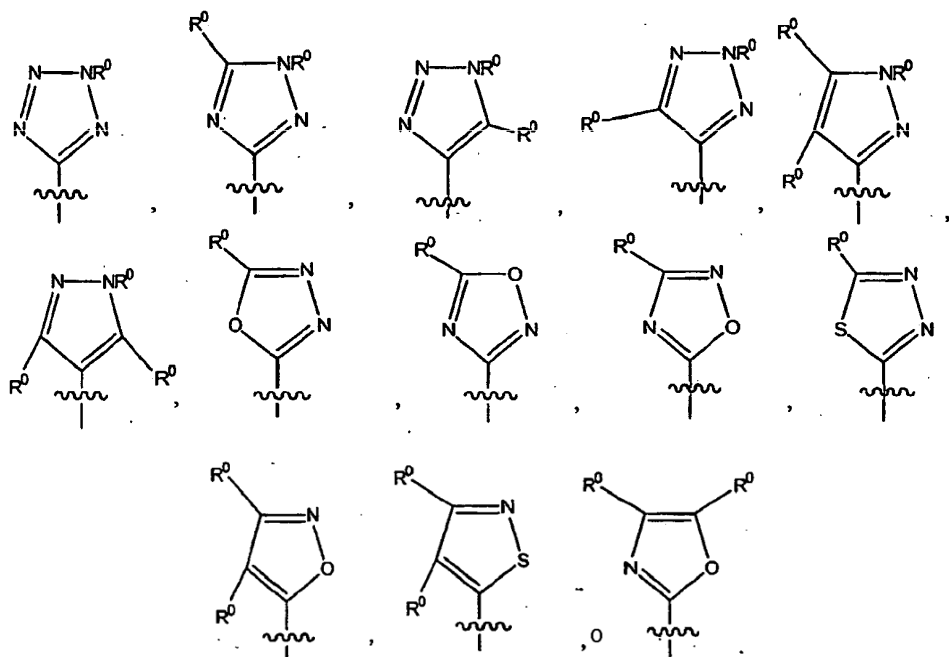
25 En otra realización, Q es





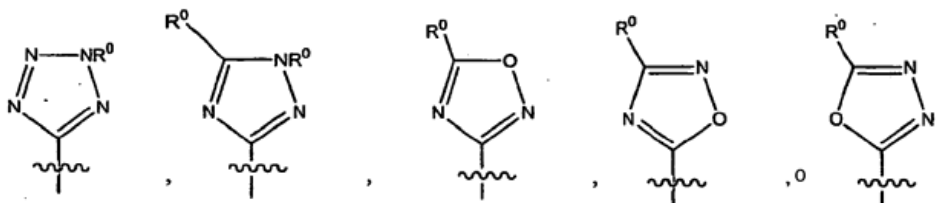
5 en los que cada R⁰ es, de forma independiente, hidrógeno, alquilo (C₁-C₃), alcoxilo (C₁-C₃), hidroxilo o halo, en la que el alquilo o alcoxilo está opcionalmente sustituido, de forma independiente, con de uno a nueve grupos halo o hidroxilo.

En otra realización, Q es



10

En otra realización, Q es

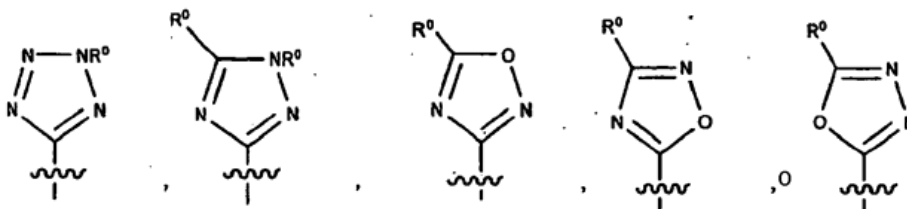


En otra realización, A es $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{COOCH}_3$, ciano, $-\text{CHO}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$, o $-\text{COCH}_3$.

En otra realización, A es $-\text{COO}$ -alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_4$), $-\text{CO}$ -alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_4$) o Q en la que Q es un anillo totalmente insaturado de cinco o seis miembros en la que cada átomo del anillo, con la excepción del átomo conectado con N de la Fórmula I, puede sustituirse por un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en la que cada átomo del anillo puede estar opcionalmente sustituido por ciano, una cadena ramificada o lineal totalmente saturada, parcialmente insaturada o totalmente insaturada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un anillo totalmente saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, en el que cada átomo de carbono de dicha cadena o anillo se sustituye opcionalmente por un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y dicho átomo de carbono de dicha cadena o anillo está opcionalmente mono-, di- o trisustituido con amino, halo, ciano, hidroxilo, oxo, carboxilo, alcocarbonilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$), (alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$) opcionalmente sustituido con de uno a nueve grupos halo o uno o dos grupos hidroxilo), o (alcoxilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$) opcionalmente sustituido con de uno a nueve grupos halo o uno o dos grupos hidroxilo), y dicho átomo de nitrógeno de dicha cadena o anillo está opcionalmente mono- o disustituido con alcocarbonilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$) o (alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$) opcionalmente sustituido con de uno a nueve grupos halo o uno o dos grupos hidroxilo), dicho átomo de azufre de dicha cadena o anillo está sustituido con uno o dos grupos oxo; cada uno de R^1 y R^6 es hidrógeno; R^4 está ausente o es hidrógeno; y cada uno de R^2 , R^3 , R^5 y R^7 es, de forma independiente, hidrógeno, ciano, alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$) o alcoxilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$) en la que cada uno de dichos sustituyentes alquilo y alcoxilo está opcionalmente sustituido, de forma independiente, con de uno a nueve átomos de flúor.

En otra realización, X es C; y cada uno de R^2 , R^3 , R^5 y R^7 es hidrógeno, metilo, ciano, o CF_3 .

En otra realización, X es C; cada uno de R^1 , R^4 y R^6 es hidrógeno; cada uno de R^2 , R^3 , R^5 y R^7 es hidrógeno, metilo, ciano, o CF_3 ; y A es $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{COOCH}_3$, ciano, $-\text{CHO}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{COCH}_3$ o Q, y Q es



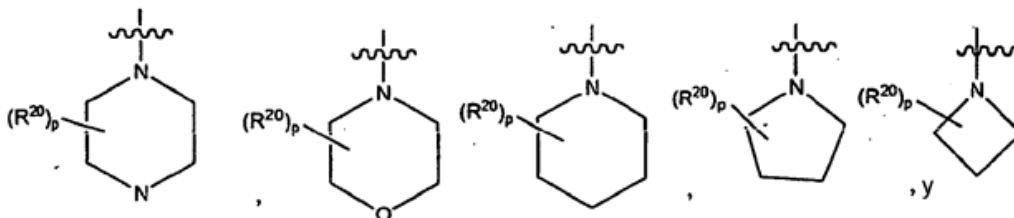
en los que cada R^0 es, de forma independiente, hidrógeno, halo, (alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos oxo, uno o dos grupos hidroxilo o de uno a nueve grupos halo), hidroxilo, (alcoxilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos oxo, uno o dos grupos hidroxilo o de uno a nueve grupos halo), amino, amido, ciano, oxo, carboxamilo, carboxilo, o (alquiloxicarbonilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$) opcionalmente sustituido, de forma independiente, con uno o dos grupos oxo, uno o dos grupos hidroxilo o de uno a nueve grupos halo).

En otra realización, B es un heterociclo de 4 a 7 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, en la que B está opcionalmente mono- o disustituido con R^{20} y cada R^{20} es, de forma independiente, $-\text{alquilo}(\text{C}_0\text{--C}_6)\text{--NR}^8\text{R}^9$, $-\text{alquilo}(\text{C}_0\text{--C}_6)\text{--CO--OR}^{10}$, $-\text{alquilo}(\text{C}_0\text{--C}_6)\text{--NR}^{13}\text{--alquilo}(\text{C}_0\text{--C}_6)\text{--CO--O--R}^{10}$, $-\text{alquilo}(\text{C}_0\text{--C}_6)\text{--NR}^{13}\text{--alquilo}(\text{C}_0\text{--C}_6)\text{--COR}^{14}$, $-\text{alquilo}(\text{C}_1\text{--C}_6)\text{--O--CO--NR}^8\text{R}^9$, $-\text{O--alquilo}(\text{C}_1\text{--C}_6)\text{--CO--O--R}^{10}$, halo, alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$), $-\text{alquilo}(\text{C}_0\text{--C}_6)\text{--cicloalquilo}(\text{C}_3\text{--C}_6)$, $-\text{alquilo}(\text{C}_0\text{--C}_6)\text{--heterociclo}$, $-\text{alquilo}(\text{C}_0\text{--C}_6)\text{--heteroarilo}$, $-\text{alquilo}(\text{C}_0\text{--C}_6)\text{--arilo}$, alcoxilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$), halo, oxo, ciano, o $-\text{CO--alquilo}(\text{C}_1\text{--C}_6)$, en la que cada uno de dichos sustituyentes alquilo y alcoxilo está opcionalmente sustituido, de forma independiente, con de uno a cuatro átomos de flúor, uno o dos grupos hidroxilo, o uno o dos alcoxilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$).

En otra realización, B es $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ en el que cada uno de R^{15} y R^{16} es, de forma independiente, hidrógeno, $-\text{alquilo}(\text{C}_1\text{--C}_6)\text{--NR}^8\text{R}^9$, $-\text{alquilo}(\text{C}_0\text{--C}_6)\text{--CO--OR}^{10}$, $-\text{alquilo}(\text{C}_1\text{--C}_6)\text{--NR}^{13}\text{--alquilo}(\text{C}_0\text{--C}_6)\text{--CO--O--R}^{10}$, $-\text{alquilo}(\text{C}_1\text{--C}_6)\text{--O--CO--NR}^8\text{R}^9$, alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$), $-\text{alquilo}(\text{C}_0\text{--C}_6)\text{--heterociclo}$, $-\text{alquilo}(\text{C}_0\text{--C}_6)\text{--cicloalquilo}(\text{C}_3\text{--C}_6)$, $-\text{alquilo}(\text{C}_0\text{--C}_6)\text{--heteroarilo}$, $-\text{alquilo}(\text{C}_0\text{--C}_6)\text{--arilo}$, ciano, o $-\text{CO--alquilo}(\text{C}_1\text{--C}_6)$, en la que cada uno de dichos sustituyentes alquilo está opcionalmente sustituido, de forma independiente, con de uno a cuatro átomos de flúor, uno o dos grupos hidroxilo, o uno o dos alcoxilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$); y cada uno de dichos sustituyentes heterociclo, heteroarilo o arilo está opcionalmente sustituido con alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$), alcoxilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$), hidroxilo o halo, en la que cada uno de dichos sustituyentes alquilo y alcoxilo está opcionalmente sustituido, de forma independiente, con de uno a cuatro átomos de flúor, uno o dos grupos hidroxilo, o uno o dos alcoxilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$).

En otra realización, R^{11} es alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con de uno a nueve grupos halo y R^{12} es hidrógeno.

En otra realización, B es un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en



- 5 p es 0, 1 o 2 y cada R^{20} es, de forma independiente, -alquilo (C_0-C_6)- NR^8R^9 , -alquilo (C_0-C_6)-CO-OR¹⁰, -alquilo (C_0-C_6)- NR^{13} -alquilo (C_0-C_6)-CO-O-R¹⁰, -alquilo (C_0-C_6)- NR^{13} -alquilo (C_0-C_6)-CO-R¹⁴, -alquilo (C_1-C_6)-O-CO- NR^8R^9 , -O-alquilo (C_1-C_6)-CO-O-R¹⁰, halo, alquilo (C_1-C_6), -alquilo (C_0-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_6), -alquilo (C_0-C_6)-heterociclo, -alquilo (C_0-C_6)-heteroarilo, -alquilo (C_0-C_6)-arilo, alcoxilo (C_1-C_6), halo, oxo, ciano, o -CO-alquilo (C_1-C_6), en la que cada uno de dichos sustituyentes alquilo y alcoxilo está opcionalmente sustituido, de forma independiente, con de uno a cuatro átomos de flúor, uno o dos grupos hidroxilo, o uno o dos alcoxilo (C_1-C_6).

En otra realización, R^{20} es hidrógeno, halo, -COOH, o alquilo (C_1-C_6) en la que cada uno de dichos sustituyentes alquilo está opcionalmente sustituido, de forma independiente, con de uno a cuatro átomos de flúor, uno o dos grupos hidroxilo, o uno o dos alcoxilo (C_1-C_6).

En una realización del procedimiento de la presente invención, se trata la aterosclerosis.

- 15 En otra realización del procedimiento de la presente invención, se trata la enfermedad vascular periférica.

En otra realización del procedimiento de la presente invención, se trata la dislipidemia.

En otra realización del procedimiento de la presente invención, se trata la hiperbetalipoproteinemia.

En otra realización del procedimiento de la presente invención, se trata la hipoalfalipoproteinemia.

En otra realización del procedimiento de la presente invención, se trata la hipercolesterolemia familiar.

- 20 En otra realización del procedimiento de la presente invención, se trata la arteriopatía coronaria.

En otra realización del procedimiento de la presente invención, se trata el infarto de miocardio.

En una realización de la combinación o kit de la presente invención, el segundo compuesto es un inhibidor de la HMG CoA reductasa o un modulador de PPAR.

- 25 En otra realización de la combinación o kit de la presente invención, el segundo compuesto es fenofibrato, gemfibrozil, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina, rosuvastatina o pitavastatina.

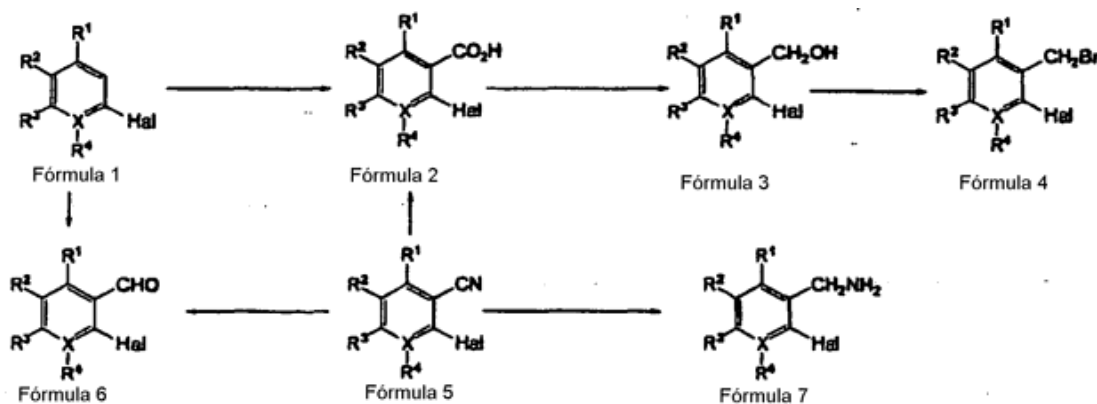
En otra realización de la combinación o kit de la presente invención, comprendiendo además la combinación un inhibidor de la absorción de colesterol, en la que el inhibidor de la absorción de colesterol puede ser ezetimibe.

- 30 En general, los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante procedimientos que incluyen procedimientos análogos a los conocidos en las técnicas químicas, en particular a la luz de la descripción contenida en el presente documento. Ciertos procedimientos para la elaboración de los compuestos de la presente invención se proporcionan como características adicionales de la invención y se ilustran mediante los siguientes esquemas de reacción. Otros procedimientos pueden describirse en la sección experimental.

- 35 Se dan a conocer procedimientos análogos en las siguientes patentes de los EE. UU.: la patente de los EE. UU. 6.140.342; la patente de los EE. UU. 6.362.198; la patente de los EE. UU. 6.147.090; la patente de los EE. UU. 6.395.751; la patente de los EE. UU. 6.147.089; la patente de los EE. UU. 6.310.075; la patente de los EE. UU. con N° 6.197.786; la patente de los EE. UU. 6.140.343; la patente de los EE. UU. 6.489.478; y la publicación internacional con N° WO 00/17164 y la solicitud de patente internacional con N° PCT/IB2005/003500.

- 40 Se pretende que los esquemas de reacción que se describen en el presente documento proporcionen una descripción general de la metodología empleada en la preparación de muchos de los Ejemplos dados. No obstante, será evidente a partir de las descripciones detalladas que se dan en la Sección Experimental que los modos de preparación empleados se extienden más allá de los procedimientos generales que se describen en el presente documento. En particular, se ha de observar que los compuestos preparados de acuerdo con estos Esquemas

pueden modificarse adicionalmente para proporcionar nuevos ejemplos dentro del ámbito de la presente invención. Por ejemplo, puede hacerse reaccionar adicionalmente una funcionalidad éster usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia para dar otro éster, una amida, un carbinol o una cetona.



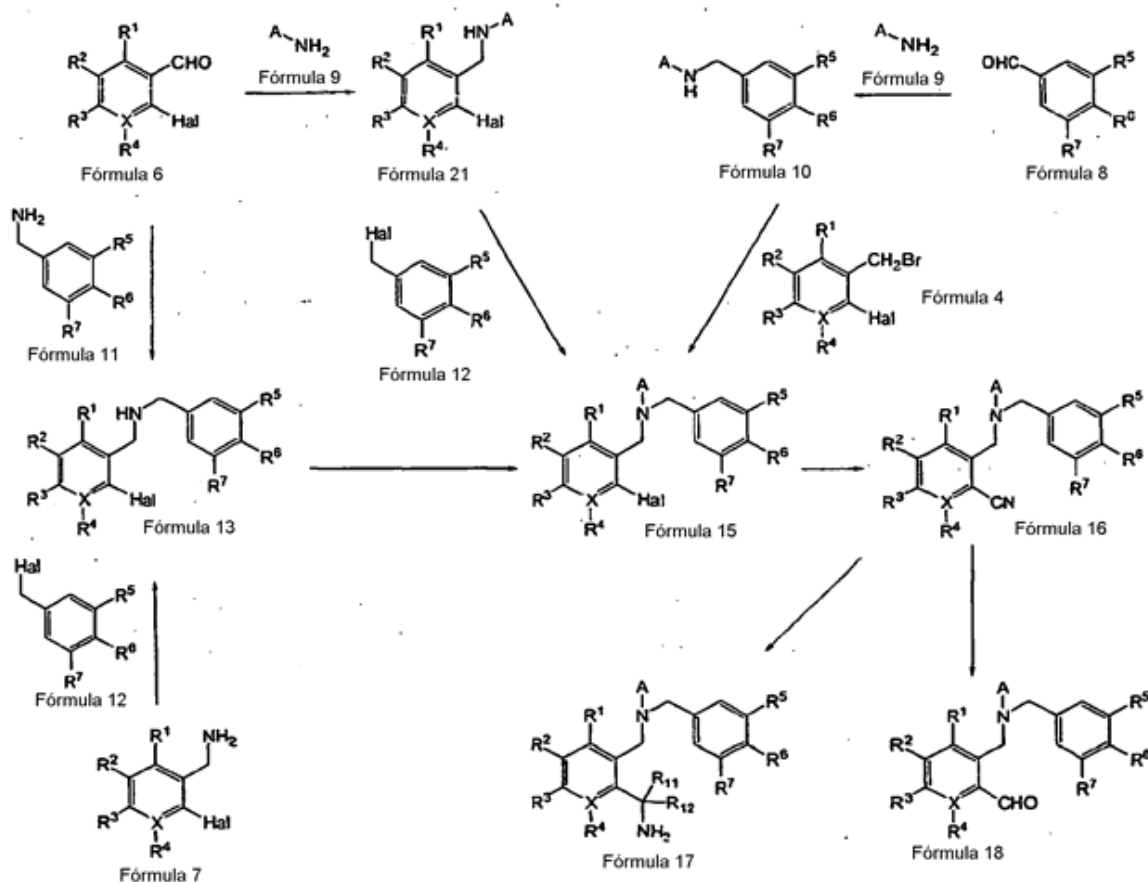
5 De acuerdo con el Esquema de reacción 1, Hal es un halógeno, y X, R¹, R², R³, y R⁴ son tal como se han descrito anteriormente. Los compuestos intermedios deseados de Fórmulas 4, 6 y 7 se pueden preparar a partir de compuestos de las Fórmulas 1, 2 y 5. Los compuestos de las Fórmulas 2 y 6 se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula 1 por procedimientos conocidos por los expertos en la materia tales como química de metalación dirigida y atrapamiento con un electrófilo adecuado tal como dióxido de carbono, dimetilformamida (DMF) o N-formilmorfolina.

Más específicamente, el tratamiento de compuestos de Fórmula 1 con 1-litio-2,2,6,6-tetrametilpiperidina y la inactivación con dióxido de carbono (F. Mongin, O. Desponds, M. Schlosser Tetrahedron Letters, 1996, 37, 2767-2770) o dimetilformamida a una baja temperatura, preferentemente entre -100 °C y -78 °C, en un disolvente inerte a la reacción tal como éter o tetrahidrofurano (THF), preferentemente THF a -100 °C, produce compuestos de las Fórmulas 2 y 6, respectivamente. Como alternativa, el compuesto de Fórmula 2 se puede preparar por hidrólisis ácida o básica de un compuesto de Fórmula 5, por ejemplo con un ácido adecuado tal como ácido sulfúrico. El compuesto de Fórmula 6 también se puede preparar a partir de los compuestos de Fórmula 5 por reducción parcial, por ejemplo con un reactivo de hidruro de aluminio tal como hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL) en un disolvente inerte a la reacción adecuado tal como THF a una temperatura de entre -78 °C y 25 °C.

Como se muestra en el Esquema 1, los compuestos de Fórmula 3 se pueden preparar por reducción de los compuestos de Fórmula 2 con un agente de reducción adecuado tal como hidruro de litio y aluminio (LAH), complejo de borano-tetrahidrofurano en un disolvente inerte a la reacción tal como dioxano, éter dietílico o THF. Un agente de reducción preferente para la reducción de compuestos de Fórmula 2 es el complejo de borano-tetrahidrofurano, y el disolvente preferente THF a una temperatura de entre -78 y 100 °C, preferentemente a 0-50 °C. Como alternativa, los compuestos de Fórmula 6 pueden reducirse para dar compuestos de Fórmula 3 usando borohidruro de sodio para el cual el disolvente preferente es etanol a una temperatura de entre 0 y 100 °C, preferentemente a 0-50 °C.

Como se muestra en el Esquema 1, los compuestos de Fórmula 4 se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de Fórmula 3 usando un reactivo adecuado tal como tribromuro de fósforo o una combinación de tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina en un disolvente inerte a la reacción tal como cloruro de metileno, THF o dioxano. El reactivo preferente es una combinación de tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina, y el disolvente preferente es cloruro de metileno a una temperatura de entre -78 °C y 100 °C, preferentemente a -10 °C - 20 °C.

Como se muestra en el Esquema 1, los compuestos de Fórmula 7 se pueden preparar por reducción de compuestos de Fórmula 5 usando un agente de reducción adecuado tal como LAH, o en el caso específico en el que Hal es F o Cl, por hidrogenación en presencia de un catalizador de hidrogenación adecuado tal como paladio sobre carbono o hidróxido de paladio en un disolvente inerte a la reacción tal como metanol, etanol o ácido acético. Un agente de reducción de elección es LAH en un disolvente adecuado tal como THF, cloruro de metileno o dioxano. Un disolvente de elección es THF a una temperatura de entre -78 °C y 68 °C, preferentemente -78 °C - 40 °C.



Esquema 2

De acuerdo con el Esquema de reacción 2, Hal es un halógeno y A, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹¹ y R¹² son tal como se han descrito anteriormente. Los compuestos deseados que se representan como Fórmula 15 en el Esquema 2 se pueden preparar por alquilación de compuestos de Fórmula 10 con compuestos de Fórmula 4 con una base adecuada tal como hidruro de sodio, terc-butóxido de potasio o hexametildisilazina de potasio en un disolvente polar adecuado tal como THF, dimetilformamida o N-metilpirrolidinona. La base preferente es terc-butóxido de potasio y el disolvente preferente es THF a una temperatura de entre 0 °C y 67 °C, preferentemente a 20 °C – 67 °C.

Los compuestos de Fórmula 10 se pueden preparar por aminación reductora de compuestos de aldehídos de Fórmula 8 con aminas de Fórmula 9 y un agente de reducción adecuado tal como borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, en un disolvente adecuado tal como THF, cloruro de metileno, dioxano o tolueno. El procedimiento de elección es la formación de imina en presencia de tamices moleculares de 4 Å en tolueno a una temperatura de entre 20 °C y 111 °C, seguido de la retirada del disolvente, la disolución del residuo en un disolvente polar, preferentemente etanol y, a continuación, la adición de un agente de reducción adecuado, preferentemente borohidruro de sodio, a una temperatura de entre 0 °C y 78 °C, preferentemente a 20 °C – 50 °C.

Como alternativa, los compuestos de Fórmula 15 se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula 13 mediante una diversidad de procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, en caso de que A sea un anillo aromático opcionalmente sustituido, a menudo es posible usar el derivado de halógeno apropiado de A y desplazar el halógeno con la amina secundaria del compuesto de Fórmula 13, en general, en presencia de una base. Con frecuencia, estas reacciones se facilitan mediante el uso de un catalizador de paladio tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 5.576.460; la publicación internacional con N° WO 98/15515; la publicación internacional con N° WO00/02887; la publicación internacional con N° WO04/052939; la publicación europea con N° EP3009560.8; y la publicación europea con N° EP99933785.0. En otro ejemplo, cuando A es un grupo 2-piridilo, 2- o 4-pirimidinilo o 2-pirazinilo opcionalmente sustituido, esta reacción puede realizarse sin el uso de un catalizador mediante el uso de la 2-halopiridina, 2- o 4-halopirimidina o 2-pirazina correspondiente, respectivamente, en un disolvente inerte a la reacción adecuado tal como dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidinona o N,N,N',N'-tetrametilurea usando una base adecuada tal como trietil-amina, diisopropil-etil-amina, carbonato de potasio o carbonato de sodio. Una base preferente es diisopropil-etil-amina en un disolvente inerte adecuado tal como THF, cloruro de metileno o dioxano. Un disolvente preferente es cloruro de metileno a una temperatura de entre -40 °C y 160 °C, preferentemente a 20 °C – 140 °C.

En otra alternativa más, los compuestos de Fórmula 15 se pueden preparar por alquilación de compuestos de Fórmula 21 con un haluro de alquilo de Fórmula 12 usando una base adecuada tal como trietil-amina, diisopropil-
 5 etil-amina, carbonato de potasio, hidruro de sodio o terc-butóxido de potasio, preferentemente terc-butóxido de potasio en un disolvente inerte a la reacción adecuado tal como THF, cloruro de metileno o dioxano, preferentemente THF, a una temperatura de entre -40°C y 40°C , preferentemente a $0-30^{\circ}\text{C}$.

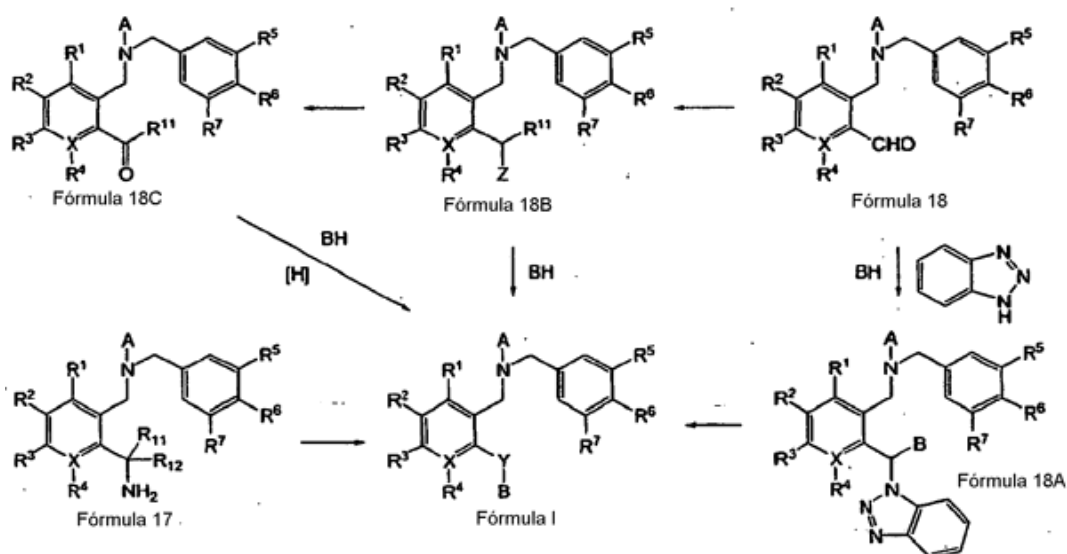
Los compuestos de Fórmula 21 se pueden preparar por aminación reductora de compuestos de aldehídos de Fórmula 6 con aminas de Fórmula 9 y un agente de reducción adecuado tal como borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, en un disolvente adecuado tal como THF, cloruro de metileno, dioxano o tolueno. La reacción avanza a través de la formación de una imina que puede facilitarse
 10 mediante un agente de deshidratación tal como tamices moleculares de 4 A en tolueno a una temperatura de entre 20°C y 111°C , preferentemente a $100^{\circ}\text{C} - 111^{\circ}\text{C}$, seguido de la retirada del disolvente. Como alternativa al compuesto de titanio, puede emplearse preferentemente tetraisopropóxido de titanio, preferentemente en ausencia de un disolvente y a la temperatura ambiente. A continuación, la imina se reduce en un disolvente inerte a la reacción adecuado, preferentemente etanol, con un agente de reducción de hidruro adecuado, preferentemente borohidruro de sodio, a una temperatura de entre 0°C y 80°C , preferentemente a $20^{\circ}\text{C} - 50^{\circ}\text{C}$.

Los compuestos de Fórmula 13 se pueden preparar por animación reductora de compuestos de Fórmula 6 y compuestos de Fórmula 11 con un agente de reducción adecuado tal como borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio. Un agente de reducción preferente es borohidruro de sodio en un disolvente adecuado tal como etanol, THF, cloruro de metileno, dioxano o tolueno. Un disolvente
 20 preferente es etanol a una temperatura de -78°C a 67°C , preferentemente a $0-50^{\circ}\text{C}$.

Como alternativa, los compuestos de Fórmula 13 se pueden preparar por alquilación de compuestos de Fórmula 7 con un haluro de alquilo de Fórmula 12 usando una base adecuada tal como trietil-amina, diisopropil-etil-amina, carbonato de potasio, hidruro de sodio o terc-butóxido de potasio, preferentemente terc-butóxido de potasio en un disolvente inerte a la reacción adecuado tal como THF, cloruro de metileno o dioxano, preferentemente THF, a una
 25 temperatura de entre -40°C y 40°C , preferentemente a $0-30^{\circ}\text{C}$.

Los compuestos de Fórmula 17 en los que R^{11} y R^{12} son tal como se han definido anteriormente se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula 16 mediante la adición de un reactivo de Grignard $R^{11}\text{MgBr}$ tal como bromuro de isopropilmagnesio o etilo en un disolvente inerte a la reacción adecuado tal como tolueno o THF seguido de inactivación con metanol. La imina intermedia obtenida de esta manera se trata a continuación con un agente de
 30 reducción adecuado tal como borohidruro de sodio en metanol para dar el compuesto de Fórmula 17. El nitrito de Fórmula 16 se puede preparar a partir del haluro de Fórmula 15, preferentemente un bromuro, por reacción con cianuro de cobre (I) en un disolvente inerte a la reacción adecuado tal como dimetilformamida o N-metilpirrolidinona, preferentemente DMF, a una temperatura de entre 100°C y 170°C , preferentemente 170°C .

Los compuestos de Fórmula 18 se pueden preparar por reducción de los nitritos de Fórmula 16 con DIBAL-H en un disolvente adecuado tal como diclorometano a una temperatura de entre -40°C y 40°C , preferentemente a -20°C .



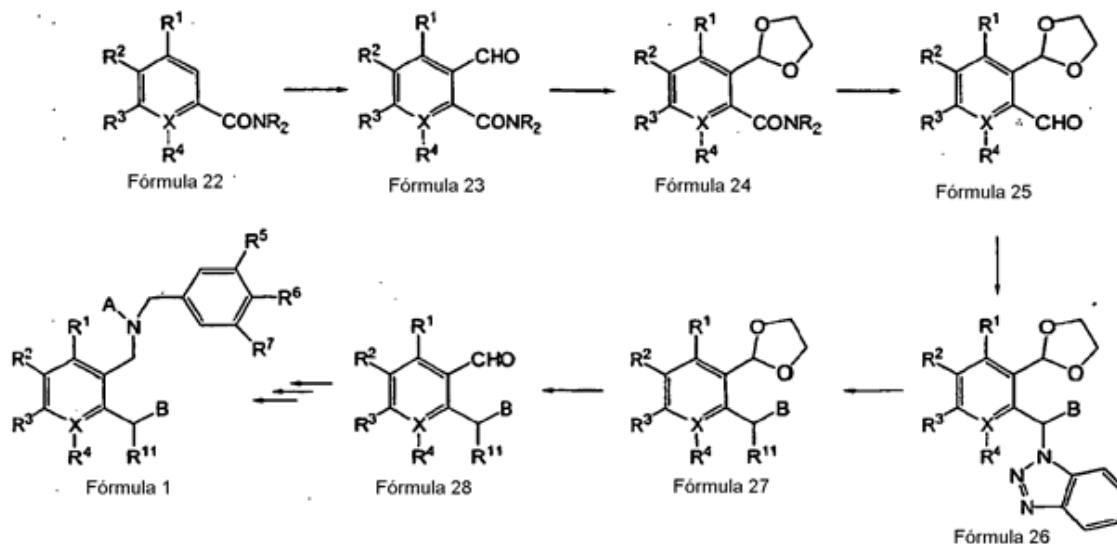
Esquema 3

De acuerdo con el Esquema de reacción 3, A, B, X, Y, Z, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{11} y R^{12} son tal como se ha descrito anteriormente. Los compuestos de Fórmula I deseados se pueden preparar a partir de los compuestos 17 o 18 mediante transformaciones sintéticas conocidas por los expertos en la materia. En particular, aquellos

compuestos de Fórmula I en los que B es $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ e Y es CHR^{11} se pueden preparar preferentemente a partir de compuestos de Fórmula 17 mediante una serie de reacciones que incluyen, pero sin limitación, alquilación, acilación y aminación reductora para añadir secuencialmente los sustituyentes R^{15} y R^{16} deseados. En algunos casos, el compuesto de Fórmula 17 puede hacerse reaccionar con un reactivo bifuncional tal como cloruro de 2-cloroetoxiacetilo o bis(cloroetil) éter para dar un compuesto de Fórmula I en el que B es un grupo cíclico.

En otro aspecto de la presente invención, un compuesto de Fórmula I en el que R^{12} es H puede obtenerse a partir de un compuesto de Fórmula 18A mediante la adición de un reactivo de Grignard tal como bromuro de isopropilmagnesio o etilo en un disolvente inerte adecuado tal como tolueno. El compuesto de Fórmula 18A se prepara a partir del compuesto de Fórmula 18 por reacción con la amina apropiada BH y benzotriazol en un disolvente polar, preferentemente etanol (Katritzky, A. R.; Yannakopoulou, K.; Lue, P.; Rasala, D.; Urogdi, L. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1989, 2, 225–233).

Además, los compuestos de Fórmula I se pueden preparar por conversión de los aldehídos de Fórmula 18 en los compuestos correspondientes de Fórmula 18B en los que Z es OH, por reacción con reactivos de Grignard R^{11}MgBr tales como bromuro de isopropilmagnesio o etilo o fluoroalquilsilanos en presencia de una fuente de fluoruro, seguido de oxidación para dar la cetona correspondiente de Fórmula 18C y la subsiguiente aminación reductora con la amina deseada BH en condiciones determinadas con facilidad por un experto en la materia. En un procedimiento alternativo, los compuestos de Fórmula 18B en los que Z es OH pueden activarse, por ejemplo, por reacción con cloruro de metanosulfonilo en un disolvente inerte a la reacción tal como cloruro de metileno en presencia de una base adecuada tal como trietil-amina para dar un compuesto de Fórmula 18B en el que Z es mesiloxilo. Como alternativa, la activación puede conseguirse por conversión en los haluros correspondientes mediante una diversidad de agentes de halogenación bien conocidos por los expertos en la materia (por ejemplo, tal como se describe en L. A. Paquette (Ed), Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Chichester, Inglaterra, 1995), por ejemplo, usando un agente de bromación adecuado tal como tribromuro de fósforo o una combinación de tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina en un disolvente inerte a la reacción tal como cloruro de metileno, THF o dioxano. Un reactivo preferente es una combinación de tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina, y el disolvente preferente es cloruro de metileno a una temperatura de entre $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y $100\text{ }^\circ\text{C}$, preferentemente a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ – $20\text{ }^\circ\text{C}$, para dar un compuesto de Fórmula 18B en el que Z es Br. Estos compuestos activados de Fórmula 18B pueden hacerse reaccionar con las aminas deseadas BH a temperaturas comprendidas entre $20\text{ }^\circ\text{C}$ y $140\text{ }^\circ\text{C}$, preferentemente a $50\text{ }^\circ\text{C}$ – $120\text{ }^\circ\text{C}$, en un disolvente inerte a la reacción adecuado tal como acetonitrilo.



Esquema 4

De acuerdo con el Esquema 4, A, B, X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^{11} son tal como se ha descrito anteriormente y R^{12} es H. Los compuestos deseados de Fórmula 1 pueden obtenerse a partir del compuesto correspondiente de Fórmula 28 mediante una serie de reacciones sobre el grupo aldehído exactamente análogas a las que se describen en el Esquema 2. Como alternativa, pueden emplearse procedimientos convencionales para convertir el aldehído en un grupo aminometilo o bromometilo, tal como puede encontrarse en L. A. Paquette (Ed), Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Chichester, Inglaterra, 1995, con el fin de emplear rutas alternativas para los compuestos de Fórmula 1 tal como se ha descrito en el Esquema 2.

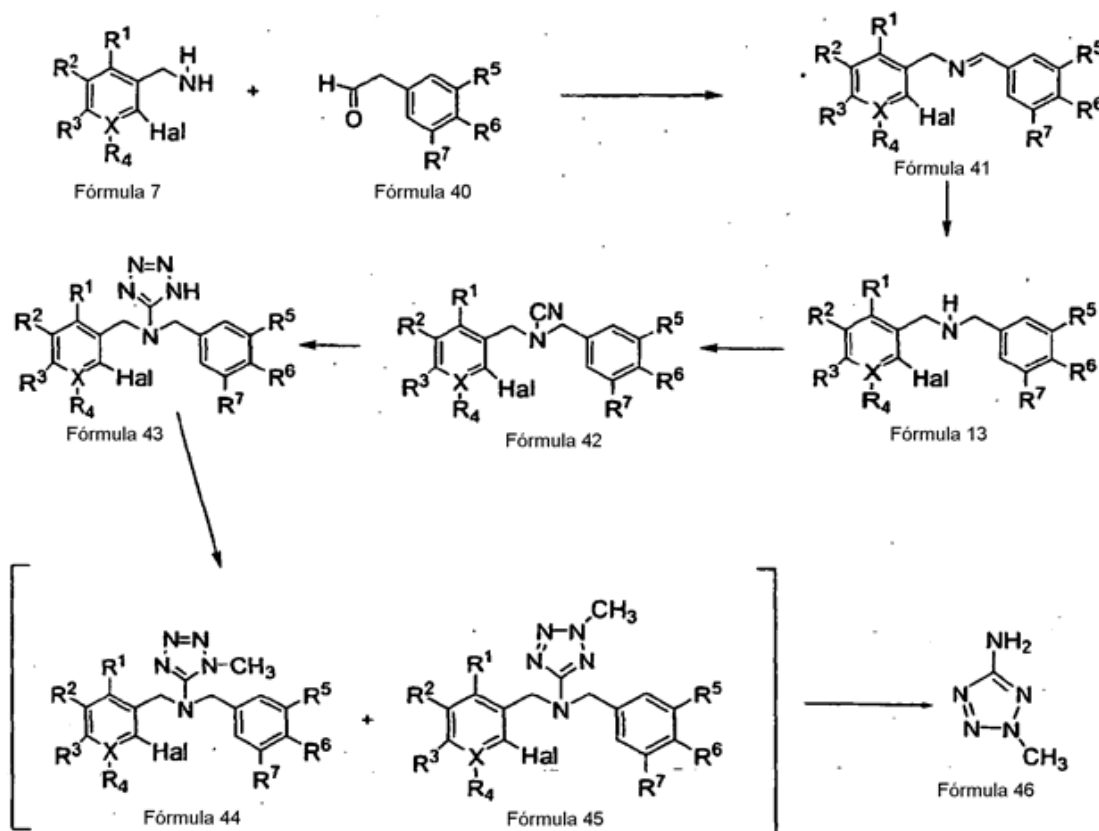
Los compuestos de Fórmula 28 se preparan a partir del dioxolano de Fórmula 27 por hidrólisis ácida, por ejemplo en presencia de ácido toluenosulfónico en un disolvente adecuado tal como acetona a una temperatura de entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y la temperatura de reflujo, preferentemente a la temperatura ambiente.

Los compuestos de Fórmula 27 se preparan a partir de los compuestos correspondientes de Fórmula 26 por reacción con un reactivo organometálico, tal como un reactivo de Grignard, en un disolvente inerte a la reacción adecuado tal como THF o tolueno o, preferentemente, una mezcla de estos disolventes a una temperatura de entre 0 °C y 60 °C, preferentemente a la temperatura ambiente.

- 5 Los compuestos de Fórmula 26 se preparan a partir de los aldehídos correspondientes de Fórmula 25 por reacción con una combinación de la amina deseada BH y benzotriazol en un disolvente inerte a la reacción adecuado tal como etanol a una temperatura de entre 0 °C y 60 °C, preferentemente a la temperatura ambiente. Los compuestos de Fórmula 25 se preparan a partir de las amidas correspondientes de Fórmula 24 por reducción con un reactivo de hidruro de aluminio, preferentemente el complejo 'ato' formado por adición previa de n-butil-litio a hidruro de diisobutilaluminio, en un disolvente inerte a la reacción adecuado tal como THF a una temperatura de entre 0 °C y 30 °C, preferentemente a la temperatura ambiente.

- 15 Los compuestos de Fórmula 24 se preparan a partir del benzaldehído correspondiente de Fórmula 23 por reacción con etilenglicol en condiciones de reacción convencionales conocidas por los expertos en la materia, preferentemente en condiciones de reacción de Dean Stark en un disolvente inerte a la reacción adecuado tal como tolueno en presencia de un catalizador ácido, preferentemente ácido toluenosulfónico.

- 20 Los compuestos de Fórmula 23 se preparan a partir de las amidas correspondientes de Fórmula 22 por reacción con una base fuerte, tal como tetrametilpiperidida de litio o sec-butil-litio en presencia de N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina, en un disolvente inerte a la reacción adecuado tal como THF a una temperatura de entre -100 °C y -60 °C, preferentemente a -78 °C, seguido de la adición de un donador de carboxaldehído tal como dimetilformamida (DMF) o N-formilmorfolina tal como se ha indicado anteriormente.



Esquema 5

- 25 De acuerdo con el Esquema de reacción 5, Hal es un halógeno, X es C, y R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son tal como se ha descrito anteriormente. Los compuestos deseados que se representan como Fórmula 41 en el Esquema 5 se pueden preparar a partir de compuestos de las Fórmulas 7 y 40 por hidrólisis ácida, por ejemplo en presencia de ácido tolueno sulfónico, en un disolvente adecuado tal como acetona, tolueno, THF o cloruro de metileno, preferentemente tolueno, a una temperatura de entre 0 °C y la temperatura de reflujo, preferentemente a la temperatura ambiente.

Los compuestos de Fórmula 13 se pueden preparar por hidratación del doble enlace de la Fórmula 41 por reacción con un agente de reducción tal como borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de

sodio en un disolvente adecuado tal como etanol. La reacción se realiza a una temperatura de entre 0 °C y 78 °C, preferentemente entre 20 °C y 50 °C.

5 Los compuestos de Fórmula 42 se pueden preparar haciendo reaccionar la amina de Fórmula 13 en una base adecuada tal como acetato de sodio y un disolvente adecuado tal como diclorometano y/o etanol con un agente de cianuración, tal como bromuro de cianógeno o N-cianoimidazol a temperatura ambiente. Cuando se determina que la reacción se ha completado, esta se purifica para dar un aceite.

Los compuestos de Fórmula 43 se pueden preparar haciendo reaccionar el compuesto de ciano-amino de Fórmula 42 con una fuente de azida tal como azida de sodio, azida de tri-n-butilestaño o trimetilsililazida en un disolvente tal como tolueno, THF o cloruro de metileno, preferentemente tolueno a una temperatura de 20 °C a 80 °C.

10 Una mezcla de los compuestos de tetrazol-amina metilados que tienen las Fórmulas 44 y 45 se produce por alquilación del compuesto de Fórmula 43 con un agente de alquilación tal como sulfato de dimetilo en un disolvente tal como 2-metil THF, DMF y DMAc a una temperatura de aproximadamente 20 °C a 80 °C.

15 Puede producirse 5-aminotetrazol metílico por hidrogenación de la mezcla de los compuestos de las Fórmulas 44 y 45 usando un catalizador de hidrogenación tal como paladio sobre carbono o hidróxido de paladio en una atmósfera de hidrógeno de 241,32 a 482,63 kPa (de 35 a 70 psi), preferentemente a 275,79 kPa (40 psi) en un disolvente inerte a la reacción tal como metanol, etanol o ácido acético a una temperatura de -78 °C a 70 °C, preferentemente de -78 °C a 40 °C. Otros procedimientos para producir este compuesto se publican en las solicitudes de patente PCT con N° WO2006/056854 y WO2006/03302.

20 Como indicación inicial, en la preparación de compuestos, ha de apreciarse que algunos de los procedimientos de preparación útiles para la preparación de los compuestos que se describen en el presente documento pueden requerir protección de la funcionalidad remota (por ejemplo, amina primaria, amina secundaria, carboxilo en productos intermedios). La necesidad de tal protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y de las condiciones de los procedimientos de preparación. La necesidad de tal protección se determina con facilidad por un experto en la materia. El uso de tales procedimientos de protección/desprotección también está dentro del juicio del experto en la materia. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

30 Por ejemplo, en los esquemas de reacción, ciertos compuestos contienen funcionalidades de amina primaria o ácido carboxílico que pueden interferir con las reacciones de otros sitios de la molécula si se dejan desprotegidos. Por consiguiente, tales funcionalidades pueden protegerse mediante un grupo protector apropiado que puede retirarse en una etapa posterior. Los grupos protectores adecuados para la protección de amina y ácido carboxílico incluyen los grupos protectores que se usan con frecuencia en la síntesis de péptidos (tales como N-t-butoxicarbonilo, benciloxycarbonilo y 9-fluorenilmetileno oxycarbonilo para aminas y ésteres de alquilo o bencilo inferiores para ácidos carboxílicos) que, en general, no son reactivos químicamente en las condiciones de reacción que se describen y típicamente pueden retirarse sin alterar químicamente otra funcionalidad en el compuesto.

35 Se pueden preparar profármacos de los compuestos de la presente invención de acuerdo con procedimientos conocidos por los expertos en la materia. A continuación se describen procedimientos ejemplares.

40 Se pueden preparar profármacos en los que un grupo carboxilo en un ácido carboxílico de los compuestos se sustituye por un éster por combinación del ácido carboxílico con el haluro de alquilo apropiado en presencia de una base tal como carbonato de potasio en un disolvente inerte tal como dimetilformamida a una temperatura de aproximadamente 0 a 100 °C durante de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas. Como alternativa, el ácido se combina con un alcohol apropiado como disolvente en presencia de una cantidad catalítica de ácido tal como ácido sulfúrico concentrado a una temperatura de aproximadamente 20 a 100 °C, preferentemente a la temperatura de reflujo, durante de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas. Otro procedimiento es la reacción del ácido con una cantidad estequiométrica del alcohol en presencia de una cantidad catalítica de ácido en un disolvente inerte tal como tolueno o tetrahidrofurano, produciéndose la retirada concomitante del agua por medios físicos (por ejemplo, un purgador de Dean-Stark) o químicos (por ejemplo, tamices moleculares).

50 Se pueden preparar profármacos en los que se ha derivatizado una función alcohol como un éter por combinación del alcohol con el bromuro o yoduro de alquilo apropiado en presencia de una base tal como carbonato de potasio en un disolvente inerte tal como dimetilformamida a una temperatura de aproximadamente 0 a 100 °C durante de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas. Pueden obtenerse éteres de alcanoilaminometilo por reacción del alcohol con un bis-(alcanoilamino)metano en presencia de una cantidad catalítica de ácido en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano, de acuerdo con un procedimiento que se describe en el documento US 4.997.984. Como alternativa, estos compuestos se pueden preparar mediante los procedimientos que se describen por Hoffman y col. en J. Org. Chem. 1994, 59, 3530.

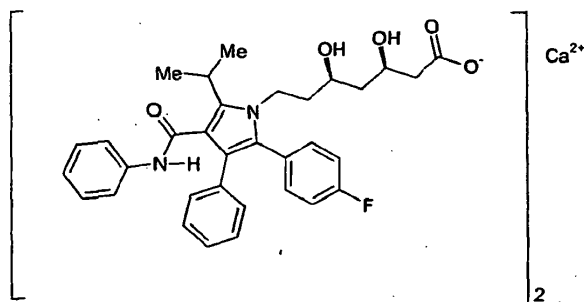
55 Se preparan glicósidos por reacción del alcohol y un carbohidrato en un disolvente inerte tal como tolueno en presencia de un ácido. Típicamente, el agua formada en la reacción se retira a medida que se forma tal como se ha descrito anteriormente. Un procedimiento alternativo es la reacción del alcohol con un haluro de glicosilo protegido adecuadamente en presencia de una base seguido de desprotección.

Se pueden preparar N-(1-hidroxi)alquil)amidas, N-(1-hidroxi-1-(alcoxicarbonil)metil)amidas por reacción de la amida original con el aldehído apropiado en condiciones neutras o básicas (por ejemplo, etóxido de sodio en etanol) a temperaturas comprendidas entre 25 y 70 °C. Pueden obtenerse derivados de N-alcoximetilo o N-1-(alcoxi)alquilo por reacción del compuesto N no sustituido con el haluro de alquilo necesario en presencia de una base en un disolvente inerte.

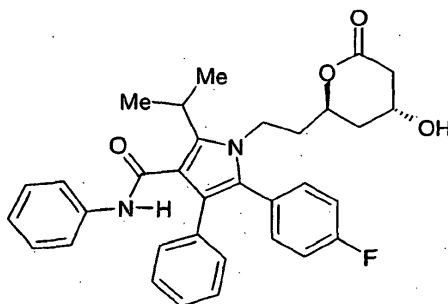
Los compuestos de la presente invención también se pueden usar junto con otros agentes farmacéuticos (por ejemplo, agentes de reducción de colesterol LDL, agentes de reducción de triglicéridos) para el tratamiento de las enfermedades/afecciones que se describen en el presente documento. Por ejemplo, se pueden usar en combinación con un inhibidor de la HMG CoA reductasa, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un inhibidor de la absorción de colesterol, otro inhibidor de CETP, un inhibidor de la secreción de MTP/Apo B, un modulador de PPAR y otros agentes para la disminución de colesterol, tales como un fibrato, niacina, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de ACAT y un secuestrante de ácidos biliares. Otros agentes farmacéuticos incluirían también los siguientes: un inhibidor de la reabsorción de ácidos biliares, un inhibidor del transportador de ácidos biliares ileal, un inhibidor de ACC, un antihipertensivo (tal como NORVASC®), un modulador del receptor de estrógenos selectivo, un modulador del receptor de andrógenos selectivo, un antibiótico, un antidiabético (tal como metformina, un activador de PPAR γ , una sulfonilurea, insulina, un inhibidor de aldosa reductasa (ARI) y un inhibidor de sorbitol deshidrogenasa (SDI)), y aspirina (ácido acetilsalicílico o una aspirina de liberación de óxido nítrico). Tal como se usa en el presente documento, "niacina" incluye todas las formas disponibles tales como formas de niacina de liberación inmediata, de liberación lenta, de liberación prolongada y de baja descarga. La niacina también puede combinarse con otros agentes terapéuticos tales como prostaglandinas y/o estatinas, es decir, lovastatina o simvastatina, que son inhibidores de la HMG CoA y se describen con más detalle a continuación. Esta terapia de combinación se conoce como ADVICOR® (Kos Pharmaceuticals Inc.). En el tratamiento con una terapia de combinación, tanto los compuestos de la presente invención como las otras terapias con fármacos se administran a mamíferos (por ejemplo, seres humanos, del sexo masculino o femenino) por procedimientos convencionales.

La conversión de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG CoA) en mevalonato es una etapa temprana y limitante de la velocidad de la ruta biosintética del colesterol. Esta etapa se cataliza por la enzima HMG CoA reductasa. Las estatinas inhiben la catálisis de esta conversión por la HMG-CoA reductasa. Las estatinas ilustrativas incluyen lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina, rosuvastatina, pitavastatina, ácido (3R,5R)-7-(4-(bencilcarbamoil)-2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-1H-imidazol-1-il)-3,5-dihidroxiheptanoico; ácido (3R,5R)-7-(4-((4-metil-bencil)carbamoil)-2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-1-il)-3,5-dihidroxiheptanoico; y ácido (3R,5R)-7-(4-((3-fluorobencil)carbamoil)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il)-3,5-dihidroxiheptanoico, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La atorvastatina de calcio (es decir, atorvastatina hemicálcica), que se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 5.273.995, que se incorpora en el presente documento por referencia, se comercializa en la actualidad como Lipitor® y tiene la fórmula



La atorvastatina de calcio es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG CoA. En ese sentido, la atorvastatina de calcio es un potente compuesto reductor de lípidos. La forma de ácido carboxílico libre de la atorvastatina existe predominantemente como la lactona de la fórmula



y se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.681.893, que se incorpora en el presente documento por referencia.

Las estatinas incluyen compuestos tales como rosuvastatina, que se da a conocer en el documento de los EE. UU. RE37.314 E, pitivastatina, que se da a conocer en los documentos EP 304063 B1 y US 5.011.930, simvastatina, que se da a conocer en el documento de los EE. UU. 4.444.784; pravastatina, que se da a conocer en el documento de los EE. UU. 4.346.227; cerivastatina, que se da a conocer en el documento de los EE. UU. 5.502.199; mevastatina, que se da a conocer en el documento de los EE. UU. 3.983.140; velostatina, que se da a conocer en el documento de los EE. UU. 4.448.784 y el documento de los EE. UU. 4.450.171; fluvastatina, que se da a conocer en el documento de los EE. UU. 4.739.073; compactina, que se da a conocer en el documento de los EE. UU. 4.804.770; lovastatina, que se da a conocer en el documento de los EE. UU. 4.231.938; dalvastatina, que se da a conocer en la publicación de solicitud de patente europea con N° 738510 A2; fluindostatina, que se da a conocer en la publicación de solicitud de patente europea con N° 363934 A1; atorvastatina, que se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.681.893; atorvastatina de calcio (que es la sal hemicálcica de atorvastatina), que se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 5.273.995; y dihidrocompactina, que se da a conocer en el documento de los EE. UU. 4.450.171.

En las publicaciones internacionales con N° WO 2005/105079; y PCT/IB2005/003461 presentada el 14 de noviembre de 2005, se dan a conocer otros inhibidores de la HMG CoA reductasa, incluyendo ácido (3R,5R)-7-(4-(bencilcarbamoil)-2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-1H-imidazol-1-il)-3,5-dihidroxiheptanoico; ácido (3R,5R)-7-(4-((3-fluorobenril)carbamoil)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il)-3,5-dihidroxiheptanoico; y ácido (3R,5R)-7-((4-(4-metil-bencil)carbamoil)-2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-1-il)-3,5-dihidroxiheptanoico y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

En el aspecto de combinación de la presente invención se puede usar cualquier modulador de PPAR. La expresión modulador de PPAR se refiere a compuestos que modulan la actividad del receptor activador del proliferador de peroxisomas (PPAR) en los mamíferos, en particular en los seres humanos. Tal modulación se determina con facilidad por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos convencionales conocidos en la bibliografía. Se cree que estos compuestos, por medio de la modulación del receptor PPAR, regulan la transcripción de genes clave implicados en el metabolismo de lípidos y glucosa, tales como los implicados en la oxidación de ácidos grasos y también los implicados en el ensamblaje de lipoproteínas de alta densidad (HDL) (por ejemplo, la transcripción del gen de la apolipoproteína AI), reduciendo de esta manera la grasa corporal total y aumentando el colesterol HDL. Gracias a su actividad, estos compuestos también reducen los niveles en plasma de triglicéridos, colesterol VLDL, colesterol LDL y sus componentes asociados, tales como apolipoproteína B en mamíferos, particularmente seres humanos, además de aumentar el colesterol HDL y la apolipoproteína AI. Por lo tanto, estos compuestos son útiles para el tratamiento y la corrección de las diversas dislipidemias que se ha observado que están asociadas con el desarrollo y la incidencia de la aterosclerosis y de enfermedades cardiovasculares, incluyendo la hipoalfalipoproteinemia y la hipertrigliceridemia. Una diversidad de estos compuestos se describen y se mencionan a continuación, si bien otros serán conocidos por los expertos en la materia. Las publicaciones internacionales con N° WO2004/048334; WO 2005/092845; y WO 2008/003495. dan a conocer ciertos compuestos que son activadores de PPAR α , incluyendo el éster 3-trifluorometil-bencílico del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxil)-fenil]-piperidin-1-carboxílico; éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidin-1-carboxílico; ácido 5-[4-(4-etil-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico; y ácido 5-[2-[4-(3,4-difluoro-fenoxi)-fenil]-etilsulfamoil]-2-metil-benzoico; y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

En el aspecto de combinación de la presente invención se puede usar cualquier otro modulador de PPAR. En particular, los moduladores de PPAR β y/o PPAR γ pueden ser útiles en combinación con compuestos de la presente invención. Se describen inhibidores de PPAR ejemplares en la Publicación Internacional con N° WO 2003/084916, tales como el ácido {5-metoxi-2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-benciloxi)-bencilsulfanil]-fenoxi}-acético y el ácido {5-metoxi-2-metil-4-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-bencilsulfanil]-fenoxi}-acético; y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

En el aspecto de combinación de la presente invención se puede usar cualquier inhibidor de la secreción de MTP/Apo B (proteína de transferencia de triglicéridos microsomal y/o apolipoproteína B). La expresión inhibidor de la secreción de MTP/Apo B se refiere a compuestos que inhiben la secreción de triglicéridos, éster de colesterol y fosfolípidos. Los expertos en la materia pueden determinar con facilidad tal inhibición de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Wetterau, J. R., 1992, Science, 258: 999). A continuación se describe y se menciona una diversidad de estos compuestos, si bien los expertos en la materia conocerán otros inhibidores de MTP/Apo B, incluyendo implitapide (Bayer) y compuestos adicionales tales como los que se describen en los documentos WO 96/40640 y WO 98/23593, (dos publicaciones ejemplares).

Por ejemplo, los siguientes inhibidores de la secreción de MTP/Apo B son particularmente útiles:

[2-(1H-[1,2,4,]triazol-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il]-amida del ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico;
[2-(2-acetilamino-etil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-amida del ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico;

éster metílico del ácido (2-{6-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-etil)-carbámico;

[2-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-amida del ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico;

5 [2-(2,2-difenil-etil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-amida del ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico;

[2-(2-etoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-amida del ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico;

(S)-N-{2-bencil(metil)amino}-2-oxo-1-feniletíl]-1-metil-5-[4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxamido]-1H-indolo-2-carboxamida;

10 (pentilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (S)-2-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolin-6-carboxílico;

1H-indolo-2-carboxamida, 1-metil-N-[(1S)-2-[metil(fenilmetil)amino]-2-oxo-1-peniletíl]-5-[[[4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]; y

N-[(1S)-2-(bencilmetilamino)-2-oxo-1-feniletíl]-1-metil-5-[[[4'-(trifluorometil)bfenil-2-il]carbonil]amino]-1H-indolo-2-carboxamida.

15 En el aspecto de combinación de la presente invención se puede usar cualquier inhibidor de la HMG CoA sintasa. La expresión inhibidor de HMG CoA sintasa se refiere a compuestos que inhiben la biosíntesis de la hidroximetilglutaril-coenzima A a partir de la acetil-coenzima A y de la acetoacetil-coenzima A, catalizada por la enzima HMG CoA sintetasa. Tal inhibición se determina con facilidad por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos convencionales (Meth Enzymol. 1975; 35: 155-160; Meth. Enzymol. 1985; 110: 19-26 y las referencias citadas en ese documento). A continuación se describe y se menciona una diversidad de estos compuestos, si bien otros inhibidores de la HMG CoA sintasa serán conocidos por los expertos en la materia. La patente de los EE. UU. con N° 5.120.729 (cuya divulgación se incorpora por la presente por referencia) da a conocer ciertos derivados de la beta-lactama. La patente de los EE. UU. con N° 5.064.856 (cuya divulgación se incorpora por la presente por referencia) da a conocer ciertos derivados de la espiro-lactona preparados cultivando un microorganismo (MF5253). La patente de los EE. UU. con N° 4.847.271 da a conocer ciertos compuestos de oxetano tales como derivados del ácido 11-(3-hidroximetil-4-oxo-2-oxetanyl)-3,5,7-trimetil-2,4-undeca-dienoico.

20

25

En el aspecto de combinación de la presente invención se puede usar cualquier compuesto que reduzca la expresión del gen de la HMG CoA reductasa. Estos agentes pueden ser inhibidores de la transcripción de la HMG CoA reductasa que bloquean la transcripción del ADN o inhibidores de la traducción que impiden o reducen la traducción del ARNm que codifica para la HMG CoA reductasa para dar la proteína. Tales compuestos pueden afectar o bien a la transcripción o a la traducción directamente, o bien pueden biotransformarse en compuestos que tienen las actividades que se mencionan anteriormente por una o más enzimas de la cascada de biosíntesis del colesterol o pueden conducir a la acumulación de un metabolito de isopreno que tiene las actividades que se mencionan anteriormente. Tales compuestos pueden dar lugar a este efecto mediante la reducción de los niveles de SREBP (proteína de unión al receptor de esterol) mediante la inhibición de la actividad de proteasas del sitio 1 (S1P) o agonizando el receptor oxzgenal o SCAP. Tal regulación se determina con facilidad por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos convencionales (Meth. Enzymol. 1985; 110: 9-19). Varios compuestos se describen y se mencionan a continuación, si bien otros inhibidores del gen de la expresión de HMG CoA reductasa serán conocidos por los expertos en la materia. La patente de los EE. UU. con N° 5.041.432 da a conocer ciertos derivados de lanosterol 15-sustituídos. Se analizan otros esteroides oxigenados que reprimen la síntesis de la HMG CoA por E. I. Mercer (Prog. Lip. Res. 1993; 32: 357-418).

30

35

40

En el aspecto de terapia de combinación de la presente invención, como el segundo compuesto se puede usar cualquier compuesto adicional que tenga actividad como inhibidor de la CETP. La expresión inhibidor de CETP se refiere a compuestos que inhiben el transporte mediado por la proteína de transferencia de éster de colesterilo (CETP) de diversos ésteres de colesterilo y triglicéridos de HDL a LDL y VLDL. Tal actividad inhibidora de CETP se determina con facilidad por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, la patente de los EE. UU. con N° 6.140.343). Una diversidad de inhibidores de CETP serán conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo los que se dan a conocer en la patente de los EE. UU. de cesión común con N° 8.140.343, y la patente de los EE. UU. de cesión común con N° 6.197.786. Los inhibidores de CETP que se describen en estas patentes incluyen compuestos tales como el éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico, que también se conoce como torcetrapib. También se describen inhibidores de CETP en la patente de los EE. UU. con N° 6.723.752, que incluye una serie de inhibidores de CETP incluyendo el (2R)-3-[[3-(4-cloro-3-etil-fenoxi)-fenil]-[[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil-metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol. Además, en la solicitud de patente de los EE. UU. con N° 101807838 presentada el 23 de marzo de 2004, también se describen inhibidores de la CETP incluidos en el presente documento. La patente de los EE. UU. con N° 5.512.548 da a conocer ciertos derivados de polipéptido que tienen actividad como inhibidores de la CETP, mientras que ciertos derivados de rosenonolactona inhibidores de la CETP y análogos de éster de colesterilo que contienen fosfato se describen en J. Antibiot., 49 (8): 815-816 (1996), y Bioorg. Med. Chem. Lett.; 6: 1951-1954 (1996), respectivamente.

45

50

55

60 Los inhibidores de CETP ejemplares incluyen éster etílico del ácido [2R,4S]-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico; cis-(2R,4S)-2-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-8-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carbonil}-ciclohexil)-acetamida; (2R)-3-[[3-(4-cloro-3-etil-fenoxi)-fenil]-[[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-

metil]-amino)-1,1,1-trifluoro-2-propanol; y éster isopropílico del ácido (2*R*,4*R*,4*aS*)-4-[amino-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-metil]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de dichos compuestos.

5 En el aspecto de combinación de la presente invención se puede usar cualquier inhibidor de la escualeno sintetasa se puede usar. La expresión inhibidor de la escualeno sintetasa se refiere a compuestos que inhiben la condensación de 2 moléculas de farnesilpirofosfato para formar escualeno, catalizada por la enzima escualeno sintetasa. Tal inhibición se determina con facilidad por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos convencionales (Meth. Enzymol. 1969; 15: 393-454 y Meth. Enzymol. 1985; 110: 359-373 y referencias contenidas en ese documento). Una variedad de estos compuestos se describen y se mencionan a continuación, si bien otros inhibidores de la escualeno sintetasa serán conocidos por los expertos en la materia. La patente de Estados Unidos con N° 5.026.554 da a conocer productos de fermentación del microorganismo MF5465 (ATCC 74011) incluyendo el ácido zaragóxico. Se ha recopilado un resumen de otros inhibidores de la escualeno sintetasa patentados (Curr. Op. Ther. Patents (1993) 861-4).

15 En el aspecto de combinación de la presente invención se puede usar cualquier inhibidor de la escualeno epoxidasa. La expresión inhibidor de la escualeno epoxidasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de escualeno y oxígeno molecular en escualen-2,3-epóxido, catalizada por la enzima escualeno epoxidasa. Tal inhibición se determina con facilidad por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos convencionales (Blochim. Biophys. Acta 1984; 794: 466-471). Una diversidad de estos compuestos se describen y se mencionan a continuación, si bien otros inhibidores de la escualeno epoxidasa serán conocidos por los expertos en la materia. Las patentes de los EE. UU. con N° 5.011.859 y 5.064.864 describen ciertos análogos de fluoro del escualeno. La publicación EP 395.768 A da a conocer ciertos derivados de alil-amina sustituidos. La publicación PCT WO 9312069 A da a conocer ciertos derivados de amino alcohol. La patente de los EE. UU. con N° 5.051.534 da a conocer ciertos derivados de ciclopropiloxi-escualeno.

25 En el aspecto de combinación de la presente invención se puede usar como el segundo componente cualquier inhibidor de la escualeno ciclasa. La expresión inhibidor de la escualeno ciclasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de escualen-2,3-epóxido en lanosterol, catalizada por la enzima escualeno ciclasa. Tal inhibición se determina con facilidad por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos convencionales (FEBS Lett. 1989; 244: 347-350). Además, los compuestos que se describen y que se mencionan a continuación son inhibidores de la escualeno ciclasa, si bien otros inhibidores de la escualeno ciclasa serán también conocidos por los expertos en la materia. La publicación PCT WO9410150 da a conocer ciertos derivados de la 1,2,3,5,6,7,8,8*a*-octahidro-5,5,8-(beta)-trimetil-6-isoquinolinaamina, tal como la N-trifluoroacetil-1,2,3,5,8,7,8,8*a*-octahidro-2-alil-5,5,8-(beta)-trimetil-6-(beta)-isoquinolinaamina. La publicación de patente de Francia 2697250 da a conocer ciertos derivados de beta, beta-dimetil-4-piperidina etanol tales como 1-(1,5,9-trimetildecil)-beta,beta-dimetil-4-piperidinaetanol.

35 En el aspecto de combinación de la presente invención se puede usar como el segundo componente cualquier inhibidor de escualeno epoxidasa/escualeno ciclasa combinado. La expresión inhibidor de escualeno epoxidasa/escualeno ciclasa combinado se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de escualeno en lanosterol a través de un producto intermedio de escualen-2,3-epóxido. En algunos ensayos no es posible distinguir entre inhibidores de escualeno epoxidasa e inhibidores de escualeno ciclasa, si bien estos ensayos son reconocidos por los expertos en la materia. Por lo tanto, la inhibición por inhibidores combinados de escualeno epoxidasa/escualeno ciclasa se determina con facilidad por los expertos en la materia de acuerdo con los ensayos convencionales que se mencionan anteriormente para inhibidores de escualeno ciclasa o de escualeno epoxidasa. Una diversidad de estos compuestos se describen y se mencionan a continuación, si bien otros inhibidores de escualeno epoxidasa/escualeno ciclasa serán conocidos por los expertos en la materia. Las patentes de los EE. UU. con N° 5.084.461 y 5.278.171 dan a conocer ciertos derivados de azadecalina. La publicación EP 468.434 da a conocer ciertos derivados de piperidil éter y tio-éter tales como 2-(1-piperidil)pentil-isopentil-sulfóxido y sulfuro de 2-(1-piperidil)etiletilo. La publicación PCT WO 9401404 da a conocer ciertas acil-piperidinas tales como 1-(1-oxopentil-5-feniltio)-4-(2-hidroxi-1-metil)-etil)piperidina. La patente de los EE. UU. con N° 5.102.915 da a conocer ciertos derivados de ciclopropiloxi-escualeno.

50 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse junto con compuestos naturales que actúan reduciendo los niveles en plasma de colesterol. Estos compuestos de origen natural se denominan comúnmente nutracéuticos e incluyen, por ejemplo, extracto de ajo y niacina. Está disponible una forma de liberación lenta de niacina y se conoce como Niaspan. La niacina también puede combinarse con otros agentes terapéuticos tales como lovastatina, u otro es un inhibidor de la HMG CoA reductasa. Esta terapia de combinación con lovastatina es conocida como ADVICOR™ (Kos Pharmaceuticals Inc.).

55 En el aspecto de combinación de la presente invención se puede usar como agente adicional cualquier inhibidor de la absorción de colesterol. La expresión inhibición de la absorción del colesterol se refiere a la capacidad de un compuesto para impedir que el colesterol contenido dentro de la luz del intestino entre en las células intestinales y/o pase desde el interior de las células intestinales al sistema linfático y/o al torrente circulatorio. Los expertos en la materia pueden determinar con facilidad tal actividad de inhibición de la absorción de colesterol de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, J. Lipid Res. (1993), 34: 377-395). Los inhibidores de la absorción del colesterol son conocidos por los expertos en la materia y se describen, por ejemplo, en el documento PCT WO

94/00480, Un ejemplo de un inhibidor de la absorción de colesterol aprobado recientemente es ZETIA™ (ezetimibe) (Schering-Plough/Merck).

En el aspecto de terapia de combinación de la presente invención se puede usar cualquier inhibidor de ACAT. La expresión inhibidor de ACAT se refiere a compuestos que inhiben la esterificación intracelular del colesterol de la dieta por la enzima acil CoA: colesterol aciltransferasa. Tal inhibición puede determinarse con facilidad por un experto en la materia de acuerdo con ensayos convencionales, tales como el procedimiento de Heider y col. que se da a conocer en *Journal of Lipid Research.*, 24: 1127 (1983). Los expertos en la materia conocen una diversidad de estos compuestos, por ejemplo, la patente de los EE. UU. con N° 5.510.379 da a conocer ciertos carboxisulfonatos, mientras que los documentos tanto WO 96/26948 como WO 96/10559 dan a conocer derivados de urea que tienen actividad inhibidora de ACAT. Los ejemplos de inhibidores de ACAT incluyen compuestos como Avasimibe (Pfizer), CS-505 (Sankyo) y Eflucimibe (Eli Lilly y Pierre Fabre).

Se puede usar un inhibidor de lipasa en el aspecto de la terapia de combinación de la presente invención. Un inhibidor de lipasa es un compuesto que inhibe la escisión metabólica de los triglicéridos de la dieta o fosfolípidos del plasma en ácidos grasos libres y los correspondientes glicéridos (por ejemplo, EL, HL, etc.). En condiciones fisiológicas normales, la lipólisis se produce mediante un procedimiento de dos etapas que implica la acilación de un resto de serina activado de la enzima lipasa. Esto conduce a la producción de un producto intermedio de hemiacetal de ácido graso-lipasa, que entonces se escinde para liberar un diglicérido. Después de una desacilación adicional, se escinde el producto intermedio de lipasa-ácido graso, produciendo una lipasa libre, un glicérido y ácido graso. En el intestino, los ácidos grasos libres resultantes y los monoglicéridos se incorporan en micelas de ácido biliar-fosfolípido, que posteriormente se absorben a nivel del borde en cepillo del intestino delgado. La micelas, finalmente, entran en la circulación periférica como quilomicrones. Los expertos en la materia pueden determinar con facilidad tal actividad de inhibición de lipasas de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, *Methods Enzymol.*, 286: 190-231).

La lipasa pancreática media en la escisión metabólica de los ácidos grasos a partir de triglicéridos en las posiciones del carbono 1 y 3. El sitio principal del metabolismo de las grasas ingeridas se encuentra en el duodeno y el yeyuno proximal, por la lipasa pancreática, que normalmente se segrega en gran exceso con respecto a las cantidades necesarias para la degradación de las grasas en el intestino delgado superior. Debido a que la lipasa pancreática es la enzima principal requerida para la absorción de los triglicéridos de la dieta, los inhibidores tienen utilidad en el tratamiento de la obesidad y los otros trastornos relacionados. Los expertos en la materia pueden determinar con facilidad tal actividad de inhibición de la lipasa pancreática de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, *Methods Enzymol.*, 286: 190-231). La lipasa gástrica es una lipasa inmunológicamente distinta que es responsable de aproximadamente un 10 a un 40 % de la digestión de las grasas de la dieta. La lipasa gástrica se segrega en respuesta a una estimulación mecánica, la ingestión de alimento, la presencia de una comida grasa o por agentes simpáticos. La lipólisis gástrica de las grasas ingeridas tiene importancia fisiológica en la provisión de los ácidos grasos necesarios para desencadenar la actividad de la lipasa pancreática en el intestino, y también tiene importancia para la absorción de grasas en una diversidad de trastornos fisiológicos y patológicos asociados con la insuficiencia pancreática. Véase, por ejemplo, C. K. Abrams, y col., *Gastroenterology*, 92, 125 (1987). Los expertos en la materia pueden determinar con facilidad tal actividad de inhibición de la lipasa gástrica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, *Methods Enzymol.* 286: 190-231).

Un experto en la materia conoce una diversidad de inhibidores de la lipasa gástrica y/o pancreática. Son inhibidores de lipasas preferentes los inhibidores que se seleccionan del grupo que consiste en lipstatina, tetrahidrolipstatina (orlistat), vallactona, esterastina, ebelactona A y ebelactona B. Se prefiere especialmente el compuesto tetrahidrolipstatina. El inhibidor de lipasa, N-3-trifluorometilfenil-N'-3-cloro-4'-trifluorometilfenilurea, y los diversos derivados de urea relacionados con el mismo, se dan a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.405.644. El inhibidor de lipasa, esteracina, se describe en las patentes de los EE. UU. con N° 4.189.438 y 4.242.453. El inhibidor de lipasa, ciclo-O,O'-[(1,6-hexanodiol)-bis-(iminocarbonil)]dioxima, y las diversas bis(iminocarbonil)dioximas relacionadas con la misma, se pueden preparar tal como se describe en Petersen y col., *Liebig's Annalen*, 562, 205-229 (1949).

En el presente documento se describe a continuación una diversidad de inhibidores de la lipasa pancreática. En la patente de los EE. UU. con N° 4.598.089 se dan a conocer los inhibidores de la lipasa pancreática lipstatina, lactona del ácido (2S,3S,5S,7Z,10Z)-5-[(S)-2-formamido-4-metil-valeriloxi]-2-hexil-3-hidroxi-7,10-hexadecanoico, y tetrahidrolipstatina (orlistat), lactona del ácido 1,3 (2S,3S,5S)-5-[(S)-2-formamido-4-metil-valeriloxi]-2-hexil-3-hidroxi-hexadecanoico, y los derivados de N-formil-leucina sustituidos de diversas maneras y estereoisómeros de los mismos. Por ejemplo, la tetrahidrolipstatina se prepara tal como se describe en, por ejemplo, las patentes de los EE. UU. con N° 5.274.143; 5.420.305; 5.540.917; y 5.643.874. En la patente de los EE. UU. con N° 4.452.813 se describe el inhibidor de la lipasa pancreática, FL-386, 1-[4-(2-metil-propil)ciclohexil]-2-[(fenilsulfonil)oxi]-etanona, y los derivados de sulfonato sustituidos de diversas maneras relacionados con el mismo. El Inhibidor de la lipasa pancreática, WAY-121898, 4-fenoxifenil-4-metilpiperidin-1-il-carboxilato, y los diversos ésteres carbamato y sales farmacéuticamente aceptables relacionadas con el mismo, se describen en las patentes de los EE. UU. con N° 5.512.565, 5.391.571 y 5.602.151. En Kitahara, y col., *J. Antibiotics*, 40 (11), 1647-1650 (1987) se da a conocer el inhibidor de la lipasa pancreática vallactona, y un procedimiento para la preparación del mismo por medio del cultivo microbiano de la cepa de *Actinomycetes* MG147-CF2. Los inhibidores de las lipasas pancreáticas, ebelactona A y

ebelactona B, y un procedimiento para la preparación de los mismos mediante el cultivo microbiano de la cepa de Actinomycetes MG7-G1, se dan a conocer en Umezawa, y col., J. Antibiotics, 33, 1594-1596 (1980). El uso de las ebelactonas A y B en la supresión de la formación de monoglicéridos se describe en la solicitud de patente de Japón abierta a inspección pública 08-143457, publicada el 4 de junio de 1996. Otros compuestos que se comercializan para la hiperlipidemia, incluyendo la hipercolesterolemia y que se pretende que ayuden a prevenir o tratar la aterosclerosis, incluyen secuestrantes de ácidos biliares tales como Welchol®, Colestid®, LoCholest® y Questran®; y derivados de ácido fibrico, tales como Atromid®, Lopid® y Tricor®.

La diabetes puede tratarse administrando a un paciente que tiene diabetes (especialmente de Tipo II), resistencia a la insulina, alteración de la tolerancia a la glucosa, síndrome metabólico, o similares, o cualquiera de las complicaciones de la diabetes tales como neuropatía, nefropatía, retinopatía o cataratas, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención junto con otros agentes (por ejemplo, insulina) que se pueden usar para tratar la diabetes. Esto incluye las clases de agentes antidiabéticos (y los agentes específicos) que se describen en el presente documento.

Como el segundo agente en combinación con un compuesto de la presente invención se puede usar cualquier inhibidor de la glicógeno fosforilasa. La expresión inhibidor de la glicógeno fosforilasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de glicógeno en glucosa-1-fosfato, que se cataliza por la enzima glicógeno fosforilasa. Los expertos en la materia pueden determinar con facilidad tal actividad de inhibición de la glicógeno fosforilasa de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, J. Med. Chem., 41 (1998) 2934-2938). Los expertos en la materia conocen diversos inhibidores de la glicógeno fosforilasa incluyendo los que se describen en los documentos WO 96/139384 y WO 96/39385.

Se puede usar cualquier inhibidor de la aldosa reductasa junto con un compuesto de la presente invención. La expresión inhibidor de la aldosa reductasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de glicógeno en sorbitol, que se cataliza por la enzima aldosa reductasa. Los expertos en la materia pueden determinar con facilidad tal actividad de inhibición de la aldosa-reductasa de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, J. Malone, Diabetes, 29: 861-864 (1980), "Red Cell Sorbitol, an Indicator of Diabetic Control"). Los expertos en la materia conocen una diversidad de inhibidores de la aldosa reductasa tales como los que se dan a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 6.579.879, que incluyen 6-(5-cloro-3-metil-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-piridazin-3-ona.

Se puede usar cualquier inhibidor de la sorbitol deshidrogenasa junto con un compuesto de la presente invención. La expresión inhibidor de la sorbitol deshidrogenasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de sorbitol en fructosa, que se cataliza por la enzima sorbitol deshidrogenasa. Tal actividad de inhibidor de la sorbitol-deshidrogenasa se determina con facilidad por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Analyt. Biochem (2000) 280: 329-331). Se conoce una diversidad de inhibidores de la sorbitol deshidrogenasa; por ejemplo, las patentes de los EE. UU. con N° 5.728.704 y 5.866.578 dan a conocer compuestos y un procedimiento para tratar o prevenir complicaciones diabéticas mediante la inhibición de la enzima sorbitol deshidrogenasa.

Se puede usar cualquier inhibidor de glucosidasa en combinación con un compuesto de la presente invención. Un inhibidor de glucosidasa inhibe la hidrólisis enzimática de carbohidratos complejos por glicósido hidrolasas, por ejemplo amilasa o maltasa, en azúcares biodisponibles sencillos, por ejemplo, glucosa. La rápida acción metabólica de las glucosidasas, en particular después de la ingestión de niveles altos de carbohidratos, produce un estado de hiperglucemia alimentaria que, en sujetos obesos o diabéticos, conduce a una mayor secreción de insulina, un aumento en la síntesis de grasas y una reducción en la degradación de grasas. Después de estas hiperglucemias a menudo se produce una hipoglucemia, debido a los niveles aumentados de insulina presentes. Además, se sabe que el quimo que permanece en el estómago estimula la producción de jugo gástrico, que inicia o favorece el desarrollo de gastritis o úlceras duodenales. Por consiguiente, se sabe que los inhibidores de glucosidasas tienen utilidad para acelerar el paso de los carbohidratos a través del estómago, y para inhibir la absorción de glucosa desde el intestino. Además, como consecuencia se retrasa o reduce la conversión de carbohidratos en lípidos del tejido graso y la posterior incorporación de la grasa alimentaria a los depósitos del tejido graso, con el beneficio asociado de reducir o evitar las anomalías perjudiciales que se producen como consecuencia de ello. Los expertos en la materia pueden determinar con facilidad tal actividad de inhibición de glucosidasas de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Biochemistry (1969) 8: 4214).

Un inhibidor de glucosidasas en general preferente, incluye un inhibidor de amilasas. Un inhibidor de amilasas es un inhibidor de glucosidasas que inhibe la degradación enzimática del almidón o glicógeno para producir maltosa. Los expertos en la materia pueden determinar con facilidad tal actividad de inhibición de las amilasas de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Methods Enzymol. (1955) 1: 149). La inhibición de tal degradación enzimática es beneficiosa para reducir la cantidad de azúcares biodisponibles, incluyendo glucosa y maltosa, y los trastornos perjudiciales asociados que se producen como resultado de ello.

Un experto en la materia conoce una diversidad de inhibidores de glucosidasas, y se proporcionan ejemplos a continuación. Son inhibidores de glucosidasas preferentes los inhibidores seleccionados del grupo que consiste en acarbosa, adiposina, voglibosa, miglitol, emiglitalo, camiglibosa, tendamistato, trestatina, pradimicina-Q y salbostatina. El inhibidor de glucosidasa acarbosa y los diversos derivados amino azúcar relacionados con el mismo,

se describen en las patentes de los EE. UU. con N° 4.062.950 y 4.174.439 respectivamente. El inhibidor de glucosidasa adiposina se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.254.256. En la patente de los EE. UU. con N° 4.701.559 se describen el inhibidor de glucosidasa voglibosa, 3,4-didesoxi-4-[[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]amino]-2-C-(hidroximetil)-D-epi-inositol, y los diversos pseudoaminoazúcares N-sustituidos relacionados con el mismo. En la patente de los EE. UU. con N° 4.639.436 se describe el inhibidor de glucosidasa miglitol, (2R,3R,4R,5S)-1-(2-hidroxietil)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidinatriol, y las diversas 3,4,5-trihidroxipiperidinas relacionadas con el mismo. El inhibidor de glucosidasa emiglitato, p-[2-[(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)piperidino]etoxi]-benzoato de etilo, los diversos derivados relacionados con el mismo y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, se dan a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 5.192.772. En la patente de los EE. UU. con N° 4.634.765 se describe el inhibidor de glucosidasa MDL-25637, 2,6-didesoxi-7-O-β-D-glucopiranosil-2,6-imino-D-glicero-L-glucoheptitol, los diversos homodisacáridos relacionados con el mismo y las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables del mismo. En las patentes de los EE. UU. con N° 5.157.116 y 5.504.078 se describe el inhibidor de glucosidasa camiglibosa, sesquihidrato de metil-6-desoxi-6-[(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)piperidino]-α-D-glucopiranosido, los derivados de desoxi-nojirimicina relacionados con el mismo, las diversas sales farmacéuticamente aceptables del mismo y procedimientos de síntesis para la preparación de los mismos. El inhibidor de glucosidasa, salbostatina y los diversos pseudosacáridos relacionados con el mismo, se dan a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 5.091.524.

Un experto en la materia conoce una diversidad de inhibidores de amilasas. El inhibidor de la amilasa tendamistat y los diversos péptidos cíclicos relacionados con el mismo se dan a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.451.455. En la patente de los EE. UU. con N° 4.623.714 se dan a conocer el inhibidor de amilasa AI-3688 y los diversos polipéptidos cíclicos relacionados con el mismo. En la patente de los EE. UU. con N° 4.273.765 se dan a conocer el inhibidor de amilasa trestatina, que consiste en una mezcla de trestatina A, trestatina B y trestatina C y los diversos aminoazúcares que contienen trehalosa relacionados con el mismo.

Los compuestos anti-diabéticos adicionales que se pueden usar como el segundo agente junto con un compuesto de la presente invención, incluyen, por ejemplo, los siguientes: biguanidas (por ejemplo, metformina), secretagogos de insulina (por ejemplo, sulfonilureas y glinidas), glitazonas, agonistas de PPARγ distintos de glitazona, agonistas de PPARβ, inhibidores de DPP-IV, inhibidores de PDE5, Inhibidores de GSK-3, antagonistas de glucagón, inhibidores de f-1,6-BPasa (Metabasis/Sankyo), GLP-1/análogos (AC 2993, que también se conoce como exendin-4), insulina y miméticos de insulina (productos naturales de Merck). Otros ejemplos incluirían inhibidores de PKC-β y agentes de ruptura de AGE.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar junto con agentes anti-obesidad. Se puede usar cualquier agente anti-obesidad como el segundo agente en tales combinaciones y en el presente documento se proporcionan ejemplos. Los expertos en la materia pueden determinar con facilidad tal actividad antiobesidad de acuerdo con ensayos convencionales conocidos en la técnica.

Los agentes antiobesidad adecuados incluyen fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, fentermina, agonistas de receptores β₃ adrenérgicos, inhibidores de la secreción de apolipoproteína-B/proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (apo-B/MTP), agonistas de MCR-4, agonistas de colecistoquinina-A (CCK-A), inhibidores de la recaptación de monoamina (por ejemplo, sibutramina), agentes simpatomiméticos, agentes serotoninérgicos, antagonistas de receptores de cannabinoides (CB-1) (por ejemplo, rimonabant que se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 5.624.941 (SR-141.716A), compuestos de purina, tales como los que se describen en la publicación de patente de los EE. UU. con N° 2004/0092520; compuestos de pirazolo[1,5-a]-[1,3,5]triazina, tales como los que se describen en la solicitud de patente de los EE. UU. no provisional con N° 10/763105 presentada el 21 de enero de 2004; y compuestos de pirazolilo e imidazolilo bicíclicos, tales como los que se describen en la solicitud provisional de los EE. UU. con N° 60/518280 presentada el 7 de noviembre de 2003), agonistas de dopamina (por ejemplo, bromocriptina), análogos del receptor de la hormona estimuladora de melanocitos, agonistas de 5HT_{2c}, antagonistas de la hormona concentradora de melanina, leptina (la proteína OB), análogos de leptina, agonistas del receptor de leptina, antagonistas de galanina, inhibidores de lipasa (por ejemplo, tetrahidrolipstatina, es decir orlistat), agonistas de bombesina, agentes anoréxicos (por ejemplo, un agonista de bombesina), antagonistas del Neuropeptido-Y, tiroxina, agentes tiromiméticos, deshidroepiandrosteronas o análogos de las mismas, agonistas o antagonistas del receptor de glucocorticoides, antagonistas del receptor de orexina, antagonistas de la proteína de unión a urocortina, agonistas del receptor del péptido 1 semejante a glucagón, factores neurotróficos ciliares (por ejemplo, Axokine™), proteínas relacionadas con agouti humanas (AGRP), antagonistas del receptor de grelina, antagonistas o agonistas inversos del receptor de histamina 3, agonistas del receptor de neuromedina U y similares.

El rimonabant (SR141716A que también se conoce con el nombre comercial Accomplia™ disponible en Sanofi-Synthelabo) también se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 5.624.941. Otros antagonistas de CB-1 adecuados incluyen los que se dan a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 5.747.524, 6.432.984 y 6.518.264; las publicaciones de patente de los EE. UU. con N° US2004/0092520, US2004/0157839, US2004/0214855 y US2004/0214838; la solicitud de patente de los EE. UU. con el con N° de serie 10/971599 presentada el 22 de octubre de 2004; y las publicaciones de patente PCT con N° WO 02/076949, WO 03/075660, WO04/048317, WO04/013120 y WO 04/012671.

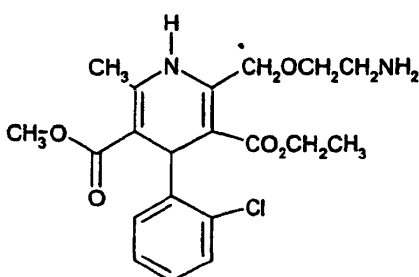
Son inhibidores preferentes de la secreción de apolipoproteína-B/proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (apo-B/MTP) para uso como agentes contra la obesidad, inhibidores de MTP con selectividad por el intestino, tales como dirloatapida, que se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 6.720.351; 4-(4-(4-(4-((2-((4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)-2-(4-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)piperazin-1-il)fenil)-2-sec-butil-2H-1,2,4-triazol-3-(4H)-ona (R103757), que se describe en las patentes de los EE. UU. con N° 5.521.186 y 5.929.075; e implitapida (BAY 13-9952), que se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 8.265.431. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "con selectividad por el intestino" pretende indicar que el inhibidor de MTP tiene una mayor exposición a los tejidos gastrointestinales frente a la exposición sistémica.

Se puede usar cualquier tiromimético como el segundo agente en combinación con un compuesto de la presente invención. Los expertos en la materia pueden determinar con facilidad tal actividad tiromimética de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, *Atherosclerosis* (1996) 126: 53-63). Los expertos en la materia conocen una diversidad de agentes tiromiméticos, por ejemplo los que se describen en las patentes de los EE. UU. con N° 4.766.121; 4.826.876; 4.910.305; 5.061.798; 5.284.971; 5.401.772; 5.654.468; y 5.569.674. Otros agentes antiobesidad incluyen sibutramina, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.929.629, y bromocriptina, que se puede preparar tal como se da a conocer en las patentes de los EE. UU. con N° 3.752.814 y 3.752.888.

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar en combinación con otros agentes antihipertensivos. Se puede usar cualquier agente anti-hipertensivo como el segundo agente en tales combinaciones y en el presente documento se proporcionan ejemplos. Tal actividad antihipertensiva se determina con facilidad por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, mediciones de la presión sanguínea).

Los ejemplos de productos en la actualidad en el mercado, que contienen agentes antihipertensivos incluyen bloqueantes de los canales de calcio tales como Cardizem®, Adalat®, Calan®, Cardene®, Covera®, Dilacor®, DynaCirc®, Procardia XL®, Sular®, Tiazac®, Vasacor®, Verelan®, Isoptin®, Nimotop®, Norvasc® y Plendil®; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), tales como Accupril®, Altace®, Captopril®, Lotensin®, Mavik®, Monopril®, Prinivil®, Univasco®, Vasotec® y Zestril®.

La amlodipina y compuestos de dihidropiridina relacionados con la misma se dan a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.572.909, que se incorpora en el presente documento por referencia, como potentes agentes anti-isquémicos y antihipertensivos. La patente de los EE. UU. con N° 4.879.303, que se incorpora en el presente documento por referencia, da a conocer la sal bencenosulfonato de amlodipina (también denominada besilato de amlodipina). La amlodipina y el besilato de amlodipina son bloqueantes de los canales de calcio potentes y de larga duración. En ese sentido, la amlodipina, el besilato de amlodipina, el maleato de amlodipina y otras sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de amlodipina tienen utilidad como agentes antihipertensivos y como agentes antiisquémicos. El besilato de amlodipina en la actualidad se comercializa como Norvasc®. La amlodipina tiene la fórmula



Los bloqueantes de los canales de calcio que están dentro del ámbito de la presente invención incluyen, pero sin limitación: bepridil, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.962.238 o el documento reexpedido de los EE. UU. con N° 30.577; clentiazem, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.567.175; diltiazem, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.562; fendilina, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.262.977; gallopamil, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.261.859; mibefradil, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.808.605; prenil-amina, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.152.173; semotiadil, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.786.635; terodilina, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.371.014; verapamil, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.261.859; aranipino, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.572.909; bamidipino, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.220.649; benidipino, que se puede preparar tal como se da a conocer en la publicación de solicitud de patente europea con N° 106.275; cilnidipino, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU.

con N° 4.672.068; efonidipino, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.885.284; elgodipino, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.952.592; felodipino, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.264.611; isradipino, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 5 4.466.972; lacidipino, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.801.599; lercanidipino, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.705.797; manidipino, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.892.875; nicardipino, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.985.758; nifedipino, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 10 3.485.847; nilvadipino, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.338.322; nimodipino, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.799.934; nisoldipino, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.154.839; nitrendipino, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.799.934; cinnarizina, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 15 2.882.271; flunarizina, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.773.939; lidoflazina, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.267.104; lomerizina, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.663.325; benciclano, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de Hungría con N° 151.865; etafenona, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de Alemania con N° 1.265.758; y 20 perhexilina, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente británica con N° 1.025.578.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (inhibidores de ACE) que están dentro del ámbito de la presente invención incluyen, pero sin limitación: alacepril, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.248.883; benazepril, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.410.520; captopril, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.046.889 y 4.105.776; ceronapril, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.452.790; delapril, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.385.051; enalapril, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.374.829; fosinopril, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.337.201; imadapril, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 30 4.508.727; lisinopril, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.555.502; moveltopril, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de Bélgica con N° 893.553; perindopril, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.508.729; quinapril, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.344.949; ramipril, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.587.258; spirapril, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.470.972; temocapril, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.699.905; y trandolapril, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.933.361.

Los antagonistas del receptor de angiotensina-II (antagonistas de A-II) que están dentro del ámbito de la presente invención incluyen, pero sin limitación: candesartán, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 5.198.444; eprosartán, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 5.185.351; irbesartán, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 5.270.317; losartán, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 5.138.069; y valsartán, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 5.399.578.

Los bloqueantes de receptores beta-adrenérgicos (beta- o D-bloqueantes) que están dentro del ámbito de la presente invención incluyen, pero sin limitación: acebutolol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.857.952; alprenolol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la solicitud de patente de los Países Bajos con N° 6.605.692; amosulalol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.217.305; arotinolol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.932.400; atenolol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.663.607 o 3.838.671; befunolol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.853.923; betaxolol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.252.984; bevantolol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.857.981; bisoprolol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 55 4.171.370; bopindolol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.340.541; bucumolol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.663.570; bufetolol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.723.476; bufuralol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.929.836; bunitrolol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 60 3.940.489 y 3.961.071; buprandolol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.309.406; clorhidrato de butiridina, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de Francia con N° 1.390.056; butofilolol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.252.825; carazolol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de Alemania con N° 2.240.599;

5 carteolol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.910.924; carvedilol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.503.067; celiprolol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.034.009; cetamolol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.059.622; cloranolol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de Alemania con N° 2.213.044; dilevalol, que se puede preparar tal como se da a conocer en Clifton y col., Journal of Medicinal Chemistry, 1982, 25, 670; epanolol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la solicitud de publicación de patente europea con N° 41, 491; indenolol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.045.482; labetalol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.012.444; levobunolol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.463.176; mepindolol, que se puede preparar tal como se da a conocer en Seeman y col., Helv. Chim. Acta, 1971, 54, 241; metipranolol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la solicitud de patente de Checoslovaquia con N° 128.471; metoprolol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.873.600; moprolol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.501.769I; nadolol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.935.267; nadoxolol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.819.702; nebivalol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.654.362; nipradilol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.394.382; oxprenolol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente británica con N° 1.077.603; perbutolol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.551.493; pindolol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de Suiza con N° 469.002 y 472.404; practolol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.408.387; pronetalol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente británica con N° 909.357; propranolol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.337.628 y 3.520.919; sotalol, que se puede preparar tal como se da a conocer en Uloth y col., Journal of Medicinal Chemistry, 1968, 9, 88; sufinalol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de Alemania con N° 2.728.641; talindolol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.935.259 y 4.038.313; tertatolol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.960.891; tilisolol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.129.565; timolol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.655.663; toliprolol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.432.545; y xibenolol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.018.824.

Los bloqueantes de los receptores alfa-adrenérgicos (alfa- o α -bloqueantes) que están dentro del ámbito de la presente invención incluyen, pero sin limitación: amosulalol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.217.307; arotinolol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.932.400; dapiprazolol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.252.721; doxazosina, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.188.390; fenspirida, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.399.192; indoramina, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.527.761; labetalol; naftopidilo, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.997.666; nicergolina, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.228.943; prazosina, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.511.836; tamsulosina, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.703.063; tolazolina, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 2.161.938; trimazosina, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.669.968; y yohimbina, que se puede aislar de fuentes naturales de acuerdo con procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia.

Se entiende que el término "vasodilatador", cuando se usa en el presente documento, incluye vasodilatadores cerebrales, vasodilatadores coronarios y vasodilatadores periféricos. Los vasodilatadores cerebrales dentro del ámbito de la presente invención incluyen, pero sin limitación: benciclano; cinarizina; citicolina, que puede aislarse a partir de fuentes naturales tal como se da a conocer en Kennedy y col., Journal of the American Chemical Society, 1955, 77, 250 o sintetizarse tal como se da a conocer en Kennedy, Journal of Biological Chemistry, 1956, 222, 185; ciclandelato, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.663.597; ciclonicato, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de Alemania con N° 1.910.481; dicloroacetato de diisopropil-amina, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente británica con N° 862.248; ebumamonina, que se puede preparar tal como se da a conocer en Hermann y col., Journal of the American Chemical Society, 1979, 101, 1540; fasudil, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.678.783; fenoxedil, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.818.021; flunarizina, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.773.939; ibudilast, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.850.941; ifenprodil, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.509.164; lomerizina, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.663.325; nafronil, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.334.096; nicametato, que se puede preparar tal como se da a conocer en Blicke y col., Journal of the American Chemical Society, 1942, 64, 1722; nicergolina, que se puede preparar tal como se dio a conocer anteriormente; nimodipina,

que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.799.934; papaverina, que se puede preparar tal como se revisa en Goldberg, Chem. Prod. Chem. News, 1954, 17, 371; pentifilina, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de Alemania con N° 860.217; tinofedrina, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.563.997; vincamina, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.770.724; vinpocetina, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.035.750; y viquidil, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 2.500.444.

Los vasodilatadores coronarios dentro del ámbito de la presente invención incluyen, pero sin limitación: amotrifeno, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.010.965; bendazol, que se puede preparar tal como se da a conocer en J. Chem. Soc. 1958, 2426; hemisuccinato de benfurodilo, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.355.463; benziodarona, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.012.042; cloracizina, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente británica con N° 740.932; cromonar, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.282.938; clobenfural, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente británica con N° 1.160.925; clonitrato, que se puede preparar a partir de propanodiol de acuerdo con procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, véase Annalen, 1870, 155, 165; cloricromeno, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.452.811; dilazep, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.532.685; dipiridamol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente británica con N° 807.826; droprenil-amina, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de Alemania con N° 2.521.113; efloxato, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente británica con N° 803.372 y 824.547; tetranitrato de eritritilo, que se puede preparar por nitración del eritritol de acuerdo con procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia; etafenona, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de Alemania con N° 1.265.758; fendilina, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.262.977; floredil, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de Alemania con N° 2.020.464; ganglefeno, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de la U.R.S.S con N° 115.905; hexestrol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 2.357.985; hexobendina, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.267.103; tosilato de itramin, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de Suecia con N° 168.308; khellin, que se puede preparar tal como se da a conocer en Baxter y col., Journal of the Chemical Society, 1949, S 30; lidoflazina, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.267.104; hexanitrato de manitol, que se puede preparar por la nitración de manitol de acuerdo con procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia; medibazina, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.119.826; nitroglicerina; tetranitrato de pentaeritritol, que se puede preparar por la nitración de pentaeritritol de acuerdo con procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia; pentrinitrol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de Alemania con N° 638.422-3; perhexilina, que se puede preparar tal como se dio a conocer anteriormente; pimefilina, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.350.400; prenil-amina, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.152.173; nitrato de propatilo, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de Francia con N° 1.103.113; trapidilo, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de Alemania del Este con N° 55.956; tricromil, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 2.769.015; trimetazidina, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.262.852; fosfato de trolnitrato, que se puede preparar por la nitración de trietanolamina seguido de precipitación con ácido fosfórico de acuerdo con procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia; visnadina, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 2.816.118 y 2.980.699.

Los vasodilatadores periféricos dentro del ámbito de la presente invención incluyen, pero sin limitación: nicotinato de aluminio, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 2.970.082; bametán, que se puede preparar tal como se da a conocer en Corrigan y col., Journal of the American Chemical Society, 1945, 67, 1894; benciclano, que se puede preparar tal como se dio a conocer anteriormente; betahistina, que se puede preparar tal como se da a conocer en Walter y col.; Journal of the American Chemical Society, 1941, 63, 2771; bradiquinina, que se puede preparar tal como se da a conocer en Hamburg y col., Arch. Biochem. Biophys., 1958, 76, 252; brovincamina, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.148.643; bufeniolo, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.542.870; buflomedilo, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.895.030; butalamina, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.338.899; cetiedil, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de Francia con N° 1.460.571; ciclónico, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de Alemania con N° 1.910.481; cinepazida, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de Bélgica con N° 730.345; cinnarizina, que se puede preparar tal como se dio a conocer anteriormente; ciclandelato, que se puede preparar tal como se dio a conocer anteriormente; dicloroacetato de diisopropil-amina, que se puede preparar tal como se dio a conocer anteriormente; eledoisina, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente británica con N° 984.810; fenoxedil, que se puede preparar tal como se dio a conocer anteriormente; flunarizina, que se puede preparar tal como se dio a conocer anteriormente; heproncato, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.384.642; ifenprodil, que se puede preparar tal como se dio a conocer anteriormente; iloprost,

que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.692.464; niacinato de inositol, que se puede preparar tal como se da a conocer en Badgett y col., Journal of the American Chemical Society, 1947, 69, 2907; isoxsuprina, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.056.836; kalidina, que se puede preparar tal como se da a conocer en Biochem. Biophys. Res. Commun., 1981, 8, 210; kalicreína, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de Alemania con N° 1.102.973; moxisilita, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de Alemania con N° 905.738; nafronil, que se puede preparar tal como se dio a conocer anteriormente; nicametato, que se puede preparar tal como se dio a conocer anteriormente; nicergolina, que se puede preparar tal como se dio a conocer anteriormente; nicofurana, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de Suiza con N° 366.523; nilidrina, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 2.661.372 y 2.661.373; pentifilina, que se puede preparar tal como se dio a conocer anteriormente; pentoxifilina, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.422.107; piribedil, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.299.067; prostaglandina E₁, que se puede preparar por cualquiera de los procedimientos a los que se hace referencia en the Merck Index, duodécima edición, Budaveri, Ed., New Jersey, 1996, p. 1353; suloctidilo, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de Alemania con N° 2.334.404; tolazolina, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 2.161.938; y niacinato de xantinol, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de Alemania con N° 1.102.750 o Korbonits y col., Acta. Pharm. Hung., 1968, 38, 98.

Se entiende que el término "diurético", dentro del ámbito de la presente invención, incluye derivados de benzotiadiazina diuréticos, compuestos organomercúricos diuréticos, purinas diuréticas, esferoides diuréticos, derivados de sulfonamida diuréticos, uracilos diuréticos y otros compuestos diuréticos tales como amanozina, que se pueden preparar tal como se da a conocer en la patente de Austria con N° 168.063; amilorida, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de Bélgica con N° 639.386; arbutina, que se puede preparar tal como se describe en Tschitschibabina, Annalen, 1930, 479, 303; clorazaniil, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de Austria con N° 168.063; ácido etacrínico, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.255.241; etozolina, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.072.653; hidracarbazina, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente británica con N° 856.409; isosorbida, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.160.641; manitol; metocalcona, que se puede preparar tal como se da a conocer en Freudenberg y col., Ber., 1957, 90, 957; muzolimina, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.018.890; perhexilina, que se puede preparar tal como se ha descrito anteriormente; ticrinafeno, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.758.506; triamtereno que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.081.230; y urea.

Los derivados de benzotiadiazina diuréticos dentro del ámbito de la presente invención incluyen, pero sin limitación: altiazida, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente británica con N° 902.658; bendroflumetiazida, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.265.573; benztiiazida, McManus y col., 136th Am. Soc. Meeting (Atlantic City, septiembre de 1959), Abstract of papers, págs. 13-0; bencilhidroclorotiazida, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.108.097; butiazida, que se puede preparar tal como se da a conocer en las patentes británicas números 861.387 y 885.078; clorotiazida, que se puede preparar tal como se da a conocer en las patentes de los EE. UU. con N° 2.809.194 y 2.937.169; clortalidona, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.055.904; ciclopentiazida, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de Bélgica con N° 587.225; ciclotiazida, que se puede preparar tal como se describe en Whitehead y col., Journal of Organic Chemistry, 1961, 26, 2814; epitiazida, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.009.911; etiazida, que se puede preparar tal como se describe en la patente británica con N° 861.367; fenquizona, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.870.720; indapamida, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.565.911; hidroclorotiazida, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.164.588; hidroflumetiazida, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.254.076; meticloiazida, que se puede preparar tal como se describe en Close y col., Journal of the American Chemical Society, 1980. 82, 1132; meticrano, que se puede preparar tal como se da a conocer en las patentes de Francia números M2790 y 1.365.504; metolazona, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.360.518; paraflutizida, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de Bélgica. con N° 620.829; politiazida, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.009.911; quinetazona, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 2.976.289; teclotiazida, que se puede preparar tal como se describe en Close y col., Journal of the American Chemical Society, 1980. 82, 1132; y triclormetiazida, que se puede preparar tal como se describe en deStevens y col., Experientia, 1960, 16, 113.

Los derivados de sulfonamida diuréticos dentro del ámbito de la presente invención incluyen, pero sin limitación: acetazolamida, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 2.980.679; ambulida, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.188.329; azosemida, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.665.002; bumetanida, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.634.583;

butazolamida, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente británica con N° 769.757; cloramínofenamida, que se puede preparar tal como se da a conocer en las patentes de los EE. UU. con N° 2.809.194, 2.965.655 y 2.965.656; clofenamida, que se puede preparar tal como se describe en Olivier, Rec. Trav. Chim., 1918, 37, 307; clopamida, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.459.756; clorexolona, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.183.243; disulfamida, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente británica con N° 851.287; etoxolamida, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente británica con N° 795.174; furosemida, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.058.882; mefrusida, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.356.692; metazolamida, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 2.783.241; piretanida, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.010.273; torasemida, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 4.018.929; tripamida, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de Japón con N° 73 05.585; y xipamida, que se puede preparar tal como se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.587.777.

La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica, caracterizada por una baja masa ósea y el deterioro del tejido óseo, con el consiguiente aumento de la fragilidad de los huesos y la susceptibilidad a las fracturas. En Estados Unidos, el trastorno afecta a más de 25 millones de personas y provoca más de 1,3 millones de fracturas cada año, incluyendo 500.000 fracturas de columna, 250.000 fracturas de cadera y 240.000 fracturas de muñeca anuales. Las fracturas de cadera son la consecuencia más grave de la osteoporosis, muriendo un 5–20 % de los pacientes en el plazo de un año, e incapacitando a más del 50 % de los supervivientes.

Los ancianos tienen un mayor riesgo de osteoporosis y, por lo tanto, se espera que el problema aumente significativamente con el envejecimiento de la población. Se predice que la incidencia de fracturas en el mundo aumentará se multiplicará por tres a lo largo de los siguientes sesenta años, y un estudio ha estimado que se producirán 4,5 millones de fracturas de cadera en todo el mundo en 2050.

Las mujeres tienen más riesgo de osteoporosis que los hombres. Las mujeres experimentan una marcada aceleración de pérdida ósea durante los primeros cinco años tras la menopausia. Otros factores que aumentan el riesgo incluyen el tabaquismo, el abuso de alcohol, un estilo de vida sedentario y una baja ingestión de calcio.

Los expertos en la materia reconocerán que se pueden usar agentes anti-resorción (por ejemplo, progestinas, polifosfonatos, bisfosfonato o bisfosfonatos, agonistas/antagonistas de estrógenos, estrógenos, combinaciones de estrógenos/progestina, Premarin®, estrona, estriol o 17 α - o 17 β -etinil estradiol) junto con los compuestos de la presente invención.

Las progestinas ejemplares se encuentran disponibles a partir de fuentes comerciales e incluyen: acetofenida de algestona, altrenogest, acetato de amadinona, acetato de anagestona, acetato de clormadinona, cingestol, acetato de clogestona, acetato de clomegestona, acetato de delmadinona, desogestrel, dimetisterona, didrogesterona, etinerona, diacetato de etinodiol, etonogestrel, acetato de flurogestona, gestaclona, gestodeno, caproato de gestonorona, gestrinona, haloprogestona, caproato de hidroxiprogestona, levonorgestrel, linestrenol, medrogestona, acetato de medroxiprogestona, acetato de melengestrol, diacetato de metinodiol, noretindrona, acetato de noretindrona, noretinodrel, norgestimato, norgestomet, norgestrel, fenpropionato de oxogestona, progesterona, acetato de quingestanol, quingestona y tigestol.

Las progestinas preferentes son medroxiprogestona, noretindrona y noretinodrel.

Los polifosfonatos ejemplares que inhiben la resorción ósea incluyen polifosfonatos del tipo que se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.683.080. Los polifosfonatos preferentes son difosfonatos germinales (también denominados bis-fosfonatos). El tiludronato dide sodio es un polifosfonato especialmente preferente. El ácido ibandrónico es un polifosfonato especialmente preferente. El alendronato y el resindronato son polifosfonatos especialmente preferentes. El ácido zoledrónico es un polifosfonato especialmente preferente. Otros polifosfonatos preferentes son el ácido 6-amino-1-hidroxi-hexiliden-bisfosfónico y el ácido 1-hidroxi-3-(metilpentilamino)-propiliden-bisfosfónico. Los polifosfonatos se pueden administrar en forma del ácido, o de una sal soluble de metal alcalino o metal alcalinotérreo. De forma similar, se incluyen los ésteres hidrolizables de los polifosfonatos. Los ejemplos específicos incluyen ácido etano-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido metano difosfónico, ácido pentano-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido metano dicloro difosfónico, ácido metano hidroxidifosfónico, ácido etano-1-amino-1,1-difosfónico, ácido etano-2-amino-1,1-difosfónico, ácido propano-3-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido propano-N,N-dimetil-3-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido propano-3,3-dimetil-3-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido fenil amino metano difosfónico, ácido N,N-dimetilamino metano difosfónico, ácido N-(2-hidroxietyl)amino metano difosfónico, ácido butano-4-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido pentano-5-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido hexano-6-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico y ésteres y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En particular, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con un agonista/antagonista de estrógenos de mamífero. En el aspecto de combinación de la presente invención se puede usar cualquier agonista/antagonista de estrógenos. La expresión agonista/antagonista de estrógenos se refiere a compuestos que

se unen con el receptor de estrógenos, inhiben el recambio óseo y/o evitan la pérdida ósea. En particular, los agonistas de estrógenos se definen en el presente documento como compuestos químicos capaces de unirse a los sitios del receptor de estrógenos en un tejido de mamífero, e imitar las acciones de los estrógenos en uno o más tejidos. Los antagonistas de estrógenos se definen en el presente documento como compuestos químicos capaces de unirse a los sitios del receptor de estrógenos en un tejido de mamífero, y bloquear las acciones de los estrógenos en uno o más tejidos. Tales actividades se determinan con facilidad por los expertos en la materia de ensayos convencionales, incluyendo ensayos de unión al receptor de estrógenos, procedimientos convencionales histomorfométricos y densitométricos del hueso, y Eriksen E. F. y col., Bone Histomorphometry, Raven Press, Nueva York, 1994, páginas 1-74; Grier S.J. y col., The Use of Dual-Energy X-Ray Absorptiometry In Animals, Inv. Radlol., 1996, 31 (1): 50-62; Wahner H. W. y Fogelman I., The Evaluation of Osteoporosis: Dual Energy X-Ray Absorptiometry in Clinical Practice., Martin Dunitz Ltd., Londres 1994, págs. 1-296). A continuación se describe y se menciona una diversidad de estos compuestos.

Otro agonista/antagonista de estrógenos preferente es el ácido 3-(4-(1,2-difenil-but-1-enil)-fenil)-acrílico, que se da a conocer en Willson y col., Endocrinology, 1997, 138, 3901-3911.

Otro agonista/antagonista de estrógenos preferente es el tamoxifeno: (etanamina, 2-(4-(1,2-difenil)-1-butenil)fenoxi)-N,N-dimetilo, (Z)-2-, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato(1:1)) y compuestos relacionados que se dan a conocer en la patente de los EE. UU. 4.536.516.

Otro compuesto relacionado es el 4-hidroxitamoxifeno, que se da a conocer en la patente de los EE. UU. 4.623.660.

Un agonista/antagonista de estrógenos preferente es el raloxifeno: (metanona, (6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tifen-3-il)-(4-(2-(1-piperidinil)etoxi)fenil)-clorhidrato) que se da a conocer en la patente de los EE. UU. 4.418.068.

Otro agonista/antagonista de estrógenos preferente es el toremifeno: (etanamina, 2-(4-(4-cloro-1,2-difenil-1-butenil) fenoxi)-N,N-dimetil-, (Z)-, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1) que se da a conocer en la patente de los EE. UU. 4.996.225.

Otro agonista/antagonista de estrógenos preferente es el centcromano: 1-(2-((4-(metoxi-2,2, dimetil-3-fenil)-croman-4-il)-fenoxi)-etil)-pirrolidina, que se da a conocer en la patente de los EE. UU. 3.822.287.

También se prefiere el levormeloxifeno.

Otro agonista/antagonista de estrógenos preferente es el idoxifeno: (E)-1-(2-(4-(1-(4-yodo-fenil)-2-fenil-but-1-enil)-fenoxi)-etil)-pirrolidinona, que se da a conocer en la patente de los EE. UU. 4.839.155.

Otro agonista/antagonista de estrógenos preferente es el 2-(4-metoxi-fenil)-3-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenoxi]-benzo[b]tiofen-6-ol que se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 5.488.058.

Otro agonista/antagonista de estrógenos preferente es el 6-(4-hidroxi-fenil)-5-(4-(2-piperidin-1-il-etoxi)bencil)-naftalen-2-ol, que se da a conocer en la patente de los EE. UU. 5.484.795.

Otro agonista/antagonista de estrógenos preferente es la (4-(2-(2-aza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-etoxi)-fenil)-(6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo[b]tiofen-3-il)-metanona que se da a conocer, junto con procedimientos de preparación, en la publicación PCT con N° WO 95/10513 cedida a Pfizer Inc.

Otros agonistas/antagonistas de estrógenos preferentes incluyen los compuestos, TSE-424 (Wyeth-Ayerst Laboratories) y arazoxifeno.

Otros agonistas/antagonistas de estrógenos preferentes incluyen compuestos tal como se describe en la patente de los EE. UU. de cesión común 5.552.412. Compuestos especialmente preferentes que se describen en la misma son:

cis-6-(4-fluoro-fenil)-5-(4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil)-5,8,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;
 (-)-*cis*-6-fenil-5-(4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil)-5,8,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol (que también se conoce como lasofoxifeno);
cis-6-fenil-5-(4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;
cis-1-(6'-pirrolodinoetoxi-3'-piridil)-2-fenil-8-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;
 1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4"-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina;
cis-6-4-hidroxifenil)-5-(4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil)-5,8,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol; y
 1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-fenil-8-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina.

Otros agonistas/antagonistas de estrógenos se describen en la patente de los EE. UU. con N° 4.133.814. La patente de los EE. UU. 4.133.814 da a conocer derivados de 2-fenil-3-aroilbenzotiofeno y 2-fenil-3-aroilbenzotiofen-1-óxido.

Otros agentes contra la osteoporosis que se pueden usar como el segundo agente junto con un compuesto de la presente invención incluyen, por ejemplo, los siguientes: hormona paratiroidea (PTH) (un agente anabólico óseo);

secretagogos de la hormona paratiroidea (PTH) (véase, por ejemplo, la patente de los EE. UU. con N° 6.132.774), en particular antagonistas del receptor de calcio; calcitonina; y vitamina D y análogos de la vitamina D.

Se puede usar cualquier modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) en combinación con un compuesto de la presente invención. Un modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM) es un compuesto que posee actividad androgénica y que ejerce efectos selectivos para el tejido. Los compuestos SARM pueden funcionar como agonistas del receptor de andrógenos, agonistas parciales, antagonistas parciales o antagonistas. Los ejemplos de SARM adecuados incluyen compuestos tales como acetato de ciproterona, clormadinona, flutamida, hidroxiflutamida, bicalutamida, nilutamida, espirolactona, derivados de 4-(trifluorometil)-2-(1H)-pirrolidino [3,2-g]quinolina, derivados de 1,2-dihidropiridino[5,6-g]quinolina y derivados de piperidino[3,2-g]quinolinona.

La ciproterona, que también se conoce como (1b,2b)-6-cloro-1,2-dihidro-17-hidroxi-3'H-ciclopropa[1,2]pregna-1,4,6-triene-3.20-diona, se da a conocer en la patente de los EE. UU. 3.234.093. La clormadinona, que también se conoce como 17-(acetiloxi)-6-cloropregna-4,8-dien-3.20-diona, en su forma de acetato, actúa como un anti-andrógeno y se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.485.852. La nilutamida, que también se conoce como 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-2,4-imidazolidinadiona y por el nombre comercial Nilandron® se da a conocer en la patente de los EE. UU. 4.097.578. La flutamida, que también se conoce como 2-metil-N-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]propanamida y por el nombre comercial Eulexin®, se da a conocer en la patente de los EE. UU. con N° 3.847.988. La bicalutamida, que también se conoce como 4'-ciano-a',a'-trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-m-toluidida y por el nombre comercial Casodex®, se describe en el documento EP-100172. Los enantiómeros de bicalutamida se describen por Tucker y Chesterton, J. Med Chem. 1988, 31, 885-887. Se ha sugerido que la hidroxiflutamida, un antagonista del receptor de andrógenos conocido en la mayoría de los tejidos actúa como un SARM por sus efectos sobre la producción de IL-6 por osteoblastos tal como se describe en Hofbauer y col. J. Bone Miner. Res. 1999, 14, 1330-1337. Se han dado a conocer otros SARM en la patente de los EE. UU. con N° 6.017.924; en los documentos WO 01/16108, WO 01/16133, WO 01/16139, WO 02/00617 y WO 02/16310, en la publicación de solicitud de patente de los EE. UU. con N° 2002/0099096, en la publicación de solicitud de patente de los EE. UU. con N° 2003/0022868, y en los documentos WO 03/011302 y WO 03/011824.

Los materiales de partida y reactivos para los compuestos que se describen anteriormente también están fácilmente disponibles o pueden sintetizarse con facilidad por los expertos en la materia usando procedimientos convencionales de síntesis orgánica. Por ejemplo, muchos de los compuestos usados en la presente memoria, están relacionados con, o proceden de, compuestos en los que hay un gran interés científico y una necesidad comercial, y de acuerdo con esto muchos de tales compuestos están comercialmente disponibles, se notifican en la bibliografía o se preparan con facilidad a partir de otras sustancias comúnmente disponibles por procedimientos que se notifican en la bibliografía.

Algunos de los compuestos de la presente invención o productos intermedios en su síntesis tienen átomos de carbono asimétricos y por lo tanto son enantiómeros o diastereómeros. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse en diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físico-químicas por procedimientos conocidos *per se*, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse, por ejemplo, por procedimientos de HPLC quiral o convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, alcohol), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales para dar los enantiómeros puros correspondientes. Asimismo, una mezcla enantiomérica de los compuestos o un producto intermedio en su síntesis que contiene un resto ácido o básico puede separarse en sus enantiómeros puros correspondientes por medio de la formación de una sal diastereomérica con un ácido o base quiral ópticamente pura (por ejemplo, 1-fenil-etil-amina, tartrato de dibencilo o ácido tartárico) y separando los diastereómeros por cristalización fraccionada seguido de neutralización para romper la sal, proporcionando de esta manera los enantiómeros puros correspondientes. Todos estos isómeros, incluyendo los diastereómeros, enantiómeros y mezclas de los mismos, se consideran parte de la presente invención para la totalidad de los compuestos de la presente invención, incluyendo los compuestos de la presente invención. Asimismo, algunos de los compuestos de la presente invención son atropoisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de la presente invención.

Más específicamente, los compuestos de la presente invención pueden obtenerse en una forma enantioméricamente enriquecida por resolución del racemato del compuesto final o un producto intermedio de su síntesis, empleando cromatografía (preferentemente cromatografía líquida de alta presión [HPLC]) sobre una resina asimétrica (preferentemente Chiralcel™ AD u OD (obtenida de Chiral Technologies, Exton, Pensilvania)) con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo (preferentemente heptano o hexano) que contiene entre un 0 y un 50 % de isopropanol (preferentemente entre un 2 y un 20 %) y entre un 0 y un 5 % de una alquil-amina (preferentemente un 0,1 % de dietil-amina). La concentración de las fracciones que contienen producto produce los materiales deseados.

Algunos de los compuestos de la presente invención son ácidos y forman una sal con un catión farmacéuticamente aceptable. Algunos de los compuestos de la presente invención son básicos y forman una sal con un anión farmacéuticamente aceptable. La totalidad de tales sales están dentro del ámbito de la presente invención y pueden prepararse por procedimientos convencionales tales como combinando las entidades ácidas y básicas, normalmente

en una relación estequiométrica, o bien en un medio acuoso, o bien no acuoso o bien parcialmente acuoso, según sea apropiado. Las sales se recuperan o bien por filtración, por precipitación con un no disolvente seguido por filtración, por evaporación del disolvente o bien, en el caso de soluciones acuosas, por liofilización, según sea apropiado. Los compuestos se pueden obtener en forma cristalina por disolución en un disolvente o disolventes apropiados tales como etanol, hexanos o mezclas de agua/etanol.

Además, cuando los compuestos de la presente invención forman hidratos o solvatos, también estos están dentro del ámbito de la invención.

Todos los compuestos de la presente invención, sus profármacos y las sales de dichos compuestos y profármacos están adaptados al uso terapéutico como agentes que inhiben la actividad de la proteína de transferencia de éster de colesterol en mamíferos, particularmente en seres humanos. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención elevan el colesterol HDL en el plasma, sus componentes asociados, y las funciones realizadas por ellos en mamíferos, en particular en seres humanos. Gracias a su actividad, estos agentes reducen también los niveles en plasma de triglicéridos, colesterol VLDL, Apo-B, colesterol LDL y sus componentes asociados en los mamíferos, en particular en los seres humanos. Además, estos compuestos son útiles para equiparar el colesterol LDL y el colesterol HDL. Por lo tanto, estos compuestos son útiles para el tratamiento y la corrección de las diversas dislipidemias consideradas asociadas con el desarrollo y la incidencia de la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular, incluyendo arteriopatía coronaria, cardiopatía coronaria, enfermedad vascular coronaria, enfermedad vascular periférica, hipoalfalipoproteinemia, hiperbetalipoproteinemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipercolesterolemia familiar, bajos niveles de HDL y componentes asociados, niveles elevados de LDL y componentes asociados, niveles elevados de Lp(a), niveles elevados de LDL pequeñas densas, niveles elevados de VLDL y componentes asociados y lipemia posprandial.

Además, la introducción de un gen de CETP funcional en un animal que carece de CETP (ratón) produce niveles de HDL reducidos (Agellon, L. B., y col. *J. Biol. Chem.* (1991) 266: 10796–10801) y el aumento de la susceptibilidad a la aterosclerosis (Marotti, K. R., y col. *Nature* (1993) 364: 73–75). Asimismo, la inhibición de la actividad de CETP con un anticuerpo inhibidor eleva el colesterol HDL en el hámster (Evans, G. F., y col. *J. of Lipid Research* (1994) 35: 1634–1645) y conejo (Whitlock, M. E., y col. *J. Clin. Invest.* (1989) 84: 129–137). La supresión del aumento de CETP en plasma por inyección intravenosa con oligodesoxinucleótidos antisentido contra el ARNm de la CETP redujo la aterosclerosis en conejos alimentados con colesterol (Sugano, M., y col. *J. of Biol. Chem.* (1998) 273: 5033–5036). Es importante destacar el hecho de que sujetos humanos deficientes en CETP en el plasma, debido a una mutación genética, poseen niveles en el plasma de colesterol HDL y apolipoproteína A-I, el principal componente de apolipoproteína de las HDL, notablemente elevados. Además, la mayoría demuestran colesterol LDL y apolipoproteína B (el principal componente de apolipoproteína de las LDL) en plasma notablemente más bajos (Inazu, A., Brown, M. L., Hesler, C. B., y col. *N. Engl. J. Med.* (1990) 323: 1234–1238).

Dada la correlación negativa entre los niveles en sangre del colesterol HDL y de las lipoproteínas asociadas a HDL, y la correlación positiva entre los triglicéridos, el colesterol LDL y sus apolipoproteínas asociadas, con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, vasculares cerebrales y vasculares periféricas, los compuestos de la presente invención, sus profármacos y las sales de tales compuestos y profármacos, gracias a su acción farmacológica, son útiles para la prevención, la detención y/o la regresión de la aterosclerosis y sus estados patológicos asociados. Éstos incluyen trastornos cardiovasculares (por ejemplo, angina, isquemia, isquemia cardíaca e infarto de miocardio), complicaciones debidas a terapias para enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, lesión de perfusión y reestenosis angioplástica), hipertensión, elevación del riesgo cardiovascular asociado con hipertensión, apoplejía, aterosclerosis asociada con trasplante de órganos, enfermedad cerebrovascular, disfunción cognitiva (incluyendo, pero sin limitación, demencia secundaria a aterosclerosis, ataques de isquemia cerebral transitoria, neurodegeneración, déficit neuronal y retraso del inicio o avance de la enfermedad de Alzheimer), elevación de los niveles de estrés oxidativo, elevación de los niveles de proteína C reactiva, síndrome metabólico y elevación de los niveles de HbA1C.

Debido a los efectos beneficiosos ampliamente asociados con niveles elevados de HDL, un agente que inhiba la actividad de CETP en las personas, en virtud de su capacidad para aumentar las HDL, proporciona también vías valiosas para la terapia de otras diversas áreas de enfermedades.

Por lo tanto, dada la capacidad de los compuestos de la presente invención, sus profármacos y las sales de tales compuestos y profármacos, para alterar la composición de lipoproteínas a través de la inhibición de la transferencia del éster de colesterol, estos se pueden usar en el tratamiento de complicaciones vasculares asociadas con la diabetes, anomalías en las lipoproteínas asociadas con la diabetes y disfunción sexual asociada con la diabetes y la enfermedad vascular. La hiperlipidemia está presente en la mayor parte de sujetos con diabetes mellitus (Howard, B. V. 1987, *J. Lipid Res.* 28, 613). Incluso en presencia de niveles normales de lípidos, los sujetos diabéticos experimentan un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (Kannel, W. B. y McGee, D. L. 1979. *Diabetes Care* 2, 120). Se sabe que la transferencia de éster de colesterol mediada por CETP aumenta de forma anormal tanto en la diabetes insulino-dependiente (Bagdade, J. D., Subbaiah, P. V. y Ritter, M. C. 1991, *Eur. J. Clin. Invest.* 21, 161) como en la no insulino-dependiente (Bagdade, J. D., Ritter, M. C. Lane, J. y Subbaiah. 1993. *Atherosclerosis* 104, 69). Se ha sugerido que el aumento anómalo en la transferencia de colesterol produce cambios en la composición de lipoproteínas, particularmente en el caso de VLDL y LDL, que son más aterogénicas (Bagdade, J. D., Wagner, J.

D., Rudel, L. L., y Clarkson, TB. 1995. *J. Lipid Res.* 36, 759). Estos cambios no se observarían necesariamente durante un examen sistemático rutinario de lípidos. Por lo tanto, la presente invención será útil para reducir el riesgo de complicaciones vasculares como consecuencia de la condición diabética.

Los agentes que se describen son útiles en el tratamiento de la obesidad y del riesgo cardiovascular elevado asociado con la obesidad. Tanto en seres humanos (Radeau, T. Lau, P., Robb, M., McDonnell, M., Ailhaud, G. y McPherson, R., 1995, *Journal of Lipid Research*. 36 (12): 2552–61) como en primates no humanos (Quinet, E., Tall, A., Ramakrishnan, R. y Rudel, L., 1991. *Journal of Clinical Investigation*. 87 (5): 1559–66), el ARNm para CETP se expresa a niveles elevados en el tejido adiposo. El mensajero presente en el tejido adiposo aumenta con la ingestión de grasa (Martin, L. J., Connelly, P. W., Nanchoo, D., Wood, N., Zhang, Z. J., Maguire, G., Quinet, E., Tall, A. R., Marcel, Y. L. y McPherson, R., 1993. *Journal of Lipid Research*. 34 (3): 437–46), y se traduce en proteína de transferencia funcional y a través de la secreción contribuye significativamente a los niveles de CETP en el plasma. En los adipocitos humanos, el grueso del colesterol se proporciona por LDL y HDL en plasma (Fong, B. S., y Angel, A., 1989. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1004 (1): 53–60). La captación de éster de colesterol HDL depende en gran parte de la CETP (Benoist, F. Lau, P., McDonnell, M., Doelle, H., Milne, R. y McPherson, R., 1997. *Journal of Biological Chemistry*. 272 (38): 23572–7). Esta capacidad de la CETP de estimular la captación de colesterol de HDL, junto con la mayor unión de las HDL a adipocitos en sujetos obesos (Jimenez, J. G., Fong, B., Julien, P., Despres, J. P., Rotstein, L., y Angel, A., 1989. *International Journal of Obesity*. 13 (5): 699–709), sugiere un papel para la CETP, no sólo en la generación del fenotipo de bajos niveles de HDL en esos sujetos, sino también en el desarrollo de la propia obesidad al promover la acumulación de colesterol. Por lo tanto, los inhibidores de la actividad de CETP que bloquean este proceso sirven como agentes auxiliares útiles a la terapia dietética para producir una reducción de peso.

Los inhibidores de la CETP son útiles en el tratamiento de la inflamación debida a septicemia gram–negativa y al choque séptico. Por ejemplo, la toxicidad sistémica de la septicemia gram–negativa se debe, en gran medida, a una endotoxina, un lipopolisacárido (LPS) liberado desde la superficie externa de las bacterias, que da lugar a una respuesta inflamatoria generalizada. El lipopolisacárido puede formar complejos con lipoproteínas (Ulevitch, R. J., Johnston, A. R., y Weinstein, D. B., 1981, *J. Clin. Invest.* 67, 827–37). Estudios *in vitro* han demostrado que la unión de LPS a HDL reduce sustancialmente la producción y la liberación de mediadores de la inflamación (Ulevitch, R. J., Johnston, A. R., 1978. *J. Clin. Invest.* 62, 1313–24). Estudios *in vivo* demuestran que ratones transgénicos que expresan niveles elevados de HDL y apo–AI humana están protegidos del choque séptico (Levine, D. M., Parker, T. S., Donnelly, T. M., Walsh, A. M., y Rubin, A. L. 1993, *Proc. Nati. Acad. Sci.* 90, 12040–44). Es importante destacar que la administración de HDL reconstituidas a seres humanos expuestas a endotoxinas redujo la respuesta inflamatoria (Pajkrt, D., Doran, J. E., Koster, F., Lerch, P. G., Arnet, B., van der Poll, T., ten Cate, J. W., y van Deventer, S. J. H. 1996, *J. Exp. Med.* 184, 1601–08). Los inhibidores de CETP, por el hecho de elevar los niveles de HDL, atenúan el desarrollo de inflamación y choque séptico. Estos compuestos también serían útiles en el tratamiento de la endotoxemia, de las enfermedades autoinmunitarias y de otras indicaciones de enfermedades sistémicas, rechazo de trasplantes de órganos o tejidos y cáncer.

La utilidad de los compuestos de la invención, sus profármacos y las sales de estos compuestos y profármacos como agentes médicos en el tratamiento de las enfermedades/afecciones que se describen anteriormente en mamíferos (por ejemplo, seres humanos, del sexo masculino o femenino) se demuestra por la actividad de los compuestos de la presente invención en ensayos convencionales y en el ensayo *in vitro* que se describe a continuación. El ensayo *in vivo* (con modificaciones apropiadas dentro del juicio del experto en la materia) se puede usar para determinar la actividad de otros agentes de control de lípidos o triglicéridos así como los compuestos de la presente invención. Tales ensayos proporcionan también un medio por el que las actividades de los compuestos de la presente invención, sus profármacos y las sales de tales compuestos y profármacos (o los otros agentes que se describen en el presente documento) pueden compararse entre sí y con las actividades de otros compuestos conocidos. Los resultados de estas comparaciones son útiles para determinar los niveles de dosificación en mamíferos, incluyendo seres humanos, para el tratamiento de tales enfermedades.

Por supuesto, el experto en la materia puede variar los siguientes protocolos.

La actividad hiperalfacolesterolemica de los compuestos puede determinarse mediante la evaluación del efecto de estos compuestos sobre la acción de la proteína de transferencia del éster de colesterol mediante la medición de la tasa de transferencia relativa de lípidos radiomarcados entre fracciones de lipoproteína, esencialmente tal como se describió con anterioridad por Morton en *J. Biol. Chem.* 256. 11992, 1981 y por Dias en *Clin. Chem.* 34, 2322, 1988.

Ensayo de CETP *in vitro*

Lo que sigue es una breve descripción de ensayos de transferencia de éster de colesterol en plasma humano al 97 % (completo) o diluido (*in vitro*) y plasma animal (*ex vivo*): la actividad de la CETP en presencia o en ausencia de fármaco se ensaya determinando la transferencia de oleato de colesterol (CO) marcado con ³H desde el trazador exógeno HDL o LDL, a la fracción de lipoproteína no HDL o HDL en plasma humano, respectivamente, o desde LDL marcadas con ³H a la fracción de HDL en plasma animal. Los sustratos de lipoproteínas humanas marcadas se preparan de manera similar al procedimiento que se describe por Morton, en el que se emplea la actividad de la CETP endógena en el plasma para transferir ³H–CO desde liposomas de fosfolípidos a la totalidad de las fracciones

de lipoproteína plasmáticas. Las LDL y las HDL marcadas con ^3H se aíslan posteriormente por ultracentrifugación secuencial a los cortes de densidad de 1,019–1,063 y 1,10–1,21 g/ml, respectivamente.

En el caso del ensayo de actividad plasmática de 97 % o completa, se añaden HDL marcadas con ^3H al plasma a 10–25 nmoles de CO/ml y las muestras se incuban a 37 °C durante 2,5–3 h. A continuación se precipitan las lipoproteínas que no son HDL mediante la adición de un volumen igual de polietilenglicol 8000 (Dias) al 20 % (peso/vol). Las muestras se centrifugan a 750 g x 20 minutos y la radiactividad contenida en el sobrenadante que contiene HDL se determina mediante recuento de centelleo de líquidos. Introduciendo cantidades variables de los compuestos de la presente invención en forma de solución en dimetilsulfóxido en plasma humano, antes de la adición del oleato de colesterilo radiomarcado, y comparando las cantidades de radiomarcador transferido en comparación con las incubaciones que no contienen compuestos inhibidores, es posible determinar la actividad inhibidora de la transferencia de éster de colesterilo.

Quando se desea un ensayo más sensible, se utiliza un ensayo *in vitro* usando plasma humano diluido. Para este ensayo, se añade al plasma LDL marcada con ^3H a 50 nmoles de CO/ml y las muestras se incuban a 37 °C durante 7 horas. A continuación, las lipoproteínas no HDL se precipitan mediante la adición de fosfato de potasio a una concentración final de 100 mM, seguido por cloruro de manganeso a una concentración final de 20 mM. Después de agitar en vórtice, las muestras se centrifugan a 750 g x 20 minutos y la radiactividad contenida en el sobrenadante que contiene HDL se determina mediante recuento de centelleo de líquidos. Introduciendo cantidades variables de los compuestos de la presente invención en forma de solución en dimetilsulfóxido en plasma humano diluido, antes de la adición del oleato de colesterilo radiomarcado, y comparando las cantidades de radiomarcador transferido con las de las incubaciones que no contienen compuestos inhibidores, es posible determinar las actividades inhibidoras de la transferencia del éster de colesterilo. Este ensayo se ha adaptado para realizarse en formato de placa de microtitulación con recuento de centelleo de líquidos que se lleva a cabo usando un lector de placas Wallac.

Como alternativa, la actividad inhibidora de la CETP de los compuestos puede determinarse usando ensayos de transferencia de fluorescente basados en placas de microtitulación en los que se supervisa la transferencia dependiente de CETP del análogo de éster de colesterilo autoinactivador (Bodipy–CE) desde partículas de emulsión que contienen ApoAI hasta las lipoproteínas endógenas plasmáticas.

Se preparan donadores de Bodipy–CE fluorescente secando 14 mg de PC, 1,6 mg de trioleína y 3,5 mg de BODIPY–CE a 60 °C en un horno de vacío y, a continuación, hidratando los lípidos a 80 °C en 12 ml de PBS por sonicación con sonda (a un 25 % del ajuste de potencia máxima) durante 2 minutos bajo una corriente de N_2 . La mezcla de lípidos a continuación se enfría a 45 °C y se añaden 5 mg (0,125 μM) de apolipoproteína AI humana (de Bidesign, Saco ME), y se sonica de nuevo (a un 25 % del ajuste de potencia máxima) durante 20 minutos a 45 °C, dejando una pausa después de cada minuto para dejar que se enfríe la sonda. La emulsión resultante se centrifuga durante 30 minutos a 3000 x g para retirar los fragmentos metálicos de la sonda y, a continuación, se ajusta a 1,12 g/ml con bromuro de sodio, se deposita debajo de una solución de NaBr 1,10 g/ml (16 ml) y se somete a ultracentrifugación en gradiente de densidad durante 24 horas a 50.000–x g para retirar la apolipoproteína AI no incorporada y partículas pequeñas densas que quedan en la parte inferior del gradiente. Las partículas de emulsión más flotantes se recogen de la parte superior del gradiente y se dializan en 6 litros (2 cambios) de PBS/azida al 0,02 %, y se diluyen hasta las concentraciones apropiadas antes de su uso.

La transferencia dependiente de CETP del análogo de CE fluorescente se supervisa en incubaciones que contienen las partículas donadoras que contienen apolipoproteína AI humana fluorescente, y una fuente de CETP y lipoproteínas aceptoras que en estos casos están presentes en plasma humano diluido. Se inactiva la fluorescencia de Bodipy CE en las partículas donadoras no incubadas y la transferencia dependiente de CETP de Bodipy CE a las partículas aceptoras da lugar a un aumento de la fluorescencia.

Quando se desea un ensayo de alta sensibilidad, se ensayan compuestos en dimetilsulfóxido al 100 % en un ensayo de placas de microtitulación de 384 pocillos con un 2,5 % de plasma. Se añade un microlitro de compuesto en dimetilsulfóxido al 100 % a pocillos que contienen 20 μl de plasma humano al 3,75 % (diluido con PBS) usando un dispositivo de transferencia de solución clonemaster. La transferencia se inicia mediante la adición de 10 μl de donadores al 7,5 % (también diluidos con PBS). Después de la mezcla, cada placa se tapa o se pone en una apiladora de placas Matipress para evitar la evaporación y se incuba durante una noche a temperatura ambiente (16–20 horas). La fluorescencia se determina en un lector de placas fluorescentes, con filtros de 485/530 nm, con filtro dicróico de 505 nm. Ha de tenerse en cuenta que, dependiendo de las capacidades de manipulación de líquidos, cuando sea necesario pueden ajustarse las diluciones intermedias de plasma y de donadores fluorescentes y el tamaño de las alícuotas de estas diluciones.

Quando se desea un ensayo de menor sensibilidad, los compuestos se ensayan en un ensayo de plasma al 20 % que es conceptualmente similar al ensayo al 2,5 %. Se añaden dos microlitros de compuesto a placas de microtitulación Half Area de 96 pocillos, secas, seguido de 48 μl de plasma humano al 40 % (diluido en PBS) y 50 μl de solución de donador al 40 %. La intensidad fluorescente se supervisa después de 3 h de incubación a temperatura ambiente. En el caso de los ensayos del 2,5 % o el 20 %, se calcula el porcentaje de inhibición de transferencia de CE por el compuesto comparando con pocillos que contienen donadores fluorescentes y plasma pero no compuesto.

Ensayo de CETP *in vivo*

La actividad de estos compuestos *in vivo* puede determinarse por la cantidad de agente que necesita administrarse, en relación con el control, para inhibir la actividad de transferencia de éster de colesterilo en un 50 % a diversos valores del tiempo *ex vivo* o para elevar el colesterol HDL en un porcentaje dado en una especie animal que contiene CETP. Para evaluar los compuestos *in vivo* se pueden usar ratones transgénicos que expresan tanto CETP humana como apolipoproteína AI humana (Charles River, Boston, MA). Los compuestos a examinar se administran por medio de una sonda oral en vehículo de emulsión que contiene un 20 % (v:v) de aceite de oliva y un 80 % de taurocolato de sodio (0,5 %). Se extrae sangre de los ratones de forma retroorbital antes de la dosificación, si se desea una muestra de sangre previa a la dosis. En varios momentos después de la dosificación, en el intervalo de 4 h a 24 h, los animales se sacrifican, se obtiene la sangre por punción cardíaca, y se miden los parámetros lipídicos, incluyendo el colesterol total, colesterol HDL y LDL, y triglicéridos. La actividad de CETP se determina por un procedimiento similar al que se describe anteriormente, con la excepción de que como fuente de donador se usa LDL que contiene oleato de ³H-colesterilo en lugar de HDL. Los valores obtenidos para la actividad de transferencia y lípidos se comparan con los obtenidos antes de la dosificación y/o con los de los ratones que reciben solamente vehículo.

Ensayo de lípidos en el plasma

La actividad de estos compuestos también puede mostrarse mediante la determinación de la cantidad de agente requerida para alterar los niveles en plasma de lípidos, por ejemplo los niveles de colesterol HDL, los niveles de colesterol LDL, los niveles de colesterol VLDL o triglicéridos, en el plasma de ciertos mamíferos, por ejemplo el tití que posee actividad de CETP y un perfil de lipoproteínas plasmáticas similar al de los seres humanos (Crook y col. Arteriosclerosis 10, 625, 1990). Se asignan titís adultos a grupos de tratamiento de tal modo que cada grupo tenga un valor similar de la media \pm SD para las concentraciones de colesterol total, de HDL y/o de LDL en el plasma. Después de la asignación a los grupos, se administra a los titís diariamente compuesto en forma de mezcla dietética o por intubación intragástrica durante un tiempo de entre uno y ocho días. Los titís de control reciben solamente el vehículo de la dosificación. Los valores en plasma de colesterol total, de LDL, de VLDL y de HDL pueden determinarse en cualquier momento durante el estudio mediante la obtención de sangre de una vena antecubital y la separación de las lipoproteínas plasmáticas en sus subclases individuales por centrifugación en gradiente de densidad, y mediante la medición de la concentración de colesterol tal como se ha descrito previamente (Crook y col. Arteriosclerosis 10, 625, 1990).

Ensayo de aterosclerosis *in vivo*

Los efectos anti-ateroscleróticos de los compuestos pueden determinarse por la cantidad de compuesto que se requiere para reducir la deposición de lípidos en la aorta de conejo. Se alimentan conejos blancos de Nueva Zelanda macho con una dieta que contiene colesterol al 0,2 % y aceite de coco al 10 % durante 4 días, (se les alimenta una vez al día). Se extrae sangre de los conejos de la vena auricular marginal y se determinan los valores de colesterol total en plasma en estas muestras. A continuación se asignan los conejos a grupos de tratamiento de tal modo que cada grupo tenga un valor similar de la media \pm SD para la concentración de colesterol total en plasma, la concentración de colesterol HDL, la concentración de triglicéridos y/o la actividad de la proteína de transferencia del éster de colesterilo. Después de la asignación a los grupos, se administra compuesto diariamente a los conejos en forma de mezcla dietética o en un pequeño trozo de una golosina a base de gelatina. Los conejos de control reciben solamente el vehículo de dosificación, ya sea el alimento o la golosina de gelatina. La dieta de colesterol/aceite de coco se prosigue junto con la administración del compuesto a lo largo de la totalidad del estudio. Los valores de colesterol en plasma y de la actividad de la proteína de transferencia de éster de colesterilo pueden determinarse en cualquier momento mediante la obtención de sangre de la vena auricular marginal. Al cabo de 3-5 meses, los conejos se sacrifican y se extraen las aortas desde el cayado hasta la rama de las arterias ilíacas. Las aortas se limpian de la túnica adventicia, se abren en sentido longitudinal y, a continuación, se analizan sin teñir o teñidas con Sudan IV tal como se describe por Holman y col. (Lab. Invest. 1958, 7, 42-47). El porcentaje del área de la superficie lesionada se cuantifica mediante densitometría usando un sistema de análisis de imágenes Óptimas (Image Processing Systems). La deposición reducida de lípido se indica por una reducción en el porcentaje del área de la superficie lesionada en el grupo que recibe compuesto en comparación con los conejos de control.

Protocolo antiobesidad

La capacidad de los inhibidores de la CETP para dar lugar a pérdida de peso puede evaluarse en sujetos humanos obesos con un índice de masa corporal (BMI) \geq 30 kg/m². Se administran suficientes dosis de inhibidor como para dar como resultado un aumento de \geq 25 % en los niveles de colesterol HDL. El BMI y la distribución de la grasa corporal, definida como la relación de la cintura (W) con respecto a la cadera (H) (WHR), se supervisan durante el curso de los estudios de los estudios de 3-6 meses, y los resultados para los grupos de tratamiento se comparan con los de los grupos que recibieron placebo.

Ensayo de septicemia *in vivo*

Estudios *in vivo* indican que los ratones transgénicos que expresan apo-AI humana y niveles de HDL elevados están protegidos frente al choque séptico. Por lo tanto, en ratones transgénicos que expresan tanto apo-AI humana como transgenes CETP humanos puede mostrarse la capacidad de los inhibidores de CETP de prevenir el choque séptico (Levine, D. M., Parker, T. S., Donnelly, T. M., Walsh, A. M, y Rubin, A. L., 1993. Proc. Nati. Acad. Sci. 90, 12040–44). Se administra LPS procedente de *E. coli* a 30 mg/kg por inyección i.p. a animales a los que se ha administrado un inhibidor de CETP a una dosis apropiada para dar como resultado una elevación de la HDL. El número de ratones supervivientes se determina en unos tiempos de hasta 48 horas después de la inyección del LPS y se compara con los ratones a los que se ha administrado solamente vehículo (menos el inhibidor de CETP).

10 Ensayo de presión sanguínea *in vivo*Modelo de conejo *in vivo*

Procedimientos: Se anestesian conejos blancos de Nueva Zelanda macho (3–4 kg) con pentobarbital de sodio (30 mg/kg, i.v.) y se mantiene un nivel quirúrgico de anestesia por infusión continua de pentobarbital de sodio (16 mg/kg/h) a través de un catéter de la vena de la oreja. Se realiza una traqueotomía a través de una incisión cervical de la línea media ventral y los conejos se ventilan con oxígeno al 100 % usando un ventilador de presión positiva. La temperatura corporal se mantiene a 38,5 °C usando una almohadilla calefactora conectada a un controlador de la temperatura YSI modelo 72 (Yellow Springs Instruments, Yellow Springs, MD). Se ponen catéteres rellenos de líquido en la vena yugular derecha (para la administración intravenosa del fármaco) y en la arteria carótida derecha para la supervisión de la presión arterial y para el análisis de gases en sangre usando un analizador de gases en sangre modelo 248 (Bayer Diagnostics, Norwood, MA). El ventilador se ajusta cuando es necesario para mantener los valores de pH en sangre y de pCO₂ dentro de los intervalos fisiológicos normales para los conejos. La presión arterial se mide usando un transductor de galga extensiométrica (Spectromed, Oxnard, CA), previamente calibrado usando un manómetro de mercurio, colocado al nivel del corazón y conectado al catéter arterial. Las señales de presión arterial se digitalizan a 500 Hz y se analizan usando un sistema de adquisición de datos Po–Ne–Mah (Gould Instrument Systems, Valley View, OH) para obtener los valores medios de la presión arterial y del ritmo cardíaco. Los valores basales se recogen cuando se han estabilizado la presión arterial y el ritmo cardíaco medios. A continuación se administra el compuesto de ensayo o bien como una embolada subcutánea (SC) o bien como una infusión intravenosa (IV). Para la dosificación subcutánea (SC), el compuesto de ensayo puede disolverse en un vehículo apropiado tal como etanol al 5 % en agua (5 % de EtOH: 95 % de H₂O), mientras que para la dosificación intravenosa, el compuesto de ensayo puede disolverse en un vehículo apropiado tal como solución salina normal al 0,9 %. La presión arterial y el ritmo cardíaco se supervisan de manera continua durante las 4 horas posteriores a la dosificación del compuesto de ensayo o durante las 4 horas de infusión del compuesto de ensayo. Se recogen muestras de sangre después de la dosificación o durante la infusión del compuesto de ensayo para determinar las concentraciones en plasma de los compuestos de ensayo.

35 Modelo de primate *in vivo*

Procedimientos: Se usan primates *M. fascicularis* adultos (6–8 kg) en los que previamente se han practicado orificios de acceso vascular subcutáneo en la aorta torácica descendiente y que se acondicionado para permanecer tranquilamente en sillas de contención de primates con un diseño especial. Todos los primates se dejan en ayunas durante 12–18 horas antes del experimento. El día del experimento, con los primates sujetos en las sillas, se pone un transductor de presión de galga extensiométrica (Spectromed, Oxnard, CA), previamente calibrado usando un manómetro de mercurio, al nivel del corazón y se conecta al orificio de acceso vascular para medir la presión arterial. Se deja que los primates se aclimaten a las sillas durante al menos una hora. Se digitalizan las señales de presión arterial a 500 Hz, se registran de manera continua a lo largo del experimento y se analizan usando un sistema de adquisición de datos Po–Ne–Mah (Gould Instrument Systems, Valley View, OH) para obtener las mediciones de la presión arterial y el ritmo cardíaco medios. Los valores basales se recogen cuando los primates están sentados y tranquilos y cuando se han estabilizado la presión arterial y el ritmo cardíaco medios. A continuación se administra el compuesto de ensayo como una embolada subcutánea (SG) de una solución del compuesto de ensayo en un vehículo apropiado tal como etanol al 5 % en agua (5 % de EtOH: 95 % de H₂O). La solución de compuesto de ensayo o vehículo se filtra a través de un filtro de 0,22 micrómetros antes de la inyección y un volumen de dosificación típico es 0,2 ml/kg. La presión arterial y el ritmo cardíaco se supervisan de manera continua durante 4 horas después de la dosificación del compuesto de ensayo y se registran a unos intervalos de tiempo seleccionados para la comparación de los datos (vehículo frente a compuesto de ensayo). Se extraen muestras de sangre (1,5 ml) para determinar las concentraciones en plasma del compuesto de ensayo y la sangre extraída se sustituye inmediatamente con solución salina estéril al 0,9 % para mantener el volumen sanguíneo.

55 La administración de los compuestos de la presente invención puede ser a través de cualquier procedimiento que suministre un compuesto de la presente invención de forma sistémica y/o local. Estos procedimientos incluyen las vías oral, parenteral, intraduodenal, etc. En general, los compuestos de la presente invención se administran por vía oral, pero puede utilizarse la administración parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea o intramedular), por ejemplo, cuando la administración oral es inapropiada para la diana o cuando el paciente no es capaz de ingerir el fármaco.

60

En general, se usa una cantidad de un compuesto de la presente invención que es suficiente para lograr el efecto terapéutico deseado (por ejemplo, la elevación de las HDL).

5 En general, una dosificación eficaz para los compuestos de la presente invención es de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg/día del compuesto, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco. Una dosificación especialmente preferente es de aproximadamente 0,01 a 10 mg/kg/día del compuesto, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco.

Se usa una dosificación de la combinación de agentes farmacéuticos que va a usarse junto con los inhibidores de la CETP que es eficaz para la indicación que se está tratando.

10 Por ejemplo, típicamente una dosis eficaz para inhibidores de la HMG CoA reductasa se encuentra en el intervalo 0,01 a 100 mg/kg/día. En general una dosis eficaz para un modulador de PPAR se encuentra en el intervalo de 0,01 a 100 mg/kg/día.

15 Los compuestos de la presente invención se administran generalmente en forma de una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos de la presente invención junto con un vehículo, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, tal como se describe a continuación. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden administrarse de forma individual o de forma conjunta en cualquier forma de dosificación oral, parenteral, rectal o transdérmica convencional.

20 Para la administración oral, una composición farmacéutica puede adoptar la forma de soluciones, suspensiones, comprimidos, pildoras, cápsulas, polvos y formas similares. Se emplean comprimidos que contienen varios excipientes tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato de calcio, junto con varios agentes disgregantes tales como almidón y preferentemente almidón de patata o tapioca y ciertos silicatos complejos, junto con agentes aglutinantes tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábica. Adicionalmente, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco son, a menudo, muy útiles con fines de compresión. Composiciones sólidas de un tipo similar se emplean también como cargas en cápsulas de gelatina blanda y dura; los materiales preferentes a este respecto incluyen también lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Una formulación preferente es una solución o suspensión en un aceite, por ejemplo, un aceite vegetal tal como aceite de oliva, triglicéridos tales como los comercializados con el nombre comercial Miglyol™; o mono- o diglicéridos tales como los comercializados con el nombre Capmul™, por ejemplo, en una cápsula de gelatina blanda. Pueden añadirse antioxidantes para prevenir la degradación a largo plazo, según sea apropiado. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para administración oral, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con varios agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión, así como con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y varias combinaciones similares de los mismos.

35 En las publicaciones internacionales con N° WO 02/11710 y WO 03/000238 se describen composiciones farmacéuticas que comprenden una dispersión sólida amorfa de un inhibidor de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP) y un polímero para aumentar la concentración. En la Publicación Internacional con N° WO 03/000295 se describen formulaciones autoemulsionantes de inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP). En la bibliografía, tal como en J. Pharm. Pharmacol. 1987, 39: 769–773 se describen procedimientos para depositar pequeños cristales de fármaco sobre excipientes.

40 Para la administración parenteral, pueden emplearse soluciones en aceite de cacahuete o sésamo o en propilenglicol acuoso, así como soluciones acuosas estériles de las correspondientes sales solubles en agua. Tales soluciones acuosas pueden tamponarse de manera adecuada, según sea necesario, y el diluyente líquido ha de hacerse en primer lugar isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas son especialmente adecuadas para fines de inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. En relación con esto, la totalidad de los medios acuosos estériles empleados pueden obtenerse con facilidad por técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia.

Para la administración transdérmica (por ejemplo, tópica), se preparan soluciones acuosas o parcialmente acuosas diluidas estériles (normalmente en una concentración de aproximadamente un 0,1 % a un 5 %), similares por lo demás a las soluciones parenterales anteriores.

50 Los procedimientos para preparar diversas composiciones farmacéuticas con una cierta cantidad de principio activo son, a la luz de la presente divulgación, conocidos por, u obvios para, los expertos en la materia. Como ejemplos de procedimientos para preparar composiciones farmacéuticas, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15ª Edición (1975).

55 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden contener de un 0,1 % a un 95 % del compuesto o compuestos de la presente invención, preferentemente de un 1 % a un 70 %. En cualquier caso, la composición o formulación que ha de administrarse contendrá una cantidad de un compuesto o compuestos de acuerdo con la invención en una cantidad eficaz para tratar la enfermedad o afección del sujeto que está sometido al tratamiento, por ejemplo, para la aterosclerosis.

Debido a que la presente invención tiene un aspecto que está relacionado con el tratamiento de las enfermedades/afecciones que se describen en el presente documento con una combinación de ingredientes activos que pueden administrarse por separado, la invención se refiere también a la combinación de composiciones farmacéuticas distintas en forma de kit. El kit comprende dos composiciones farmacéuticas separadas: un compuesto de la presente invención, un profármaco del mismo o una sal de tal compuesto o profármaco y un segundo compuesto tal como se dio a conocer anteriormente. El kit comprende medios para contener las composiciones separadas, tal como un recipiente, un frasco dividido o un paquete laminado dividido. Típicamente el kit comprende instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma de kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferentemente en diferentes formas de dosificación (por ejemplo, oral y parenteral), cuando se administran en diferentes intervalos de dosificación, o cuando el médico encargado desea la valoración de los componentes individuales de la combinación.

Un ejemplo de un kit de este tipo es un así denominado paquete de blíster. Los paquetes de blíster se conocen bien en la industria del envasado y se están usando extensamente para el envasado de formulaciones unitarias farmacéuticas (comprimidos, cápsulas y similares). Los paquetes de blíster consisten, en general, en una lámina de material relativamente rígido cubierto con una hoja fina de un material plástico preferentemente transparente. Durante el procedimiento de envasado, se forman rebajes en la hoja de plástico. Los rebajes tienen el tamaño y forma de los comprimidos o cápsulas que se van a envasar. A continuación, los comprimidos o cápsulas se colocan en los rebajes y la lámina de material relativamente rígido se cierra herméticamente contra la hoja de plástico en la cara de la hoja que se encuentra opuesta a la dirección en que se formaron los rebajes. Como resultado, los comprimidos o las cápsulas se cierran herméticamente en los rebajes entre la hoja de plástico y la lámina. Preferentemente la resistencia de la lámina es tal que los comprimidos o las cápsulas se pueden retirar del paquete de blíster aplicando una presión manual sobre los rebajes, y de ese modo se forma una abertura en la lámina en el lugar del rebaje. El comprimido o la cápsula se puede retirar a continuación a través de dicha abertura.

Puede ser deseable proporcionar un recordatorio en el kit, por ejemplo, por ejemplo en forma de números junto a los comprimidos o las cápsulas, correspondiéndose los números con los días del régimen en los que han de ingerirse los comprimidos o las cápsulas que así se especifique. Otro ejemplo de este recordatorio es un calendario impreso en la tarjeta, por ejemplo, tal como sigue “primera semana, lunes, martes”,... etc... “segunda semana, lunes, martes,...” etc. Otras variaciones de recordatorios serán evidentes fácilmente. Una “dosis diaria” puede ser un único comprimido o cápsula, o diversas pastillas o cápsulas que han de tomarse en un día dado. Asimismo, una dosis diaria de compuestos de la presente invención puede consistir en un comprimido o una cápsula mientras que una dosis diaria del segundo compuesto puede consistir en varios comprimidos o cápsulas, y viceversa. El recordatorio debería reflejar esto.

En otra realización específica de la invención, se proporciona un dosificador diseñado para dosificar las dosis diarias, una cada vez, en el orden de uso previsto. Preferentemente, el dosificador está equipado con un recordatorio para facilitar el cumplimiento del régimen. Un ejemplo de este recordatorio es un contador mecánico que indica el número de dosis diarias que se han dosificado. Otro ejemplo de un recordatorio de este tipo es una memoria de microplaca alimentada a pilas asociada con un lector de cristal líquido, una señal de aviso audible que, por ejemplo, lee en voz alta los datos de la última dosis tomada y/o recuerda a la persona cuándo ha de tomarse la próxima dosis.

Los compuestos de la presente invención, bien solos o bien en combinación con otro u otros compuestos, se administrarán, en general, en una formulación conveniente. Los siguientes ejemplos de formulación son solamente ilustrativos y no se pretende que limiten el ámbito de la presente invención.

En las formulaciones que siguen, “principio activo” pretende indicar un compuesto de la presente invención.

Formulación 1: Cápsulas de gelatina

Se preparan cápsulas de gelatina dura usando lo siguiente:

Ingrediente	Cantidad (mg/cápsula)
Principio activo	0,25–100
Almidón, NF	0–650
Polvos sueltos de almidón	0–50
Fluido de silicona 350 centistokes	0–15

Una formulación de comprimidos se prepara usando los ingredientes a continuación:

Formulación 2: Comprimidos

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
Principio activo	0,25–100
Celulosa, microcristalina	200–650
Dióxido de silicio, pirógeno	10–650
Ácido de estearato	5–15

Los componentes se mezclan y se comprimen para formar comprimidos.

- 5 Como alternativa, se fabrican comprimidos que contienen, cada uno, 0,25–100 mg de ingredientes activos tal como sigue: Formulación 3: Comprimidos

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
Principio activo	0,25–100
Almidón	45
Celulosa, microcristalina	35
Polivinilpirrolidona (como solución al 10 % en agua)	4
Carboximetilcelulosa de sodio	4,5
Estearato de magnesio	0,5
Talco	1

- 10 Se hacen pasar los principios activos, el almidón y la celulosa por un tamiz de malla US con N° 45 y se mezclan de forma exhaustiva. La solución de polivinilpirrolidona se mezcla con los polvos resultantes que se hacen pasar a continuación por un tamiz de malla US con N° 14. Los gránulos producidos de esta manera se secan a 50° – 60 °C y se pasan a través de un tamiz US de malla con N° 18. El carboximetilalmidón de sodio, el estearato de magnesio y el talco, que se han hecho pasar previamente por un tamiz US con N° 60, se añaden a continuación a los gránulos que, después de la mezcla, se comprimen en una máquina de comprimidos para producir comprimidos.

Se preparan suspensiones que contienen, cada una, 0,25–100 mg de principio activo por dosis de 5 ml tal como sigue:

- 15 Formulación 4: Suspensiones

Ingrediente	Cantidad (mg/5 ml)
Principio activo	0,25–100 mg
Carboximetilcelulosa de sodio	50 mg
Jarabe	1,25 mg
Solución de ácido benzoico	0,10 ml
Aromatizante	q.v.
Color	q.v.
Agua purificada hasta.	5 ml

El principio activo se pasa a través de un tamiz US con N° 45 y se mezcla con la carboximetilcelulosa de sodio y el jarabe para formar una pasta uniforme. La solución de ácido benzoico, el aromatizante y el color se diluyen con algo del agua y se añade, con agitación. A continuación se añade suficiente agua para producir el volumen requerido.

- 20 Se prepara una solución para aerosol que contiene los siguientes ingredientes:

Formulación 5: Aerosol

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Principio activo	0,25
Etanol	25,75
Propulsor 22 (Clorodifluorometano)	70,00

- 25 El principio activo se mezcla con etanol y la mezcla se añade a una porción del propulsor 22, se enfría a 30 °C, y se pasa a un dispositivo de llenado. La cantidad requerida se introduce en un recipiente de acero inoxidable y se diluye con el resto del propulsor. Las unidades de válvula se adaptan a continuación al recipiente.

Se preparan supositorios tal como sigue:

Formulación 6: Supositorios

Ingrediente	Cantidad (mg/supositorio)
Principio activo	250
Glicéridos de ácidos grasos saturados	2.000

- 5 El principio activo se hace pasar a través de un tamiz US de malla con N° 60 y se suspende en los glicéridos de ácidos grasos saturados previamente fundidos usando el mínimo calor necesario. La mezcla se vierte a continuación en un molde de supositorios de 2 g de capacidad nominal y se deja enfriar.

Se prepara una formulación intravenosa tal como sigue:

Formulación 7: Solución intravenosa

Ingrediente	Cantidad
Principio activo disuelto en etanol al 1 %	20 mg
Emulsión Intralipid™	1.000 ml

- 10 La solución de los ingredientes anteriores se administra por vía intravenosa a un paciente a una velocidad de aproximadamente 1 ml por minuto.

Se preparan cápsulas de gelatina blanda usando lo siguiente:

Formulación 8: Cápsula de gelatina blanda con formulación de aceite

Ingrediente	Ingrediente Cantidad (mg/cápsula)
Principio activo	10–500
Aceite de Oliva o Aceite Miglyol™	500–1000

- 15 El principio activo anterior también puede ser una combinación de agentes.

Procedimientos experimentales generales

- Los siguientes ejemplos se exponen para proporcionar a los expertos en la materia una divulgación y descripción de cómo se preparan y se evalúan los compuestos, las composiciones y los procedimientos que se reivindican en el presente documento, y se pretende que sean meramente ejemplares de la invención y no se pretende que limiten el ámbito de lo que los inventores consideran como su invención. A menos que se indique lo contrario, el porcentaje es porcentaje en peso dado el componente y el peso total de la composición, la temperatura está en °C o es a temperatura ambiente, y la presión es la presión atmosférica o está próxima a ella. Se utilizaron reactivos comerciales sin purificación adicional. Temperatura ambiente se refiere a 20–25 °C. Todas las reacciones no acuosas se realizaron en una atmósfera de nitrógeno por conveniencia y para maximizar los rendimientos. Concentración al vacío pretende indicar que se usa un evaporador rotatorio. Los nombres de los compuestos de la invención se crearon con la versión Autonom 2.0 PC–batch de Beilstein Informationssysteme GmbH (ISBN 3–89536–976–4) o por Chemdraw® Ultra, CambridgeSoft Corporation, Cambridge MA. Las estructuras químicas representadas pueden ser solamente ejemplares de la estructura general o de isómeros limitados, y no incluyen la estequiometría específica tal como se enumera en el nombre químico. Algunos de los ejemplos se preparan en una forma racémica y se describe un procedimiento para resolver el racemato en enantiómeros individuales. En ciertos casos, no se determina la estereoquímica absoluta de estos enantiómeros, a pesar de que ambos se encuentren dentro del ámbito de la presente invención. En estos casos, el orden de presentación de las estructuras enantioméricas no implica relación alguna con su orden cromatográfico de separación.

- Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro RMN Varian Unity 400 (Varian Co., Palo Alto, CA) a temperatura ambiente. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (δ) en relación con un patrón externo (tetrametilsilano). Las formas de los picos se indican tal como se muestra a continuación: s, singlete; d, doblete, t, triplete, c, cuadruplete, m, multiplete, indicando el sufijo 'a' una señal ensanchada. Los datos de la constante de acoplamiento (J) dados tienen un error máximo de $\pm 0,41$ Hz debido a la digitalización de los espectros que se adquieren. Los espectros de masas se obtuvieron por (1) ionización química a presión atmosférica (APCI) en modo de iones positivos y negativos alternante, usando un Espectrómetro Fisons Platform II o un Espectrómetro Micromass MZD (Micromass, Manchester, Reino Unido) o (2) ionización por electronebulización en modo de iones positivos y negativos alternante usando un Espectrómetro Micromass MZD (Micromass, Manchester, Reino Unido) con una interfaz Gilson CL–EM (Gilson Instruments, Middleton, WI), (3) un espectrómetro de masas QP–8000 (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japón) que funciona en modo de supervisión de iones individuales positivos o negativos, utilizando ionización por electronebulización o ionización química a presión atmosférica o (4) un

5 cromatógrafo de gases Hewlett Packard HP6890 (Agilent Technologies Inc., Santa Clara, CA) acoplado a un espectrómetro de masas cuadrupolo por impacto de electrones Hewlett Packard HP5973. Cuando se describe la intensidad de los iones que contienen cloro o bromo, se observó la relación de intensidad esperada (aproximadamente 3:1 para iones que contienen $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ y 1:1 para iones que contienen $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) y sólo se da la posición del ión de masa inferior a menos que se indique lo contrario.

10 La cromatografía en columna se realizó con Gel de Sílice Baker (40 μm) (J. T. Baker, Phillipsburg, N. J.) o Gel de Sílice 60 (40–63 μm) (EM Sciences, Gibbstown, N. J.). La cromatografía ultrarrápida se realizó usando una columna Flash 12 o Flash 40 (Biotage, Dyar Corp., Charlottesville, VA) o un sistema CombiFlash Companion usando columnas de sílice RediSep (Teledyne Isco, Teledyne Technologies Company, Lincoln, NE). Se realizó cromatografía radial usando un cromatotrón Modelo 7924T (Harrison Research, Palo Alto, CA). Se realizó una purificación por HPLC preparativa en un sistema de HPLC preparativa Shimadzu 10A (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japón) usando un automuestreador modelo SIL–10A y bombas de HPLC modelo 8A.

15 La purificación por HPLC preparativa se realizó en un sistema CL/EM/UV de Waters Fractionlynx (Waters Corporation; Milford, MA, Estados Unidos) equipado con un inyector/recolector modelo 2767, bomba binaria de flujo elevado modelo 2525 modificada con una bomba de flujo reducido modelo 515, una bomba de flujo reducido modelo 515 para ajustar el flujo, separador modelo GS, espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo modelo ZQ en el lado del flujo reducido, detector UV de agrupación de fotodiodos modelo 996 en el lado de alto flujo en configuración pre-colector, y un detector UV dual modelo 2487 en el lado de alto flujo en configuración post-colector. El desencadenamiento de las fracciones se realiza por el detector ZQ en modo de ionización de electronebulización positiva (ESI+) funcionando en desencadenamiento de una sola masa. Los procedimientos de cromatografía son gradientes de acetonitrilo–agua modificados o bien con ácido trifluoroacético al 0,05 % o bien con amoniaco al 0,1 %.

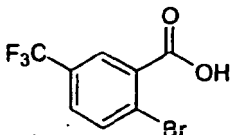
20 En el caso de gradientes modificados con ácido, típicamente se usan Waters Symmetry C8 o C18 (19 x 50 mm; 5 μm) y en condiciones básicas Waters Xterra MS C8 o MS C18 (19 x 50 mm; 5 μm).

25 Las reacciones asistidas por microondas se llevaron a cabo en un Emrys Optimizer de Personal Chemistry (Uppsala, Suecia) o en un Iniciador Biotage de Biotage (Uppsala, Suecia).

Las rotaciones ópticas se determinaron usando un Polarímetro Jasco P–1020 (Jasco Inc., Easton, MD).

30 Las clases anhidras, suministradas por Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI), fueron dimetilformamida (“DMF”), tetrahidrofurano (“THF”), tolueno y diclorometano (“DCM”). A menos que se especifique lo contrario, los reactivos se usaron tal como se obtuvieron de las fuentes comerciales. Las expresiones “concentrado” y “evaporado” se refieren a la eliminación de disolvente a una presión entre 1 y 200 mm de mercurio, en un evaporador rotatorio con una temperatura del baño inferior a 45 °C. La abreviatura “min” se usa para “minutos” y “h” o “hr” se usa para “horas”. La abreviatura “g” o “gr” se usa para gramos. La abreviatura “ μl ” o “ μL ” se usa para microlitros.

Preparación 1: ácido 2-bromo-5-(trifluorometil)benzoico

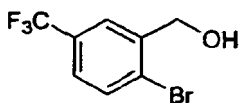


35 A una solución de n-BuLi (26,7 ml de una solución 2,5 M en tetrahidrofurano (THF), 66,7 mmol) en THF (130 ml) a –78 °C se añadió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (22,5 ml, 133,4 mmol). La mezcla se agitó a –78 °C durante 30 minutos y, a continuación, se bajó su temperatura cuidadosamente a –100 °C usando nitrógeno líquido. Se añadió 1-bromo-4-(trifluorometil)benzoceno puro (15 g, 66,7 mmol). La mezcla se mantuvo a –100 °C durante 6 horas y se vertió sobre hielo seco recién triturado. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente del residuo se retiró por evaporación. Se añadió agua (150 ml) y la mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 50 ml). La capa acuosa se acidificó usando ácido clorhídrico concentrado (HCl), se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado (NaCl) (75 ml), se secaron con sulfato de magnesio (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5,41 g). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,7 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1 H) 7,9 (d, J = 8,4 Hz, 1 H) 8,3 (d, J = 2,0 Hz, 1 H). EM (ES⁺) Calc: 267,93, Hallado: 266,7 (M–1).

40

45

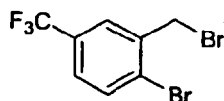
Preparación 2: (2-bromo-5-(trifluorometil)fenil)metanol



50 A una solución enfriada con hielo de ácido 2-bromo-5-(trifluorometil)benzoico (5,16 g, 19 mmol) en THF (50 ml) se añadió complejo de borano–tetrahidrofurano (70 ml de una solución 1 M en THF, 70 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con metanol. El disolvente se

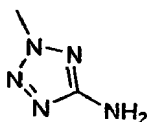
retiró. El residuo se repartió entre acetato de etilo (3 x 40 ml) y bicarbonato de sodio 1 M (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (50 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron para producir el compuesto del título en forma de un aceite (4,85 g). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,8 (s, 2 H) 7,5 (m, 1H) 7,7 (d, J = 8,2 Hz, 1 H) 7,8 (d, J = 1,6 Hz, 1 H).

5 Preparación 3: 1-bromo-2-(bromometil-4-(trifluorometil)benzenceno



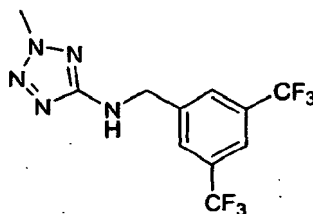
10 A una solución de (2-bromo-5-(trifluorometil)fenil)metanol (4,7 g, 18 mmol) en cloruro de metileno (50 ml) a -10°C se añadió tetrabromuro de carbono (CBr_4) (7,17 g, 21,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a -10°C durante 15 minutos. A continuación, se añadió lentamente trifenilfosfina (5,61 g, 21,4 mmol) en porciones. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se repartió entre cloruro de amonio (NH_4Cl) saturado (50 ml) y cloruro de metileno (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (50 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) (eluyendo con hexanos-acetato de etilo 3:1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (4,01 g). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,6 (s, 2 H) 7,5 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1 H) 7,8 (m, 2 H).

15 Preparación 4: 2-metil-2H-tetrazol-5-amina



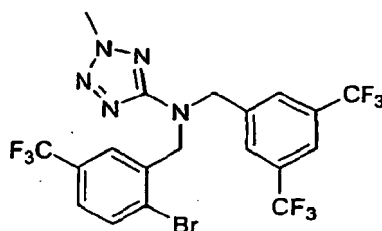
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen en *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 923.

Preparación 5: N-(3,5-bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina



20 Una mezcla de 3,5-bis(trifluorometil)benzaldehído (4 g, 16,5 mmol), 2-metil-2H-tetrazol-5-amina (1,96 g, 19,8 mmol) y tamices moleculares (perlas de 5-10 A) en tolueno (50 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas, después de ese tiempo el disolvente se retiró. Se añadieron etanol (50 ml) y borohidruro de sodio (1,25 g, 33 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y, a continuación, se repartió entre NH_4Cl saturado (50 ml) y acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (50 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (4,7 g). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,2 (s, 3 H) 4,7 (s, 1 H) 4,7 (s, 1 H) 5,0 (t, J = 6,0 Hz, 1 H) 7,8 (s, 1 H) 7,9 (s, 2 H). EM (ES^+) Calc: 325,08, Hallado: 325,8 (M+1).

Preparación 6: (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina

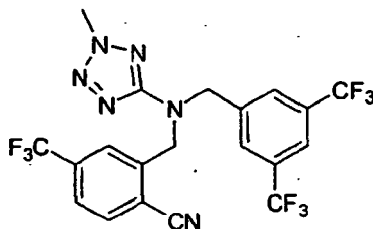


30 A una solución de N-(3,5-bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina (3,9 g, 12 mmol) en THF (50 ml) a temperatura ambiente se añadió terc-butóxido de potasio (KOtBu) (13,2 ml de una solución 1 M, 13,2 mmol) seguido de 1-bromo-2-(bromometil)-4-(trifluorometil)benzenceno (4 g, 12,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió KOtBu en THF (13,2 ml de una solución 1 M, 13,2 mmol) adicional y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (50 ml), se secaron (MgSO_4) y se

35

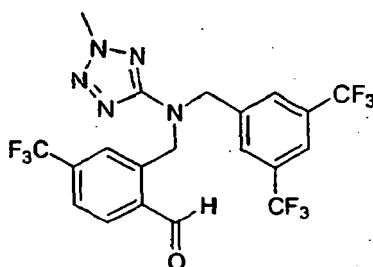
concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) (eluyendo con hexano-acetato de etilo 3:1) para producir el compuesto del título (4,72 g). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,2 (s, 3 H) 4,8 (s, 2H) 4,9 (s, 2 H) 7,4 (dd, $J = 8,2, 1,7$ Hz, 1 H) 7,5 (d, $J = 1,7$ Hz, 1 H) 7,7 (m, 3 H) 7,8 (s, 1 H). EM (ES^+) Calc: 561,02, Hallado: 561,7 (M+1).

5 Preparación 7: 2-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil-4-trifluorometil-benzonitrilo



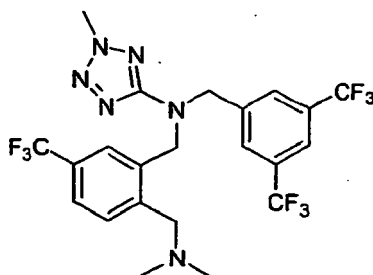
10 Una solución de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina (6 g, 10,6 mmol) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente se desoxigenó burbujando gas nitrógeno a través de la solución durante 10 minutos. Se añadió cianuro de cobre (CuCN) (1,14 g, 12,8 mmol) a la mezcla de reacción y esta se calentó a 170 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con una solución de cloruro de amonio acuoso saturado y, a continuación, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 320 g) (eluido a lo largo de un gradiente de un 5-25 % de acetato de etilo y hexano) para dar 2,59 g (95 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,2 (s, 3 H) 4,82 (s, 2 H) 4,9 (s, 2 H) 7,6 (dd, 1 H) 7,7 (s, 2 H) 7,8 (s, 2H) 7,8 (dd, 1 H). EM (ES^+) Calc: 508,1, Hallado: 509,2 (M+1).

15 Preparación 8: 2-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil-4-trifluorometil-benzaldehído



20 Una solución de 2-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil-4-trifluorometil-benzonitrilo (5,45 g, 10,7 mmol) en diclorometano se enfrió a -20 °C con un baño de acetona/hielo seco. A esta solución 7,5 ml de una solución 1,5 M de hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) (11,25 mmol) en tolueno se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas mientras que el baño de hielo se calentaba a temperatura ambiente. La reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y se añadió cuidadosamente hielo sólido (aprox. 8 g) a la mezcla de reacción, que se agitó a continuación vigorosamente durante 12 horas mientras que se calentaba a temperatura ambiente. Se añadió diclorometano a la mezcla. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y, a continuación, se concentró para dar un aceite de color amarillo. El producto en bruto se absorbió sobre gel de sílice (120 g) y se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase normal (gradiente de ISCO 5-25 % de acetato de etilo/hexano) para dar 4,4 g (80 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,2 (s, 3 H) 4,8 (s, 2 H) 5,2 (s, 2 H) 7,5 (s, 1 H) 7,7 (s, 2 H) 7,78 (m, 1 H) 7,9 (dd, 1 H). EM (ES^+) Calc: 511,1, Hallado: 512,2 (M+1).

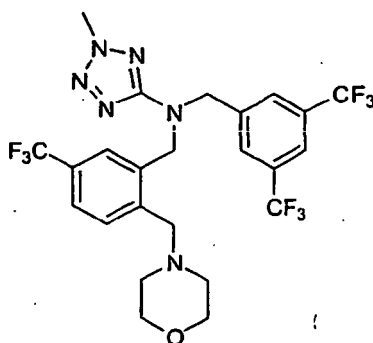
25 **Ejemplo 1: N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-N-[2-[(dimetilamino)metil]-5-(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina**



35

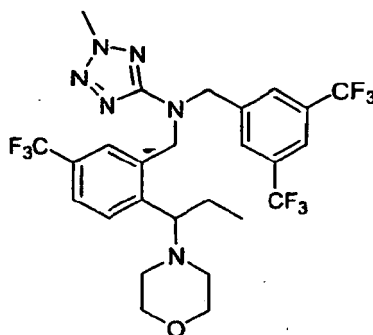
A una solución de 2-[[3,5-bis(trifluorometil)-bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-4-trifluorometil-benzaldehído (0,025 g, 0,048 mmol) en dicloroetano (5 ml) se añadió dimetil-amina (0,008 g, 0,195 mmol) y triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio (0,038 g, 0,146 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La CL-EM indicó la formación del producto deseado (M+1 = 541,0). La reacción se repartió entre agua y diclorometano. La capa orgánica se separó y se concentró, a continuación se diluyó con dimetilsulfóxido (DMSO) y se purificó sobre HPLC preparativa (Shimadzu, 30x50 C18, Básico, 30-95 %, hidróxido de sodio (NaOH) al 0,1 %, gradiente de 8 min, 220 UV) para dar 14,4 mg (54 %) del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,1 (s, 6 H) 3,4 (s, 2 H) 4,2 (s, 3H) 4,7 (s, 2 H) 4,98 (s, 2 H) 7,3 (s, 1 H) 7,4 (dd, 1 H) 7,5 (dd, 1H) 7,6 (s, 2 H) 7,7 (s, 1 H). EM (ES⁺) Calc: 540,4, Hallado: 541,0 (M+1).

10 **Ejemplo 2: N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-N-[2-(morfolin-4-ilmetil)-5-(trifluorometil)bencil]-2H-tetrazol-5-amina**

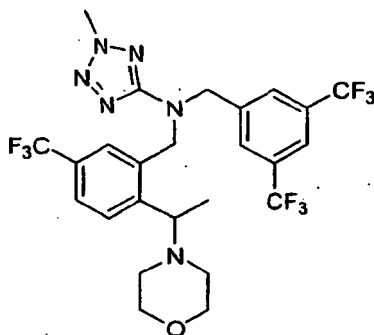


De acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, se usó morfolina (8,5 mg, 0,0977 mmol) en dicloroetano. La reacción se trató y se purificó tal como se describe en el Ejemplo 1 para dar 16,6 mg (58 %) del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,4 (s, 2 H) 3,4 (s, 2 H) 3,6 (s, 2 H) 4,2 (s, 2 H) 4,7 (s, 2 H) 5,0 (s, 2 H) 7,4 (s, 1 H) 7,4 (dd, 1 H) 7,5 (dd, 1 H) 7,6 (s, 2 H) 7,7 (s, 1 H). EM (ES⁺) Calc: 582,4, Hallado: 583,0 (M+1).

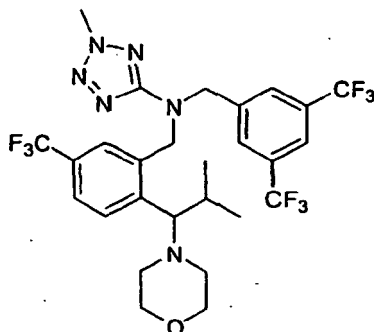
15 **Ejemplo 3: N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-N-[2-(1-morfolin-4-il-propil)-5-(trifluorometil)bencil]-2H-tetrazol-5-amina**



20 A una solución de benzotriazol (25,6 mg, 0,215 mmol) en etanol (2 ml) se añadió morfolina (18,7 mg, 0,215 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió una solución de 2-[[3,5-bistrifluorometil-bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-4-trifluorometil-benzaldehído (100 mg, 0,195 mmol) en etanol (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 16 horas. La EM indicó la formación del producto intermedio de imina M+ = 581,4. El etanol se evaporó y el residuo se disolvió en tolueno (3 ml). Se añadió bromuro de etilmagnesio (0,19 ml, 0,586 mmol de una solución 3 M en éter) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. La CL-EM indicó la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, a continuación se lavó con una solución de NH₄Cl acuosa saturada seguido de una solución de NaOH 1 N. La capa orgánica se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40 g) (eluido a lo largo de un gradiente de un 5-30-50 % de acetato de etilo y hexano) para dar el compuesto del título como un aceite transparente, 91 mg (76 %). RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,79 (1H, s), 7,65 (2H, s), 7,46 (2H, m), 7,25 (1H, s), 4,85 (2H, m), 4,68 (2H, s), 4,20 (3H, s), 3,60 (2H, m), 3,55 (2H, m), 2,98 (1H, m), 2,50 (2H, m), 2,25 (2H, m), 1,80 (2H, m), 0,85 (3H, t). EM (ES⁺) Calc: 610,5, Hallado: 611,2 (M+1).

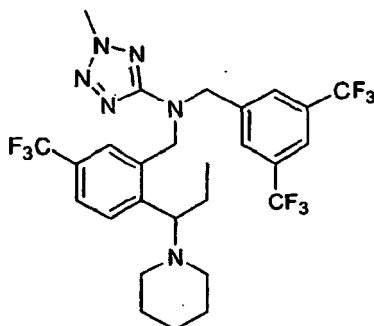
Ejemplo 4: N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-N-[2-(1-morfolin-4-ilet)-5-(trifluorometil)bencil]-2H-tetrazol-5-amina

5 A una solución de benzotriazol (12,8 mg, 0,1075 mmol) en etanol (2 ml) se añadió morfolina (9,4 mg, 0,1075 mmol) y la reacción se agitó durante 10 minutos. Una solución de 2-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil-4-trifluorometil-benzaldehído (50 mg, 0,0977 mmol) en etanol (1 ml) se añadió a la mezcla de reacción y esta se agitó adicionalmente durante 16 horas. Se observó el fragmento de imina MH⁺ = 581,4. No se halló el ión precursor para el producto intermedio. El etanol se evaporó y el producto en bruto se llevó a la siguiente etapa. La mitad del producto en bruto se disolvió en tolueno y se añadió bromuro de metilmagnesio (97 μ l, 0,2916 mmol de una solución 3 M en éter). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La CL-EM indicó la formación del producto. El disolvente se evaporó de la mezcla de reacción. Una solución de NaOH 1 N se añadió y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se concentró y el residuo se disolvió en DMSO y se purificó sobre HPLC preparativa (Shimadzu, 30x50 C18, Básico, 30-95 %, NaOH al 0,1 %, gradiente de 8 min, 220 UV) para producir 8,2 mg (28 %) del compuesto del título como un aceite transparente. EM (ES⁺) Calc: 596,4, Hallado: 597,2 (M+1).

Ejemplo 5: N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-N-[2-(2-metil-1-morfolin-4-il-propil)-5-(trifluorometil)bencil]-2H-tetrazol-5-amina

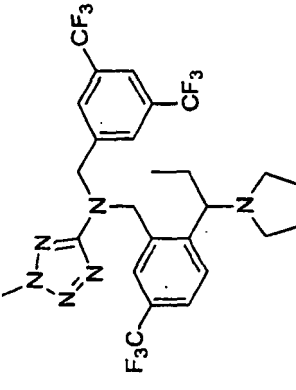
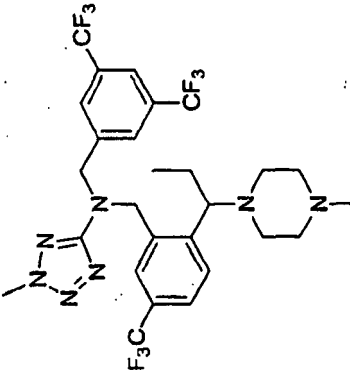
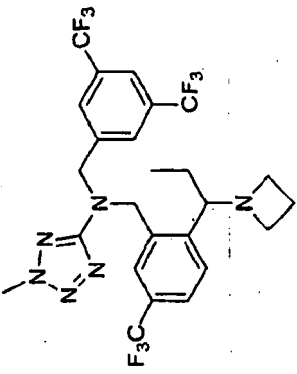
20 De acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4, al complejo de benzotriazol en bruto (34,0 mg, 0,0486 mmol) en tolueno, se añadió bromuro de isopropilo-magnesio (300 μ l, 0,2916 mmol de una solución 1 M en THF). La reacción se trató y se purificó tal como se describe en el Ejemplo 4, para producir 4,2 mg (13 %) del compuesto del título como un aceite transparente. EM (ES⁺) Calc: 624,5, Hallado: 625,2 (M+1).

25 Los enantiómeros del compuesto del título se resolvieron tal como sigue. La mezcla racémica (189 mg) se disolvió en metanol (2 ml), se inyectó sobre una columna Chiralpak AD (10 cm x 50 cm) (Chiral Tech Inc. Westchester, PA, EE. UU.) y se eluyó usando heptano / 2-propanol (95:5, 420 ml/min). El enantiómero 1 (76,1 mg, 97,5 % ee) se eluyó en 12 minutos. El enantiómero 2 (83,5 mg, 94,9 % ee) se eluyó en 18 minutos.

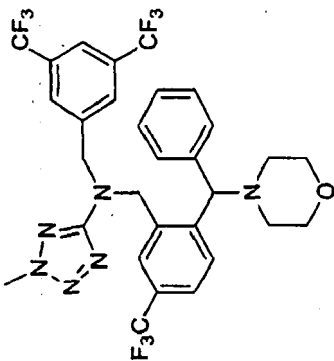
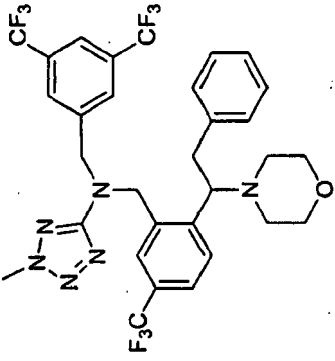
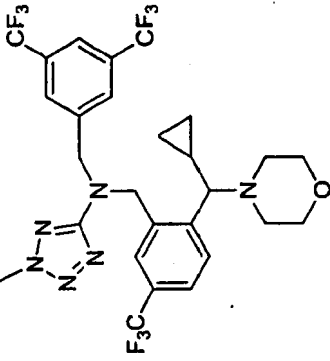
Ejemplo 6: N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-N-[2-(1-piperidin-1-il-propil)-5-(trifluorometil)bencil]-2H-tetrazol-5-amina

5 A una solución de benzotriazol (12,8 mg, 0,1075 mmol) en etanol (2,5 ml) se añadió piperidina (9,2 mg, 0,1075 mmol) y la reacción se agitó durante 10 minutos. 2-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-4-trifluorometil-benzaldehído (50 mg, 0,0977 mmol) se añadió a la mezcla de reacción y esta se agitó adicionalmente durante 16 horas. Se observó el fragmento de imina $MH^+ = 579,4$. No se halló el ión precursor para el producto intermedio. El etanol se evaporó y el producto en bruto se llevó a la siguiente etapa. Al producto en bruto en tolueno (2 ml) se añadió bromuro de etilmagnesio (97 μ l, 0,2916 mmol de una solución 3 M en éter). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 horas. La CL-EM indicó la formación del producto. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (2 ml). La capa orgánica se lavó con soluciones de NH_4Cl acuosas saturadas seguido de una solución de NaOH 1 N. La capa orgánica se concentró y el residuo se disolvió en DMSO y se purificó sobre HPLC preparativa (Shimadzu, 30x50 C18, Básico, 30-95 %, NaOH al 0,1 %, gradiente de 8 min, 220 UV) para producir el compuesto del título como un aceite transparente 13,8 mg (23 %). EM (ES^+) Calc: 608,5, Hallado: 609,1 (M+1).

De acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 6 usando reactivos de Grignard y las aminas correspondientes, se prepararon los Ejemplos 7 a 18:

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
7	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-[2-(1-pirrolidin-1-il-propil)-5-trifluorometil-bencil]-amina		594,5	595,1
8	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-[1-(4-metilpiperazin-1-il)-propil]-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		623,5	624,2
9	[2-(1-azetidín-1-il-propil)-5-trifluorometil-bencil]-[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		580,4	581,1

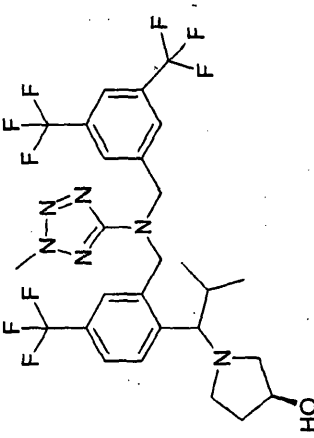
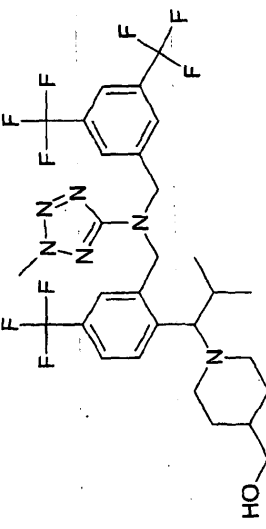
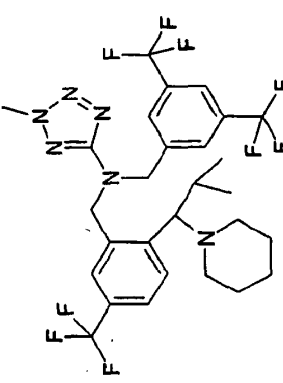
(continuación)

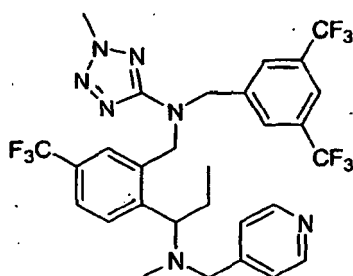
Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
10	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-[2-(morfolin-4-il-fenil-metil)-5-trifluorometil-bencil]-amina		658,2	659,4
11	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-[2-(1-morfolin-4-il-2-fenil-etil)-5-trifluorometil-bencil]-amina		672,2	673,4
12	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(ciclopropil-morfolin-4-il-metil)-5-trifluorometil-bencil]-[2-metil-2H-tetrazol-5-il]-amina		622,2	623,4

(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
13	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(ciclopentil-morfolin-4-il-metil)-5-trifluorometil-bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		650,2	651,5
14	1-[1-[2-([3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil]-4-(trifluorometil)fenil]-2-metil-propil]azetidín-3-ol		610,5	611,5
15	(1-[1-[2-([3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil]-4-(trifluorometil)fenil]-2-metil-propil]piperidin-4-il)metanol		652,6	653,6

(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
16	(3S)-1-(1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)encil]-2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]metil-4-(trifluorometil)fenil]-2-metil-propil)pirrolidin-3-ol		624,6	625,4
17	(1-[1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)encil]-2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]metil-4-(trifluorometil)fenil]-2-metil-propil]piperidin-4-il)metanol		652,6	653,5
18	N-[3,5-bis(trifluorometil)encil]-2-metil-N-[2-(2-metil-1-piperidin-1-il-propil)-5-(trifluorometil)encil]-2H-tetrazol-5-amina		622,6	623,6

Ejemplo 19: N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-N-[2-{1-metil(piridin-4-ilmetil)amino}propil]-5-(trifluorometil)bencil]-2H-tetrazol-5-amina

5 Se prepararon soluciones 0,132 M de benzotriazol (790 mg/50 ml), trietil-amina (0,83 ml/50 ml) y aldehído de la Preparación 8 (3 g/50 ml) en etanol.

10 A la solución de amina (60 mmol) en etanol se añadió una solución de benzotriazol (450 ul, 54 mmol), una solución de trietil-amina (450 ul, 54 mmol), y una solución de aldehído (450 ul, 54 mmol) a través de TECAN (Modelo: Genesis RSP 150 TECAN US, Durham, NC, EE. UU.). Las mezclas de reacción se agitaron a temperatura ambiente durante 14 horas. Los disolventes orgánicos se evaporaron sobre Genevac HT-24 (Barnstead Genevac, Valley Cottage, NY, EE. UU.). Se añadió tolueno (1500 ul) seguido de bromuro de etilmagnesio 3 M en éter (80 ul, 240 mmol) a través de TECAN. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (2 ml), se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (2 ml) y, a continuación, se agitó. La capa acuosa se retiró. La capa orgánica se evaporó. El residuo se diluyó en 1 ml de DMSO, se filtró y se purificó. EM (ES⁺) Calc: 645,2, Hallado: 646,3 (M+1).

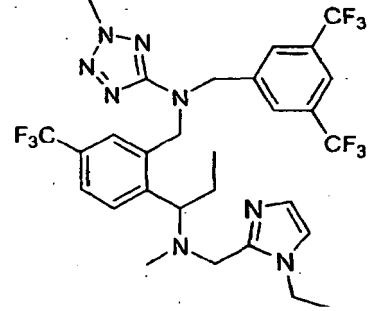
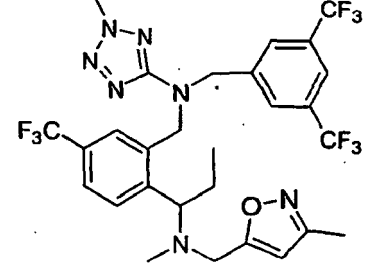
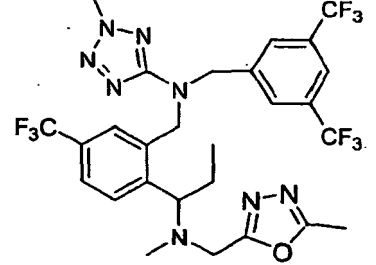
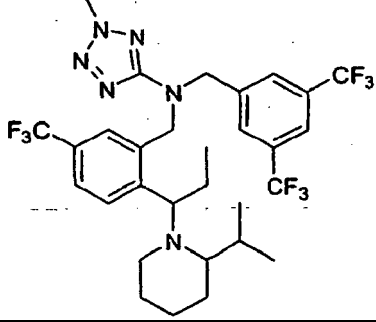
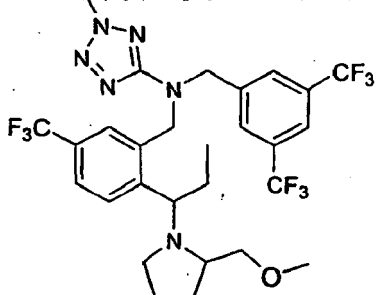
15 De acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 19 usando reactivos de Grignard y las aminas correspondientes, se prepararon los compuestos 20 a 78:

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
20	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-[1-(3-metoximetil-pirrolidin-1-il)-propil]-5-trifluorometil-bencil]-[2-metil-2H-tetrazol-5-il]-amina		638,24	639,3
21	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-[1-(2-etilpiperidin-1-il)-propil]-5-trifluorometil-bencil]-[2-metil-2H-tetrazol-5-il]-amina		636,26	637,3

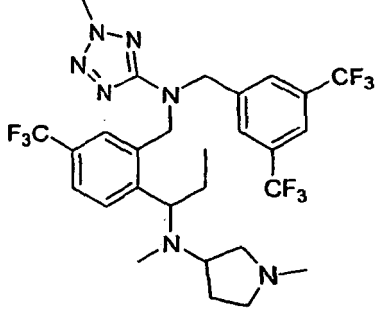
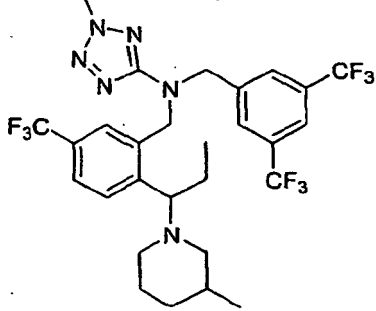
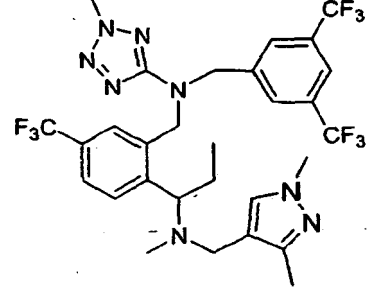
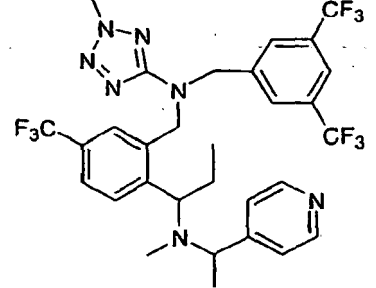
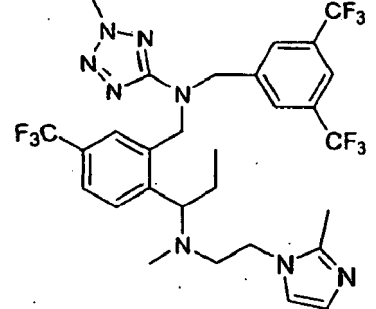
(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
22	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-{1-[etil-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-amino]-propil}-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		662,25	663,3
23	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-{2-[1-(3-metilmorfolin-4-il)-propil]-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		624,23	625,3
24	N-{1-[1-(2-[(3,5-bistrifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-4-trifluorometilfenil]-propil]-pirrolidin-3-il}-N-metil-acetamida		665,25	666,3
25	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-{2-[1-(metilpiridin-2-ilmetilamino)-propil]-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		645,23	646,3
26	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-{1-[metil-(4-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-amino]-propil}-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		648,24	649,3

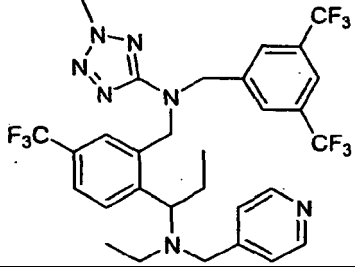
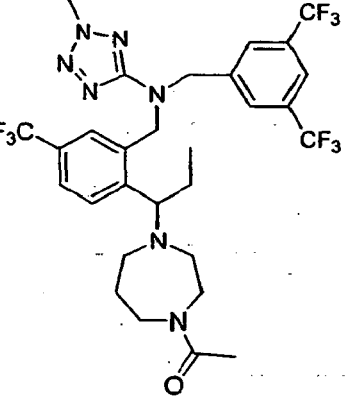
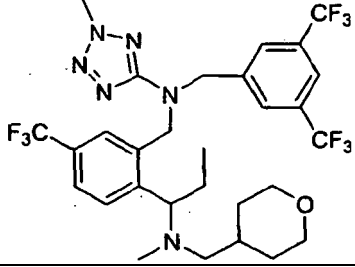
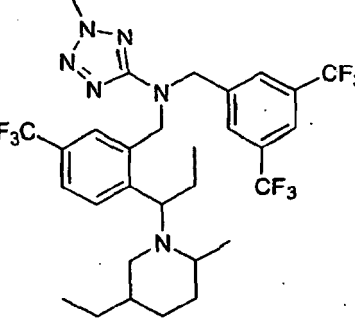
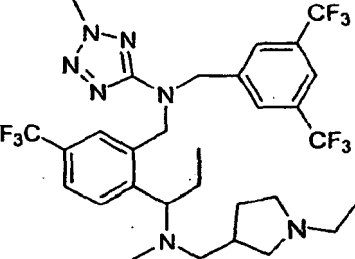
(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
27	-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-{1-[(1-etil-1H-imidazol-2-ilmetil)-metilamino]-propil}-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		662,25	663,3
28	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-{1-[metil-(3-metilisoxazol-5-ilmetil)-amino]-propil}-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		649,22	650,3
29	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-{1-[metil-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-amino]-propil}-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		650,22	651,3
30	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-{2-[1-(2-isopropil-piperidin-1-il)-propil]-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		650,28	651,3
31	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-{2-[1-(2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-propil]-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		638,24	639,3

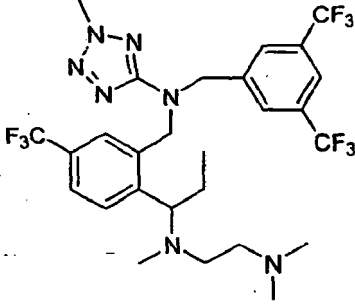
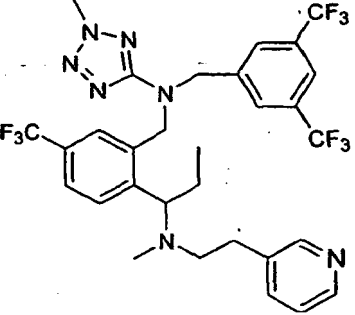
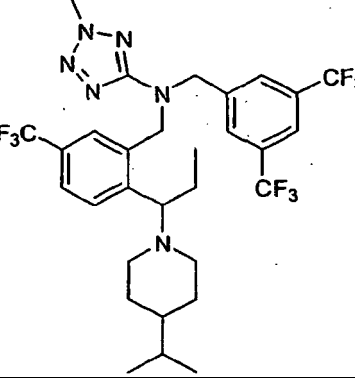
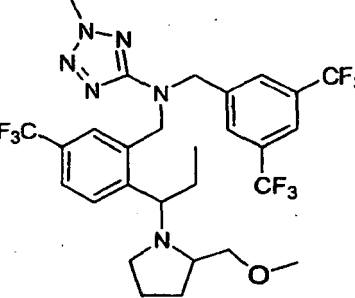
(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
32	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-{1-[metil-(1-metilpirrolidin-3-il)-amino]-propil}-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		637,26	638,3
33	N-3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-{1-(3-metilpiperidin-1-il)-propil}-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		622,25	623,3
34	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-{1-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-metilamino}-propil}-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		662,25	663,3
35	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-{1-[metil-(1-piridin-4-il-etil)-amino]-propil}-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		659,24	660,3
36	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(1-{metil-[2-(2-metilimidazol-1-il)-etil]-amino}-propil)-5-trifluorometil-bencil]-[2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		662,25	663,3

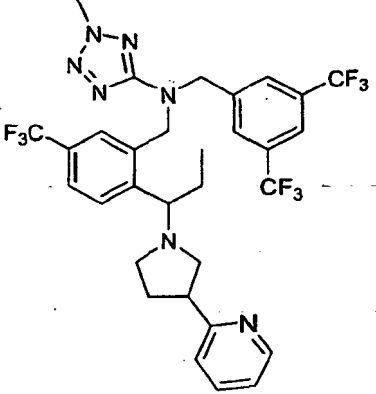
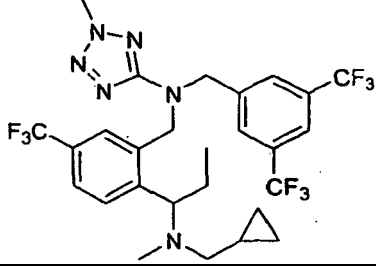
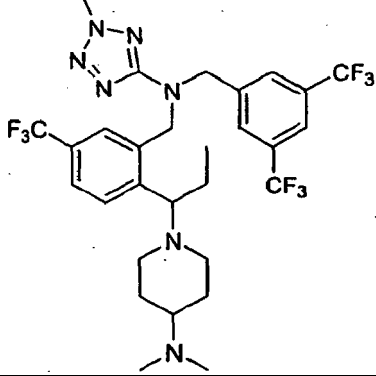
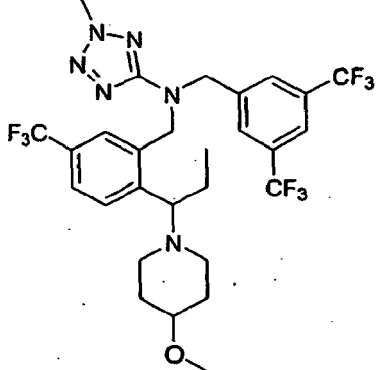
(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
37	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-{2-[1-(etilpiridin-4-ilmetilamino)-propil]-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		659,24	660,3
38	1-{4-[1-(2-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-4-trifluorometil-fenil]-propil]-[1,4]-diazepan-1-il}-etanona		665,25	666,3
39	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-{2-[1-[metil-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-amino]-propil]-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		652,26	653,3
40	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-{2-[1-(5-etil-2-metil-piperidin-1-il)-propil]-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		650,28	651,3
41	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-{2-[1-[(1-etilpirrolidin-3-ilmetil)-metil-amino]-propil]-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		665,29	666,3

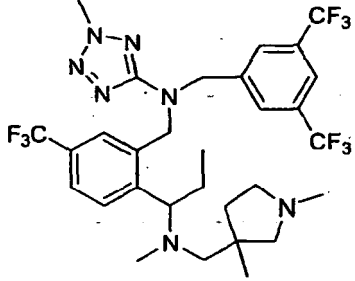
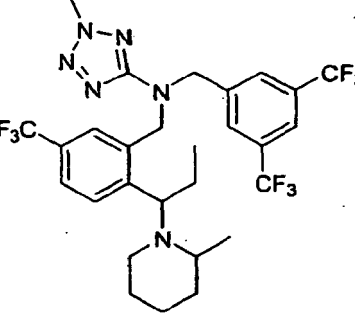
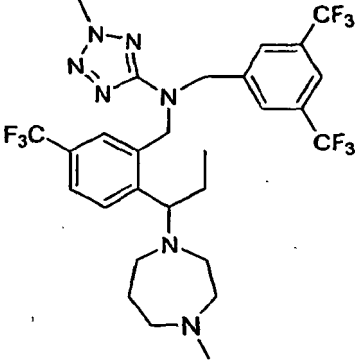
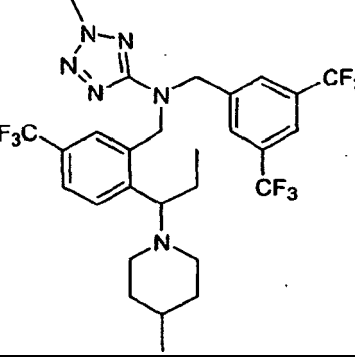
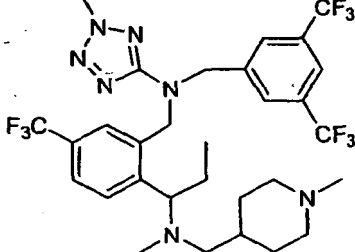
(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
42	N-[1-(2-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-4-trifluorometil-fenil)-propil]-N,N',N'-trimetiletano-1,2-diamina		625,26	626,3
43	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-{1-[metil-(2-piridin-3-il-etil)-amino]-propil]-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		659,24	660,3
44	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-[1-(4-isopropilpiperidin-1-il)-propil]-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		650,28	651,3
45	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-[1-(2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-propil]-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		638,24	639,3

(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
46	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-(2-[1-(3-piridin-2-il-pirrolidin-1-il)-propil]-5-trifluorometil-bencil)-amina		671,24	672,3
47	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-{2-[1-(ciclopropil-metilmetilamino)-propil]-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		608,23	609,3
48	{1-[1-(2-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-4-trifluorometilfenil]-propil]-piperidin-4-il}-dimetil-amina		651,27	652,3
49	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-{2-[1-(4-metoxipiperidin-1-il)-propil]-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		638,24	639,3

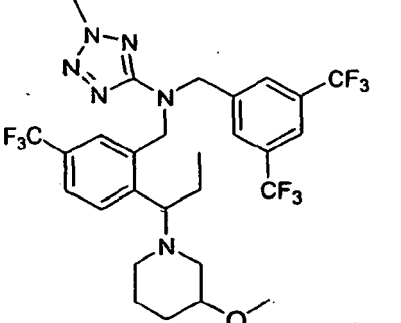
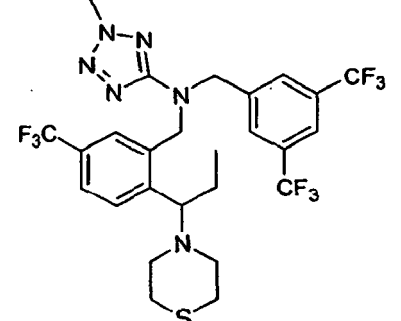
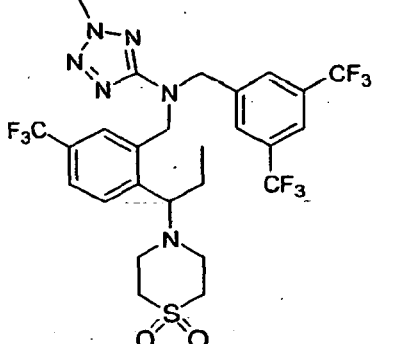
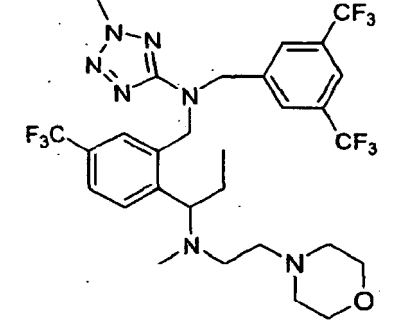
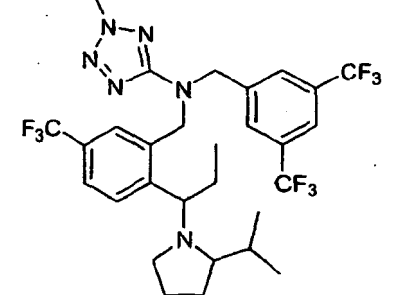
(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
50	-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-{1-[(1,3-dimetilpirrolidin-3-ilmetil)-metilamino]-propil}-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		665,29	666,4
51	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-{2-[1-(2-metilpiperidin-1-il)-propil]-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		622,25	623,3
52	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-{2-[1-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-propil]-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		637,26	638,3
53	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-{2-[1-(4-metilpiperidin-1-il)-propil]-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		622,25	623,3
54	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-{2-[1-[metil-(1-metilpiperidin-4-ilmetil)-amino]-propil]-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		665,29	666,3

(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
55	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-{1-[metil-(tetrahidropiran-4-il)-amino]-propil}-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		638,24	639,3
56	N-[1-(2-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-4-trifluorometil-fenil]-propil)-N,N,N'-trimetilpropano-1,3-diamina		639,27	640,3
57	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-{2-[1-(3,4-dimetil-piperazin-1-il)-propil]-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		637,26	638,3
58	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-{2-[1-(3-metilmorfolin-4-il)-propil]-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		624,23	625,2
59	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-{2-[1-(4-isopropilpiperazin-1-il)-propil]-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		651,27	652,3

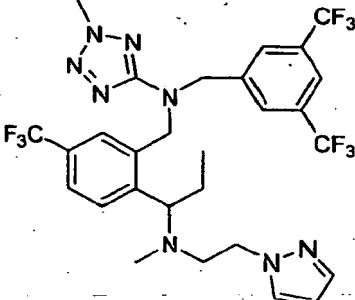
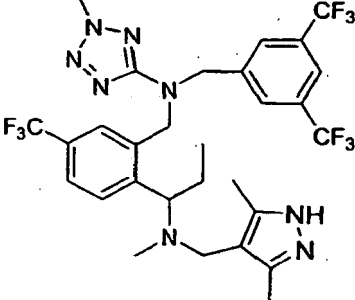
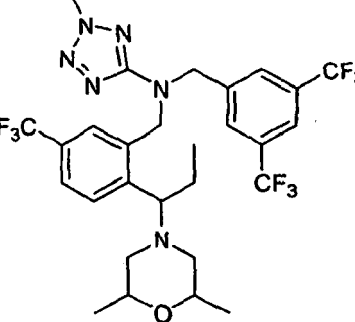
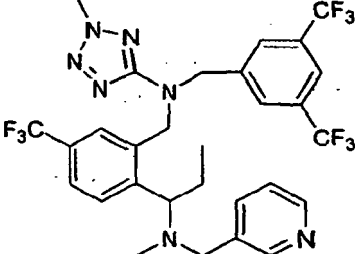
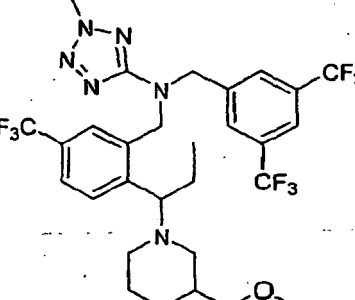
(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
60	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-{2-[1-(3-metoxipiperidin-1-il)-propil]-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		638,24	639,3
61	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-[2-(1-tiomorfolin-4-il-propil)-5-trifluorometil-bencil]-amina		626,19	627,2
62	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-{2-[1-(1,1-dioxo-1-tiomorfolin-4-il)-propil]-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		658,18	659,3
63	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-{1-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-propil]-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		667,27	668,3
64	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-{2-[1-(2-isopropilpirrolidin-1-il)-propil]-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		636,26	637,3

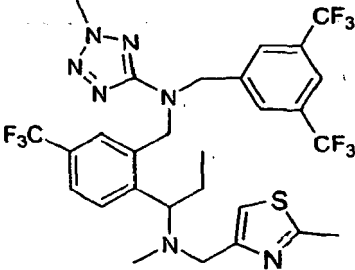
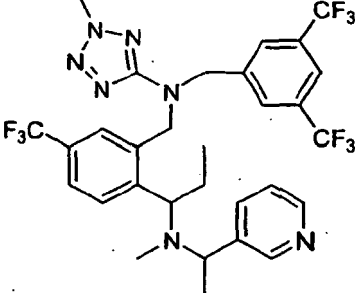
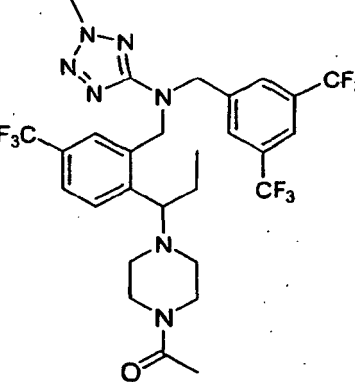
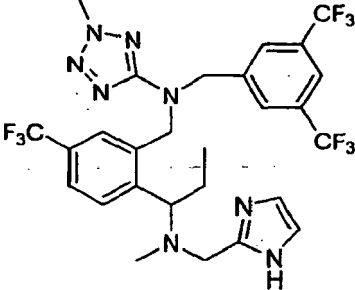
(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
65	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-{2-[1-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-propil]-5-trifluorometilbencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		636,26	637,3
66	[1-(2-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-4-trifluorometilfenil]-propil]-metil-(1-metilpiperidin-4-il)-amina		651,27	652,3
67	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-{2-[1-(4-etilpiperazin-1-il)-propil]-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		637,26	638,3
68	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(1-dimetilaminopropil)-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		568,2	569,2
69	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-{1-[metil-(1-metilpiperidin-3-ilmetil)-amino]-propil]-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		665,29	666,3

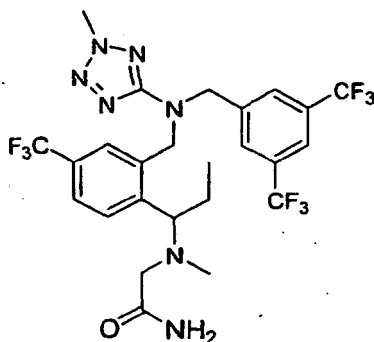
(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
70	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-{1-[metil-(2-pirazol-1-il-etil)-amino]-propil}-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		648,24	649,3
71	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-{1-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-metilamino]-propil}-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		662,25	663,3
72	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-{1-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-propil}-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		638,24	639,3
73	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-{1-(metilpiridin-3-ilmetilamino)-propil}-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		645,23	646,3
74	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-{1-(3-metoximetil-piperidin-1-il)-propil}-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		652,26	653,3

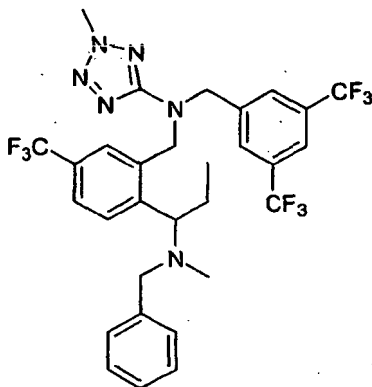
(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
75	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-{1-[metil-(2-metiltiazol-4-ilmetil)-amino]-propil}-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		665,2	666,3
76	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-{1-[metil-(1-piridin-3-il-etil)-amino]-propil}-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		659,24	660,3
77	1-{4-[1-(2-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-4-trifluorometilfenil]-propil]-piperazin-1-il}-etanona		651,24	652,3
78	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-{1-[(1H-imidazol-2-ilmetil)-metil-amino]-propil}-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		634,22	635,3

Ejemplo 79: N-2-(1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil]-4-(trifluorometil)fenil]propil)-N-2-metilglicinamida

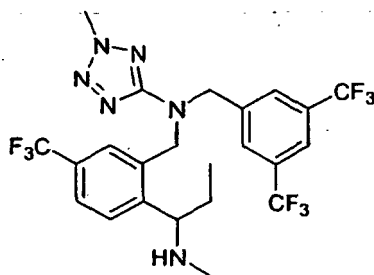


5 ETAPA A: Preparación de N-[2-{1-[bencil(metil)amino]propil}-5-(trifluorometil)-bencil]-N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina



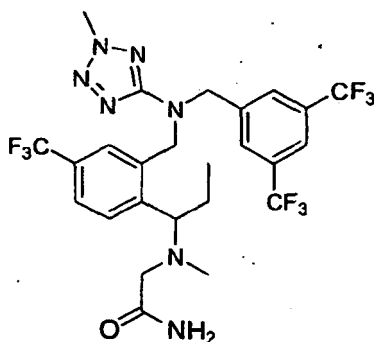
10 A una solución de 2-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-4-trifluorometil-benzaldehído (200,0 mg, 0,391 mmol) en etanol (3,0 ml) se añadió N-metil-bencil-amina (61 µl, 0,469 mmol) y benzotriazol (56 mg, 0,469 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró para retirar etanol y el residuo se recogió en tolueno (6,0 ml), se enfrió hasta 0 °C y se añadió cloruro de etilmagnesio (0,78 ml, 1,564 mmol de una solución 2 M en éter). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado. Se añadió éter y la mezcla se agitó durante 5 minutos. A la mezcla se le añadió NaOH 1 N para conseguir un pH de 10. La capa acuosa se extrajo con éter y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar un aceite de color amarillo. El producto en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice sobre el sistema ISCO Combiflash (Teledyne ISCO, Lincoln, NE, EE. UU.) con un gradiente de metanol al 1-3 % en diclorometano para producir el compuesto del título (242,7 mg, 96 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. EM (ES⁺) Calc: 608,5, Hallado: 609,1 (M+1).

20 ETAPA B: Preparación de N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-N-[2-{1-(metil-amino)propil}-5-(trifluorometil)bencil]-2H-tetrazol-5-amina



25 A un matraz de Parr se añadió Pd(OH)₂ sobre carbono al 20 % (23,2 mg) seguido de la adición de metanol (22 ml). A esta suspensión se añadió una solución N-[2-{1-[bencil(metil)amino]-propil}-5-(trifluorometil)bencil]-N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina (298,7 mg, 0,463 mmol) en metanol. La mezcla de reacción se agitó bajo hidrógeno (presión = 101,35 kPa (14,7 psi)) a temperatura ambiente durante 9 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con metanol, se concentró a vacío para dar 279,8 mg (100 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. EM (ES⁺) Calc: 608,5, Hallado: 609,1 (M+1).

ETAPA C: Preparación de N-2-[1-[2-([3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil]-4-(trifluorometil)fenil]propil]-N-2-metilglicinamida



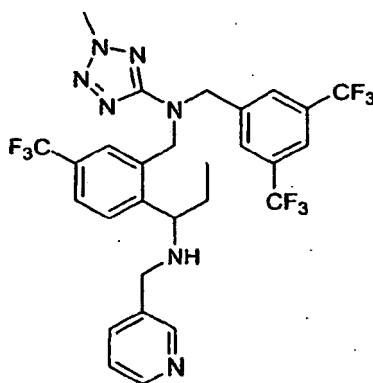
5 A una solución de N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-N-[2-[1-(metil-amino)propil]-5-(trifluorometil)bencil]-2H-tetrazol-5-amina (40,0 mg, 0,0721 mmol) en acetonitrilo (0,72 ml) se añadió 2-bromoacetamida (11,0 mg, 0,086 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 83 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con acetonitrilo, se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó usando CCF preparativa usando acetona al 45 % en hexano como fase móvil para dar 32,0 mg (73 %) del compuesto del título. De acuerdo con un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 79 usando los bromuros de alquilo apropiados, se prepararon los compuestos 80 a 84:

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
80	éster etílico del ácido N-5-[[1-(2-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-4-trifluorometilfenil]-propil]-metilamino]-pentanoico		682,3	683,3
81	éster etílico del ácido 7-[[1-(2-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-4-trifluorometilfenil]-propil]-metilamino]-heptanoico		710,3	711,4

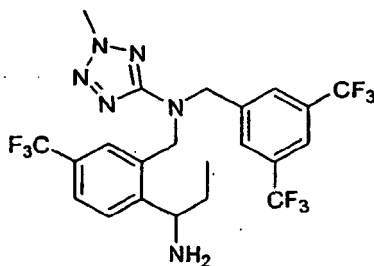
(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
82	amida del ácido 6-[[1-(2-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-4-trifluorometilfenil]-propil]-metilamino)-hexanoico		667,3	668,3
83	ácido 5-[[1-(2-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-4-trifluorometilfenil]-propil]-metilamino)-pentanoico		654,2	655,3
84	ácido 7-[[1-(2-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-4-trifluorometilfenil]-propil]-metilamino)-heptanoico		682,3	683,3

Ejemplo 85: N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-N-[2-{1-[(piridin-3-ilmetil)amino]propil}-5-(trifluorometil)bencil]-2H-tetrazol-5-amina

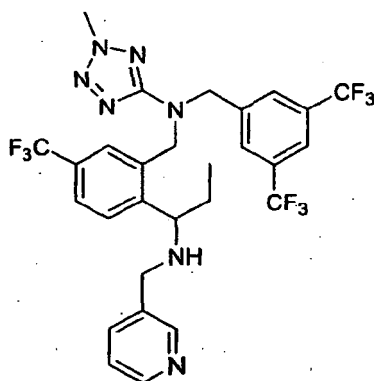


ETAPA A: Preparación de N-[2-(1-aminopropil)-5-(trifluorometil)bencil]-N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina



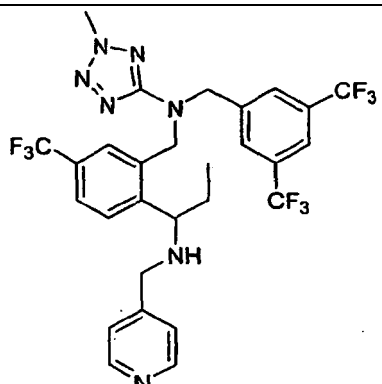
5 A una solución de 2-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-4-trifluorometil-benzonitrilo (Preparación 7) (300,0 mg, 0,590 mmol) en tolueno (1,2 l) se añadió bromuro de etilmagnesio (0,59 ml, 1,77 mmol de una solución 3 M en éter) gota a gota a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2,5 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de metanol (0,98 ml) gota a gota con agitación hasta que el metanol y el tolueno se mezclaron de forma exhaustiva. A esta mezcla se añadió borohidruro de sodio (22,3 mg, 0,590 mmol) en una porción y la reacción se agitó durante 1,5 horas. Una solución de ácido cítrico acuosa al 10 % (1,5 ml) se añadió gota a gota a temperatura ambiente hasta que el burbujeo se detuvo. La mezcla de reacción se hizo básica a pH 10 con una solución de NaOH 1 N. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó usando una resina de intercambio catiónico (Waters Oasis MCX 6CC 500 mg LP Extraction Cartridge, Waters, Milford, MA, EE. UU.) para producir el compuesto del título (278,4 mg, 87 % de rendimiento) como una goma de color amarilla. EM (ES⁺) Calc: 608,5, Hallado: 609,1 (M+1).

15 ETAPA B: Preparación de N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-N-[2-{1-[(piridin-3-ilmetil)amino]propil}-5-(trifluorometil)bencil]-2H-tetrazol-5-amina



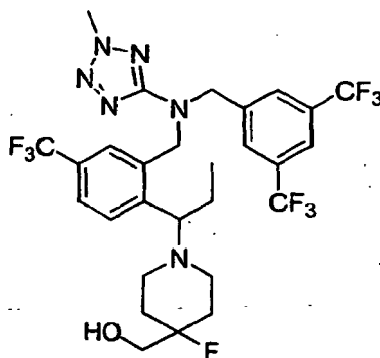
20 A una solución de N-[2-(1-aminopropil)-5-(trifluorometil)bencil]-N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina (60,0 mg, 0,01 mmol) en etanol (0,85 ml) se añadió 3-piridin-carboxaldehído (26,0 mg, 0,122 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y borohidruro de sodio (10,0 mg, 0,133 mmol) se añadió en una porción. La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo durante 2 horas y, a continuación, a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró para retirar etanol y el residuo se recogió en acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice sobre el sistema ISCO Combiflash con un gradiente de metanol al 1-9 % en diclorometano para producir el compuesto del título (54,6 mg, 78 % de rendimiento) como una goma incolora. EM (ES⁺) Calc: 608,5, Hallado: 609,1 (M+1). De acuerdo con un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 85 usando el aldehído apropiado, se preparó el compuesto 86:

30

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
86	N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-(2-{1-[(piridin-4-ilmetil]-amino]-propil}-5-trifluorometil-bencil)-amina		631,54	632,3

Ejemplo 87:

5 {1-[1-(2-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-4-trifluorometil-fenil]-propil]-fluoro-piperidin-4-il}-metanol



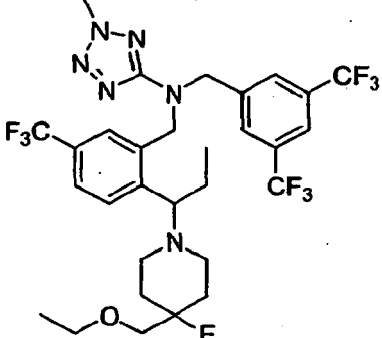
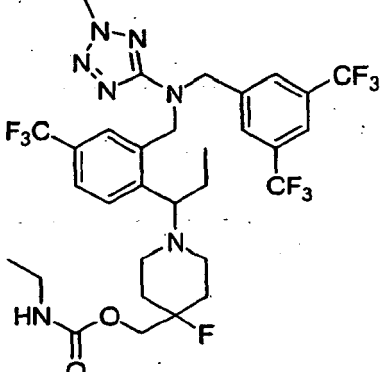
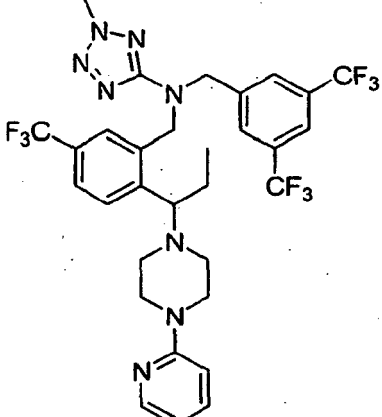
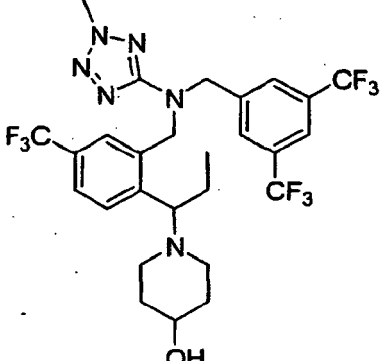
10 A una solución de 2-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-4-trifluorometil-benzonitrilo (Preparación 7) (2,1 g, 4,1 mmol), en tolueno (30 ml) se añadió una solución etérea 3 M de bromuro de etilmagnesio (4,13 ml) y la solución resultante se calentó en un microondas durante 30 minutos a 60 °C. La solución se inactivó con HCl 1 N helado y el pH se ajustó a 7. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y el extracto se secó. La evaporación del disolvente y la purificación sobre gel de sílice produjeron la etilcetona. EM (ES⁺) Calc: 539,4, Hallado: 540,5 (M+1).

15 A una solución de la etilcetona que se obtuvo anteriormente (3,4 g, 6,3 mmol) en MeOH (25 ml) se añadió borohidruro de sodio (0,46 g, 12,6 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante una noche. La solución se concentró y se purificó sobre gel de sílice para proporcionar 3,4 gramos del alcohol deseado. EM (ES⁺) Calc: 541,4, Hallado: 542,5 (M+1).

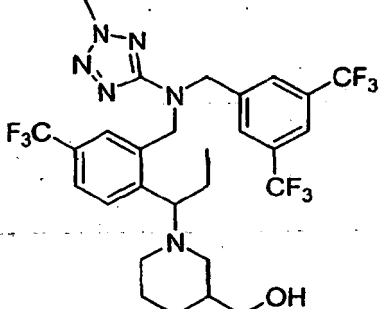
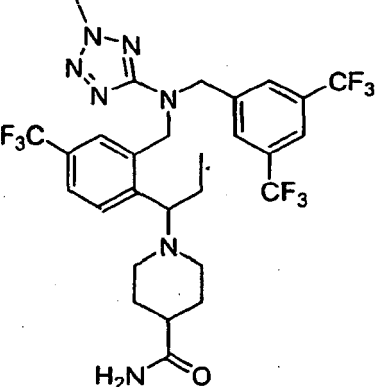
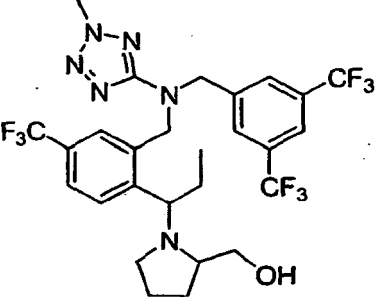
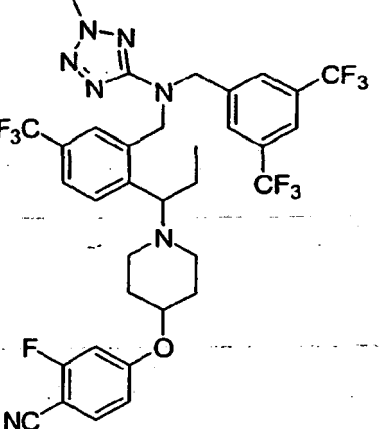
20 A una solución del alcohol anterior (2,7 g, 5 mmol) en DCM (60 ml) se añadió trifenilfosfina (5,2 g, 19,9 mmol) seguido de N-bromosuccinimida (3,54 g, 19,9 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante una noche. La concentración de la mezcla de reacción y la purificación sobre gel de sílice produjeron el bromuro deseado (3,01 g, 90 %). EM (ES⁺) Calc: 604,32, Hallado: 605,4 (M+1).

25 A una solución de este bromuro (0,15 g, 0,25 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se añadió diisopropil-etil-amina (0,13 ml, 0,74 mmol), yoduro de potasio (0,062 g, 0,372 mmol) seguido de 4-fluoro-4-hidroximetil-piperidina (0,105 g, 0,62 mmol). La solución resultante se agitó a 80 °C durante 12 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La purificación del producto en bruto proporcionó el compuesto diana (0,123 g, 75 %). EM (ES⁺) Calc: 656,57, Hallado: 657,7 (M+1).

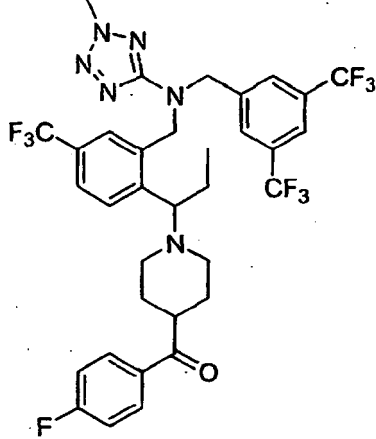
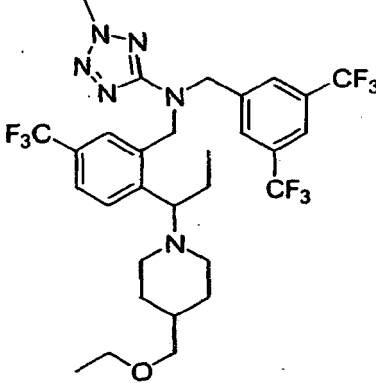
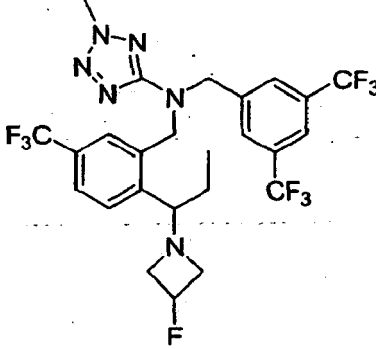
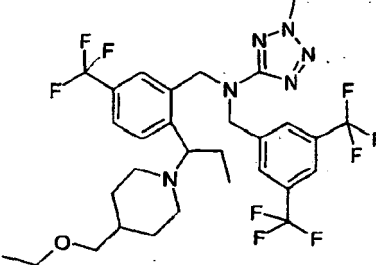
De acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 87 y usando la amina apropiada, se prepararon los compuestos de los ejemplos 88-204:

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
88	(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-{2-[1-(4-etoximetil-4-fluoropiperidin-1-il)-propil]-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		684,26	685,5
89	éster 1-[1-(2-[[3,5-bistrifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-4-trifluorometil-fenil)-propil]-4-fluoropiperidin-4-ilmetílico del ácido etil-carbámico		727,27	728,7
90	(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-{2-[1-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-propil]-5-trifluorometil-bencil)-amina		686,25	687,7
91	1-[1-(2-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-4-trifluorometil-fenil)-propil]-piperidin-4-ol		624,23	625,7

(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
92	{1-[1-(2-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-4-trifluorometilfenil)-propil]-piperidin-3-il)-metanol		638,24	639,7
93	ácido 1-[1-(2-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-4-trifluorometilfenil)-propil]-piperidin-4-carboxílico amida		651,24	652,3
94	{1-[1-(2-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-4-trifluorometilfenil)-propil]-pirrolidin-2-il)-metanol		624,23	625,4
95	4-{1-[1-(2-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-4-trifluorometilfenil)-propil]-piperidin-4-iloxi}-2-fluoro-benzonitrilo		743,24	744,8

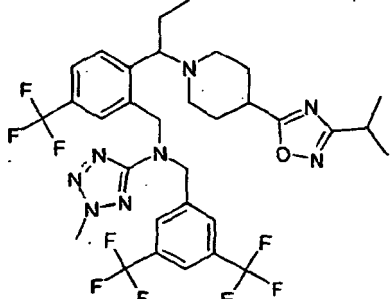
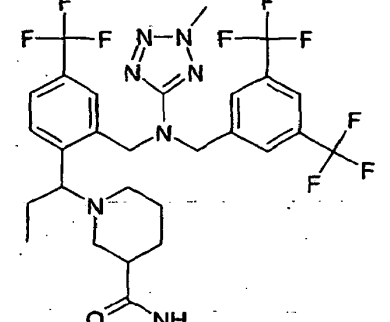
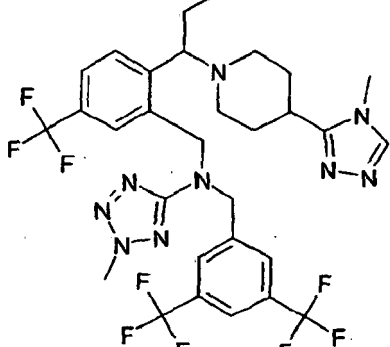
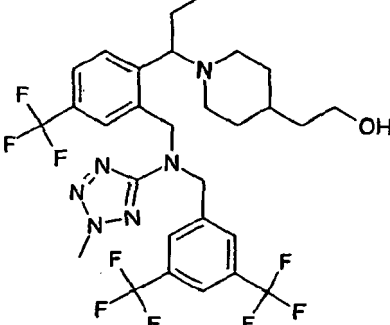
(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
96	{1-[1-(2-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-4-trifluorometilfenil]-propil]-piperidin-4-il)-(4-fluoro-fenil)-metanona		730,25	731,5
97	(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-[1-(4-etoximetil-piperidin-1-il)-propil]-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		666,27	667,7
98	(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-[1-(3-fluoro-azetidin-1-il)-propil]-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		598,19	599,7
99	N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-N-[2-{1-[4-(etoximetil)piperidin-1-il]propil}-5-(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina		666,63	667,2

(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
100	N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-N-[2-[1-(3-fluoroazetidin-1-il)propil]-5-(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina		598,49	599,4
101	1-[1-[2-([3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil]-4-(trifluorometil)fenil]propil]azetidin-3-ol		596,5	597
102	(1R,2R)-2-(4-[1-[2-([3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil]-4-(trifluorometil)fenil]propil]piperazin-1-il)ciclopentanol		693,66	694,1
103	4-[1-(2-([3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil]-4-(trifluorometil)fenil]propil]piperazin-1-carbaldehído		637,55	638,1
104	N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-N-[2-[1-(3-(3-fluorofenoxi)azetidin-1-il)propil]-5-(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina		690,58	691,4

(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
105	N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-N-[2-{1-[4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)]piperidin-1-il]propil]-5-(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina		718,67	719,27
106	1-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino}metil)-4-(trifluorometil)fenil]propil}piperidin-3-carboxamida		651,58	652,25
107	N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-N-[2-{1-[4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)]piperidin-1-il]propil]-5-(trifluorometil)bencil]-2H-tetrazol-5-amina		689,63	690,25
108	2-(1-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino}metil)-4-(trifluorometil)fenil]propil}piperidin-4-il)etanol		652,6	653,26

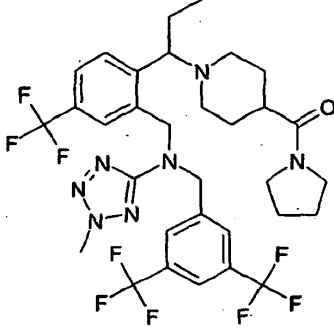
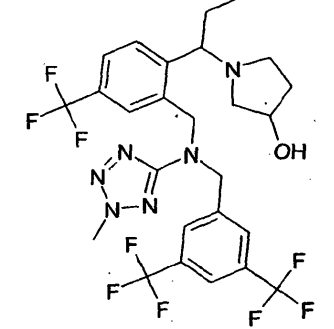
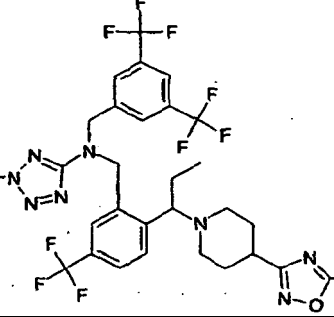
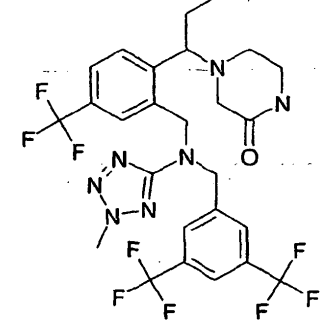
(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
109	N-[3,5-bis(trifluorometil)encil]-N-[2-[1-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)propil]-5-(trifluorometil)encil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina		637,59	638,27
110	(1-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)encil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil]-4-(trifluorometil)fenil]propil}piperidin-4-il)metanol		638,58	639,24
111	N-[3,5-bis(trifluorometil)encil]-2-metil-N-[2-{1-[4-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)piperazin-1-il]propil]-5-(trifluorometil)encil]-2H-tetrazol-5-amina		693,66	694,24
112	N-[3,5-bis(trifluorometil)encil]-N-[2-[1-[4-(2-metoxietil)piperidin-1-il]propil]-5-(trifluorometil)encil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina		666,63	667,26

(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
113	N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-N-[5-(trifluorometil)-2-(1-{3-[4-(trifluorometil)fenoxi]azetidín-1-il}propil)bencil]-2H-tetrazol-5-amina		740,59	741,17
114	N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-N-{2-[1-(2-fenilpirrolidin-1-il)propil]-5-(trifluorometil)bencil}-2H-tetrazol-5-amina		670,62	671,25
115	2-[(1-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]metil}-4-(trifluorometil)fenil]propil}piperidin-4-il)oxi]-N,N-dimetilacetamida		709,65	710,26
116	1-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]metil}-4-(trifluorometil)fenil]propil}piperidin-3-ol		624,55	625,23

(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
117	N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-N-[2-{1-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piperidin-1-il]propil}-5-(trifluorometil)bencil]-2H-tetrazol-5-amina		705,67	706,27
118	1-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino}metil)-4-(trifluorometil)fenil]propil}pirrolidin-3-ol		610,52	611,2
119	N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-N-[2-{1-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il]propil}-5-(trifluorometil)bencil]-2H-tetrazol-5-amina		690,61	691,23
120	4-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino}metil)-4-(trifluorometil)fenil]propil}piperazin-2-ona		623,52	624,18

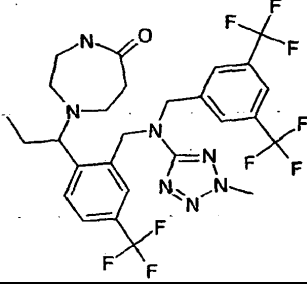
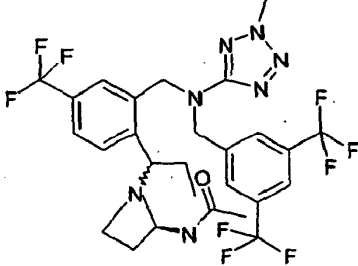
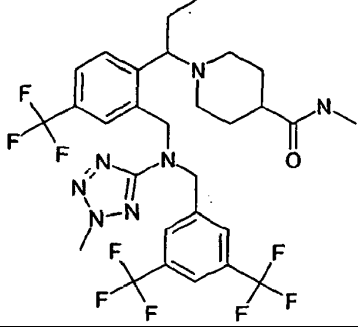
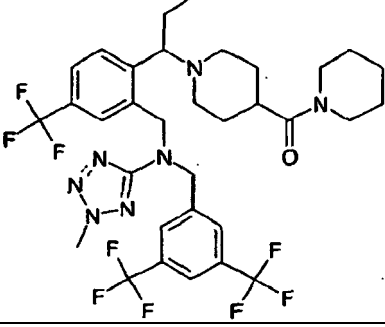
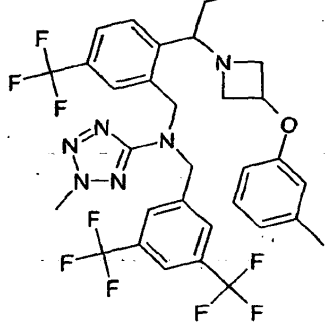
(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
121	4-[(1-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]metil}-4-(trifluorometil)fenil]propil}azetidín-3-il)oxi]benzonitrilo		697,6	698,18
122	N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-N-[2-{1-[4-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidín-1-il]propil}-5-(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina		704,64	705,25
123	N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-N-[2-{1-[4-(2-fluorofenil)piperidín-1-il]propil}-5-(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina		702,64	703,24
124	N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-N-[2-{1-[4-(2-clorofenoxi)piperidín-1-il]propil}-5-(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina		735,09	735,19

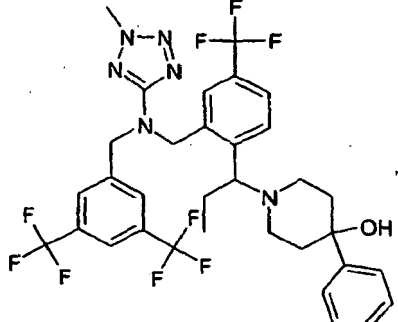
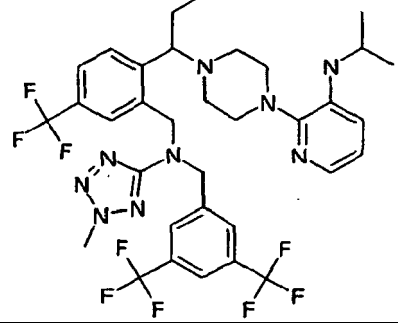
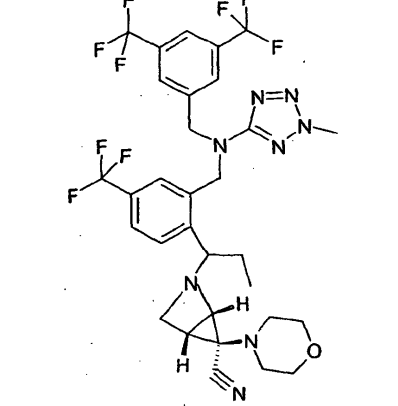
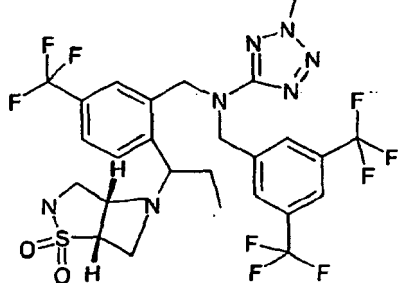
(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
125	2-([(3S)-1-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino}metil]-4-(trifluorometil)fenil]propil}pirrolidin-3-il]oxi)-NN-dimetilacetamida		695,63	696,24
126	1-(1-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino}metil]-4-(trifluorometil)fenil]propil}-4-fenilpiperidin-4-il)etanona		726,68	727,25
127	N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-N-[2-(1-{4-[2-(metilsulfonyl)etil]piperazin-1-il}propil)-5-(trifluorometil)bencil]-2H-tetrazol-5-amina		715,68	716,2
128	2-(1-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino}metil]-4-(trifluorometil)fenil]propil}piperidin-4-il)acetamida		665,6	666,2

(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
129	1-[1-[2-([3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil]-4-(trifluorometil)fenil]propil]-1,4-diazepan-5-ona		637,55	638,21
130	N-[(3S)-1-[1-[2-([3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil]-4-(trifluorometil)fenil]propil]pirrolidin-3-il]acetamida		651,58	652,23
131	1-[2-([3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil]-4-(trifluorometil)fenil]propil]-N-metilpiperidin-4-carboxamida		665,6	666,26
132	N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-N-[2-[1-[4-(piperidin-1-ilcarbonil)piperidin-1-il]propil]-5-(trifluorometil)bencil]-2H-tetrazol-5-amina		719,69	720,28
133	N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-N-[2-[1-[3-(3-metilfenoxi)azetidin-1-il]propil]-5-(trifluorometil)bencil]-2H-tetrazol-5-amina		686,62	687,22

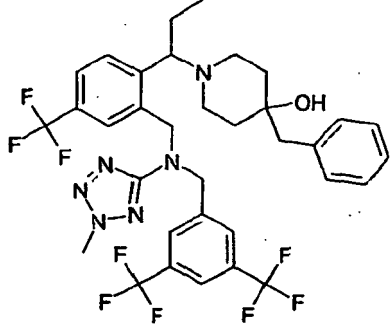
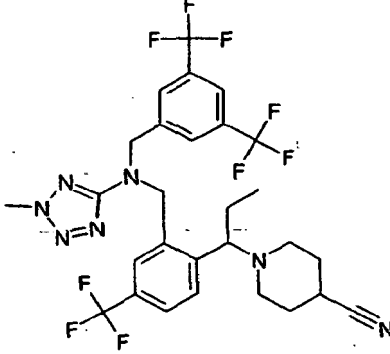
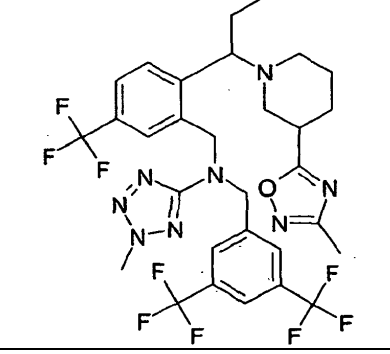
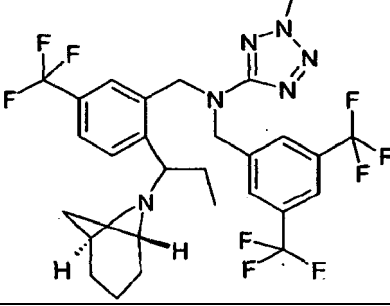
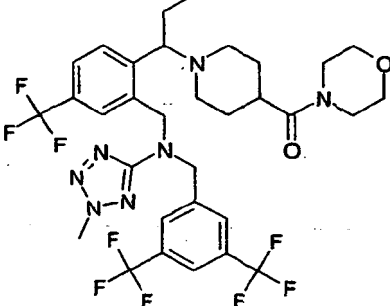
(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
134	1-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino}metil)-4-(trifluorometil)fenil]propil}-4-fenilpiperidin-4-ol		700,65	701,22
135	2-(4-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino}metil)-4-(trifluorometil)fenil]propil}piperazin-1-il)-N-isopropilpiridin-3-amina		743,72	744,26
136	(1R,5S,6S)-3-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino}metil)-4-(trifluorometil)fenil]propil}-6-morfolin-4-il-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carbonitrilo		716,65	717,22
137	N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-N-[2-{1-[(3aS,6aR)-1,1-dioxidohexahidro-5H-pirrol[3,4-d]isotiazol-5-il]propil}-5-(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina		685,61	686,15

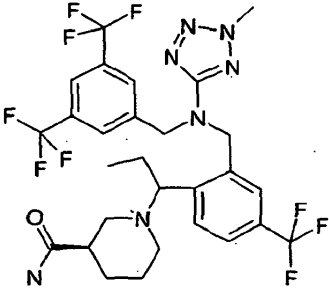
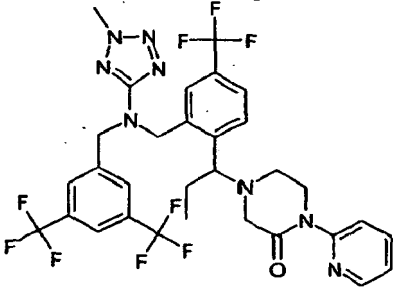
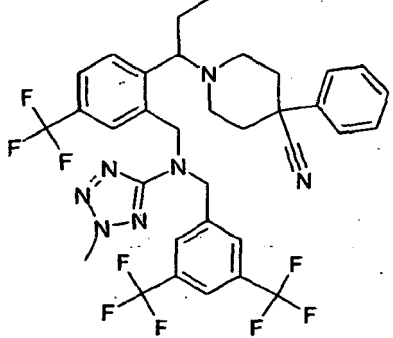
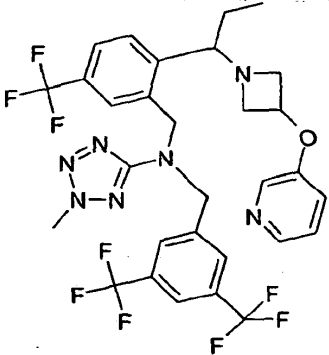
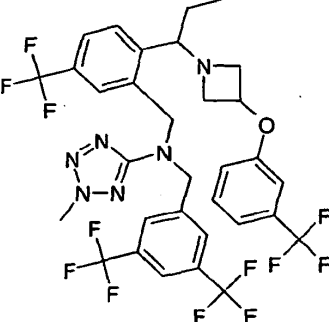
(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
138	N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-N-[2-{1-[4-(tetrahidrofurano-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]propil}-5-(trifluorometil)bencil]-2H-tetrazol-5-amina		707,64	708,23
139	N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-N-[2-{1-[4-(3-etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il]propil}-5-(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina		717,68	718,23
140	1-(1-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]metil}-4-(trifluorometil)fenil]propil}piperidin-4-il)etanol		652,6	653,25
141	N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-N-[2-{1-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il]propil}-5-(trifluorometil)bencil]-2H-tetrazol-5-amina		690,61	691,22

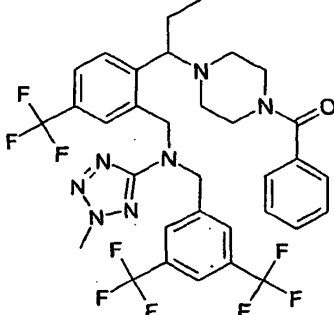
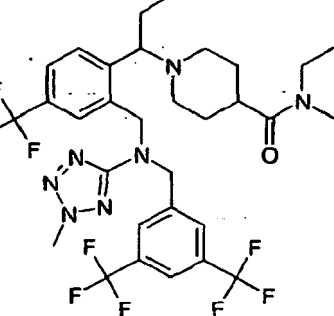
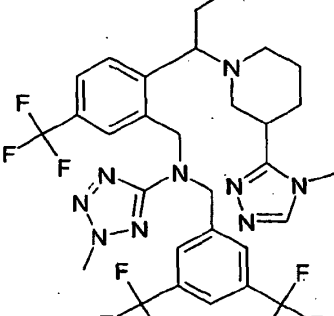
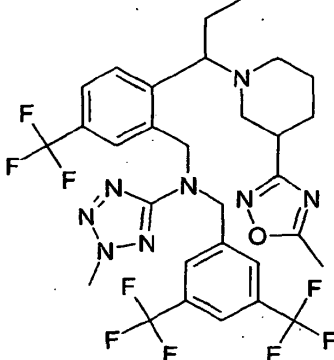
(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
142	4-bencil-1-{1-[2-({[3,5-bis-(trifluorometil)bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil]-4-(trifluorometil)fenil]propil}piperidin-4-ol		714,67	715,27
143	1-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil]-4-(trifluorometil)fenil]propil}piperidin-4-carbonitrilo		633,56	634,24
144	N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-N-[2-{1-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]propil]-5-(trifluorometil)bencil]-2H-tetrazol-5-amina		690,61	691,21
145	N-[2-{1-[1-(1S,5R)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-il]propil]-5-(trifluorometil)bencil]-N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina		634,59	635,25
146	N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-N-[2-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-il]propil]-5-(trifluorometil)bencil]-2H-tetrazol-5-amina		721,67	722,23

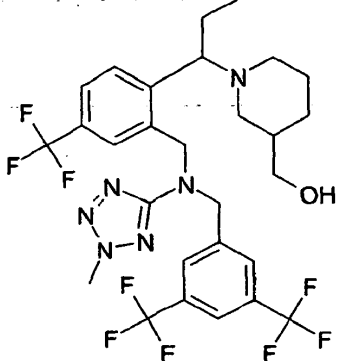
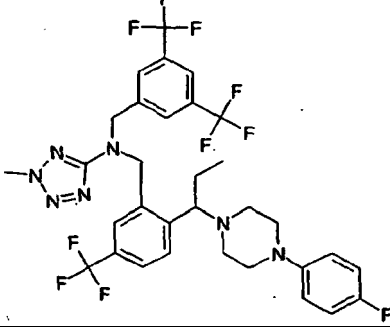
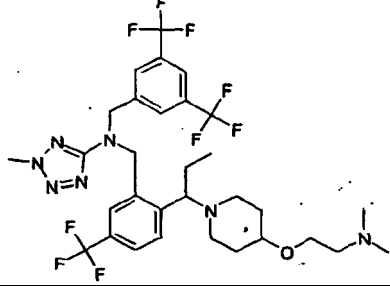
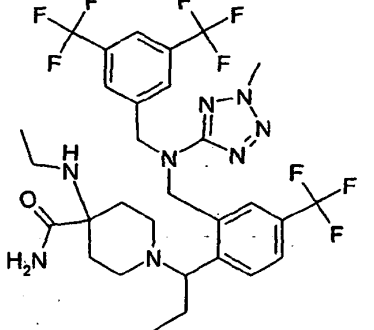
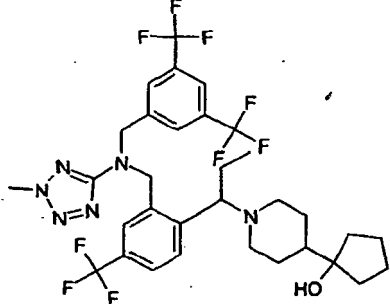
(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
147	(3R)-1-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)encil]-2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino}metil]-4-(trifluorometil)fenil]propil}piperidin-3-carboxamida		651,58	652,22
148	4-{1-12-({[3,5-bis(trifluorometil)encil]-2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino}metil)-4-(trifluorometil)fenil]propil}-1-piridin-2-ilpiperazin-2-ona		700,61	701,2
149	1-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)encil]-2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino}metil]-4-(trifluorometil)fenil]propil}-4-fenilpiperidin-4-carbonitrilo		709,66	710,22
150	N-[3,5-N-[3,5-bis(trifluorometil)encil]-2-metil-N-[2-{1-[3-(piridin-3-iloxi)azetidin-1-il]propil]-5-(trifluorometil)encil]-2H-tetrazol-5-amina		673,58	674,19
151	N-[3,5-bis(trifluorometil)encil]-2-metil-N-[5-(trifluorometil)-2-(1-{3-[3-(trifluorometil)fenoxi]azetidin-1-il}propil)encil]-2H-tetrazol-5-amina		740,59	741,15

(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
152	N-[2-[1-(4-benzoilpiperazin-1-il)propil]-5-(trifluorometil)bencil]-N-[3,5-bis-(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina		713,65	714,22
153	1-[1-[2-([3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil]-4-(trifluorometil)fenil]propil]-N,N-dietilpiperidin-4-carboxamida		707,68	708,28
154	N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-N-[2-{1-[3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]propil}-5-(trifluorometil)bencil]-2H-tetrazol-5-amina		689,63	690,23
155	N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-N-[2-{1-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il]propil}-5-(trifluorometil)bencil]-2H-tetrazol-5-amina		690,61	691,23

(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
156	(1-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil]-4-(trifluorometil)fenil]propil}piperidin-3-il)metanol		638,58	639,23
157	N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-N-[2-{1-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]propil}-5-(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina		703,63	704,22
158	N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-N-[2-(1-[4-[2-(dimetilamino)etoxi]piperidin-1-il]propil)-5-(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina		695,67	696,4
159	1-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil]-4-(trifluorometil)fenil]propil}-4-(etilamino)piperidin-4-carboxamida		694,64	695,32
160	1-(1-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil]-4-(trifluorometil)fenil]propil}piperidin-4-il)ciclopentanol		692,67	693,33

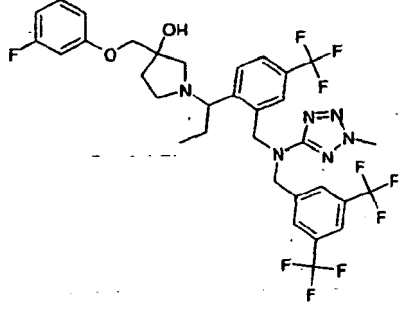
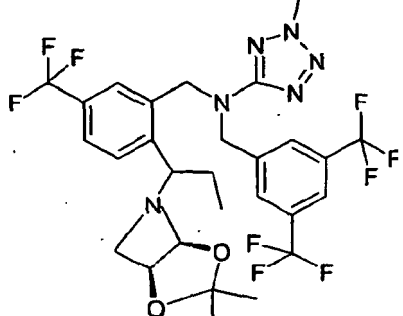
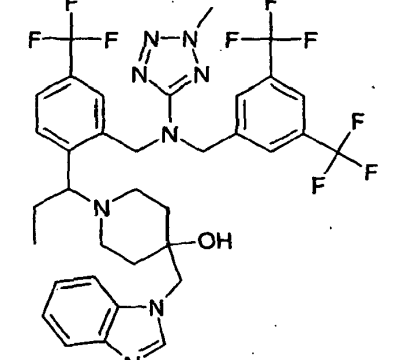
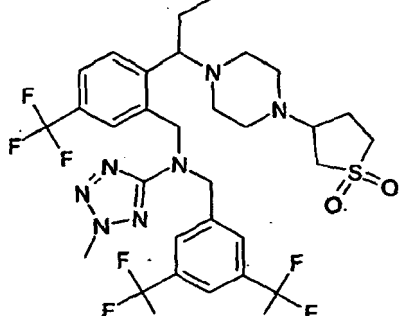
(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
161	N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-N-{2-[1-(4-{{(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il) metoxi]metil]piperidin-1-il)propil]-5-(trifluorometil)bencil}-2-metil-2H-tetrazol-5-amina		748,69	479,33
162	N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-N-[2-{1-[3-(morfolin-4-ilmetil]piperidin-1-il]propil]-5-(trifluorometil)bencil]-2H-tetrazol-5-amina		707,68	708,33
163	[(2S,4S)-1-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]metil}4-(trifluorometil)fenil]propil}-4-fluoropirrolidin-2-il]metanol		642,54	643,27
164	1-[(1-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]metil}-4-(trifluorometil)fenil]propil}-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]pirrolidin-2-ona		721,67	722,27
165	2-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]metil}-4-(trifluorometil)fenil]propil}-5-metil-2,5,7-triazaespiro[3.4]octan-8-ona		664,57	665,31

(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
166	N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-N-{2-[1-(4-{5-[(dimetilamino)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}piperidin-1-il) propil]-5-(trifluorometil)bencil}-2-metil-2H-tetrazol-5-amina		733,68	734,33
167	N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-N-{2-[1-(3-[[5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il) metoxi]metil]piperidin-1-il)propil]-5-(trifluorometil)bencil}-2-metil-2H-tetrazol-5-amina		748,69	749,33
168	1-{1-[2-([3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]metil}-4-(trifluorometil)fenil]propil}-4-morfolin-4-ilpiperidin-4-carboxamida		736,68	737,33
169	(6S,7S)-2-{1-[2-([3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]metil}-4-(trifluorometil)fenil]propil}-2-azaespiro[5.5]undecan-7-ol		692,67	693,33

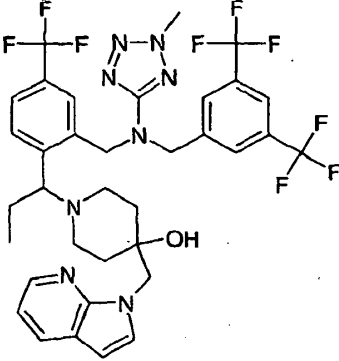
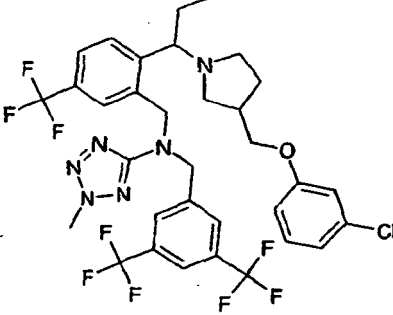
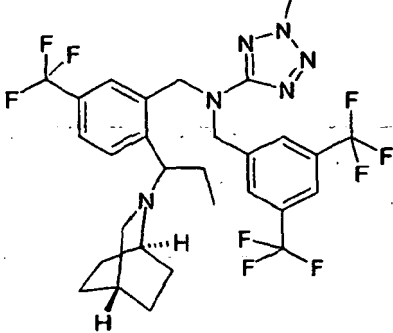
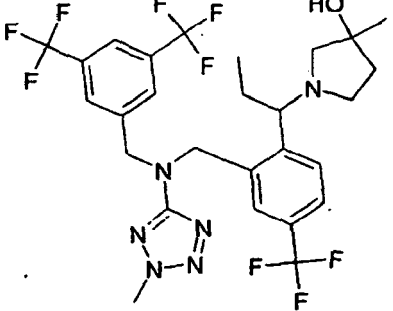
(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
170	1-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil]-4-(trifluorometil)fenil]propil}-3-[(3-fluorofenoxi)metil]pirrolidin 3-ol		734,64	735,28
171	N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-N-[2-{1-[(3aR,6aS)-2,2-dimetiltetrahidro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-c]pirrol-5-il]propil}-5-(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina		666,59	667,31
172	4-(1H-benzoimidazo-1-ilmetil)-1-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil]-4-(trifluorometil)fenil]propil}piperidin-4-ol		754,7	755,32
173	N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-N-[2-{1-[4-(1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)piperazin-1-il]propil}-5-(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina		727,69	728,27

(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
174	1-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil]-4-(trifluorometil)fenil]propil}-4-metilpiperidin-4-ol		638,58	639,29
175	1-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil]-4-(trifluorometil)fenil]propil}-4-[isobutil(metil)amino]piperidin-4-carboxamida		736,72	737,36
176	(3R,4R)-1-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil]-4-(trifluorometil)fenil]propil}piperidin-3,4-diol		640,55	641,29
177	1-[(1-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil]-4-(trifluorometil)fenil]propil}piperidin-4-il)metil]piridin-2-(1H)-ona		715,66	716,3

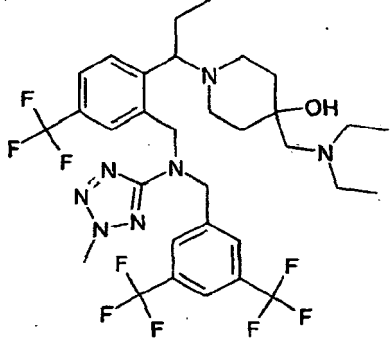
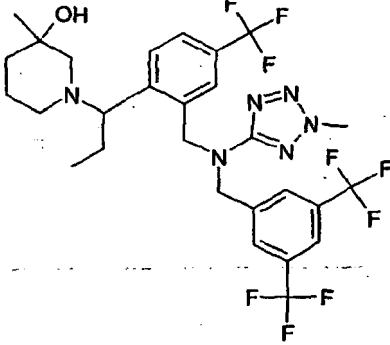
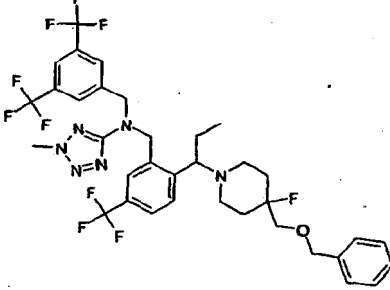
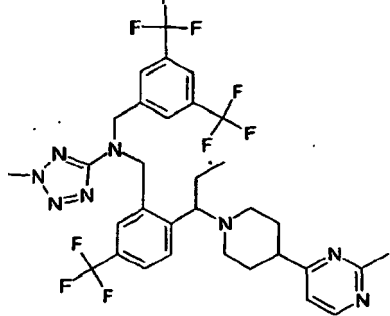
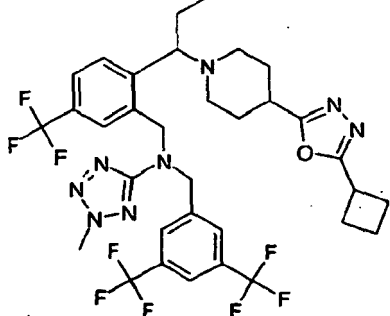
(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
178	1-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino}metil)-4-(trifluorometil)fenil]propil}-4-(1H-pirrolo[2, 3-b]piridin-1-ilmetil)piperidin-4-ol		754,7	755,31
179	N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-N-[2-(1-{3-[(3-clorofenoxi)metil]pirrolidin-1-il}propil)-5-(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina		735,09	735,28
180	N-[2-{1-[(1s,5s)-3-azabicyclo[3.2.2]non-3-il]propil}-5-(trifluorometil)bencil]-N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina		648,62	649,33
181	1-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino}metil)-4-(trifluorometil)fenil]propil}-3-metilpirrolidin-3-ol		624,55	625,29

(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
182	1-[(1-[1-[2-([3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]metil]-4-(trifluorometil)fenil]propil]-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3-metilpiridin-2-(1H)-ona		745,69	746,3
183	1-[1-[2-([3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]metil]-4-(trifluorometil)fenil]propil]-3-(morfolin-4-ilmetil)piperidin-3-ol		723,68	724,33
184	2-(1-[1-[2-([3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]metil]-4-(trifluorometil)fenil]propil]piperidin-4-il)-2-(dimetilamino) acetamida		708,67	709,33
185	N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-N-[2-[1-[4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]propil]-5-(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina		716,67	717,33

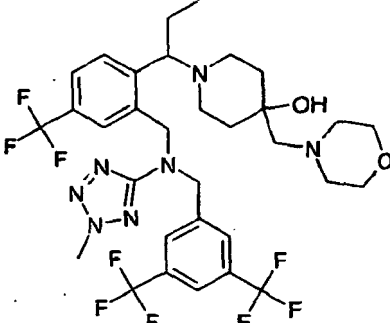
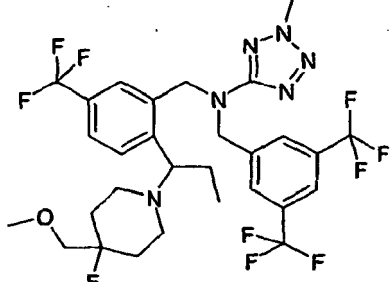
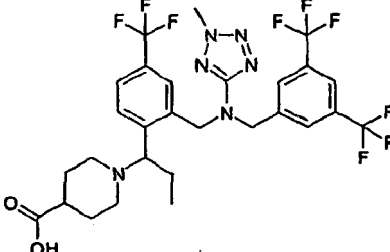
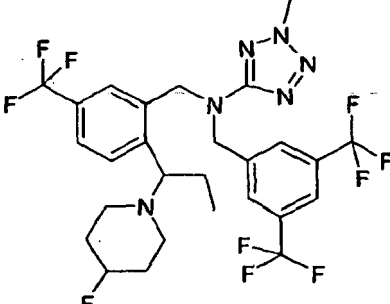
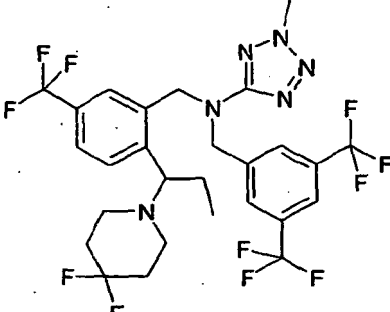
(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
186	1-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)encil]-2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino}metil]-4-(trifluorometil)fenil}propil}-4-[(dietilamino)metil]piperidin-4-ol		709,7	710,35
187	1-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)encil]-2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino}metil]-4-(trifluorometil)fenil}propil}-3-metilpiperidin-3-ol		638,58	639,29
188	N-[2-(1-{4-[(enciloxi)metil]-4-fluoropiperidin-1-il}propil)-5-(trifluorometil)encil]-N-[3,5-bis(trifluorometil)encil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina		746,69	747,31
189	N-[3,5-bis(trifluorometil)encil]-2-metil-N-[2-{1-[4-(2-metilpirimidin-4-il)piperidin-1-il]propil}-5-(trifluorometil)encil]-2H-tetrazol-5-amina		700,65	701,31
190	N-[3,5-bis(trifluorometil)encil]-N-[2-{1-[4-(5-ciclobutil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il]propil}-5-(trifluorometil)encil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina		730,68	731,32

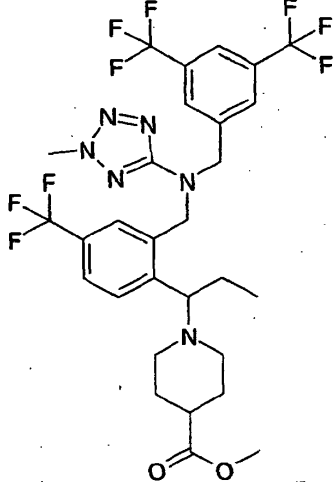
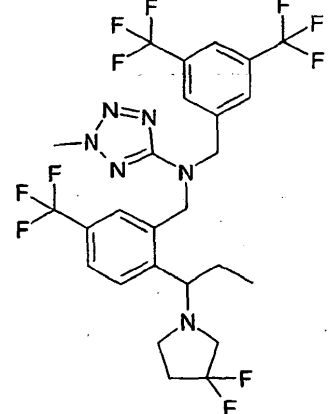
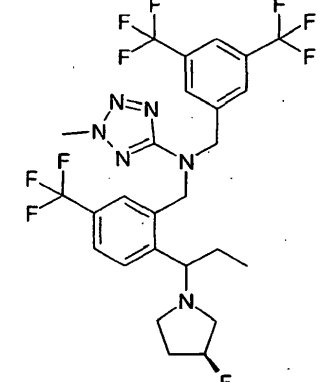
(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
191	1-[1-[2-([3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil]-4-(trifluorometil)fenil]propil]-3-fenilpirrolidin-3-ol		686,62	687,29
192	N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-N-[2-[1-(3-[(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi]metil]pirrolidin-1-il)propil]-5-(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina		734,67	735,3
193	1-[(1-[1-[2-([3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil]-4-(trifluorometil)fenil]propil]piperidin-4-il)metil]pirrolidin-2-ona		705,67	706,32
194	(6S,7R)-2-[1-[2-([3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil]-4-(trifluorometil)fenil]propil]-2-azaespiro[5.5]undecan-7-ol		692,67	693,33

(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
195	1-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)encil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil]-4-(trifluorometil)fenil]propil}-4-(morfolin-4-ilmetil)piperidin-4-ol		723,68	724,33
196	N-[3,5-bis(trifluorometil)encil]-N-[2-{1-[4-fluoro-4-(metoximetil)piperidin-1-il]propil}-5-(trifluorometil)encil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina		670,59	669,4
197	ácido 1-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)encil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil]-4-(trifluorometil)fenil]propil}piperidin-4-carboxílico		652,56	653,3
198	N-[3,5-bis(trifluorometil)encil]-N-[2-{1-[4-fluoropiperidin-1-il]propil}-5-(trifluorometil)encil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina		626,54	627,4
199	N-[3,5-bis(trifluorometil)encil]-N-[2-{1-[4,4-difluoropiperidin-1-il]propil}-5-(trifluorometil)encil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina		644,53	645,5

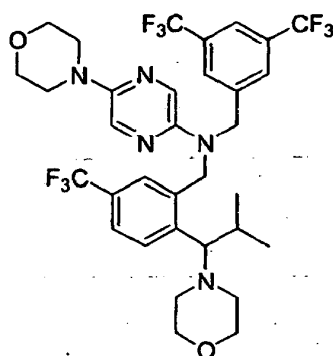
(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
200	1-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino}metil)-4-(trifluorometil)fenil]propil}piperidin-4-carboxilato de metilo		666,59	667,6
201	N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-N-[2-[1-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propil]-5-(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina		630,5	631,7
202	N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-N-[2-[1-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]propil]-5-(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina		612,51	613,7

(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre químico	Estructura	EM Calc	EM Hallado M+1
203	N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-N-[2-{1-[(3S,4S)-3,4-difluoropirrolidin-1-il]propil}-5-(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina		630,5	631,5
204	1-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino}metil)-4-(trifluorometil)fenil]propil}-4-fluoropiperidin-4-carboxilato de metilo		684,58	685,7

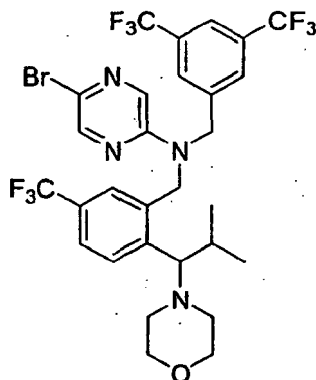
Preparación 9: (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(2-metil-1-morfolin-4-il-propil)-5-trifluorometil-bencil]-[5-morfolin-4-il-pirazin-2-il]-amina



- 5 A una solución de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[5-bromo-pirazin-2-il]-[2-(2-metil-1-morfolin-4-il-propil)-5-trifluorometil-bencil]-amina (28 mg, 0,040 mmol) en tolueno (0,5 ml) se añadió morfolina (0,01, 0,048 mmol), BINAP (5 mg, 0,004 mmol), t-butóxido de sodio (6 mg, 0,056 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (4 mg, 0,002 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró sobre una capa de gel de sílice. Las aguas madre se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) (eluyendo con un 10-50 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título como una goma de color naranja amarillento (20 mg, 0,04 mmol).
- 10 RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 7,79 (d, J = 1,66 Hz, 1H) 7,78 (s, 1H) 7,68 (s, 2H) 7,53 (s a, 2H) 7,50 (d, J = 1,24, 1H) 7,30 (s, 1H) 4,83 (s, 2H) 4,8 (d, J = 17,2, 1H) 4,72 (d, J = 17,2, 1H) 3,85 (t, J = 4,98, 4H) 3,64

(t, J = 4,15 Hz, 4H) 3,42 (d, J = 7,47 Hz, 1H) 3,36 (t, J = 4,7 Hz, 4H) 2,37 (m, 5 H) 0,88 (d, J = 6,64, 3H) 0,75 (d, J = 6,64, 3H). EM (ES⁺) Calc: 705,66, Hallado: 706,1 (M+1).

Preparación 10: (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-bromo-pirazin-2-il)-[2-(2-metil-1-morfolin-4-il-propil)-5-trifluorometil-bencil]-amina



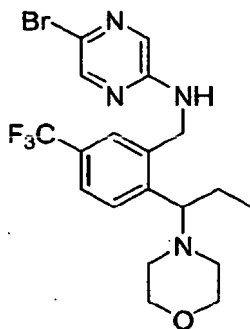
5

A un matraz cargado con (5-bromo-pirazin-2-il)-[2-(2-metil-1-morfolin-4-il-propil)-5-trifluorometil-bencil]-amina (94 mg, 0,198 mmol) se añadió THF (2 ml) seguido de t-butóxido de potasio (28 mg, 0,249 mmol). Después de 4 minutos, se añadió bromuro de 3,5-bis(trifluorometil)bencil (0,05 ml; 0,272 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con HCl 2 N. La capa acuosa se basificó con NaOH 1 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) (eluyendo con un 10-40 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (111 mg, 0,159 mmol). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 8,23 (d, J = 1,24 Hz, 1H) 7,82 (s, 1H) 7,66 (s, 2H) 7,59 (s, 1H) 7,56 (s, 2H) 7,18 (s, 1H) 4,9 (s, 2H) 4,85 (d, J = 17,43, 1H) 4,78 (d, J = 17,01, 1H) 3,64 (t, J = 3,74, 3,73, 4H) 3,37 (d, J = 7,05, 1H) 2,41-2,32 (m, 5H) 0,88 (d, J = 6,64 Hz, 3H) 0,77 (d, J = 6,64 Hz, 3H). EM (ES): Calc: 699,46, Hallado: 699,4 (M, isótopo ⁷⁹Br).

10

15

Ejemplo 205: (5-bromo-pirazin-2-il)-[2-(1-morfolin-4-il-propil)-5-trifluorometil-bencil]-amina



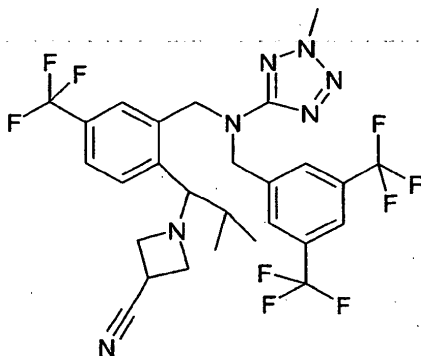
20

25

30

A una solución de 2-(2-metil-1-morfolin-4-il-propil)-5-trifluorometil-benzaldehído (126 mg, 0,418 mmol) en THF (0,5 ml) se añadió 2-amino-5-bromopirazina (81 mg, 0,465 mmol) seguido de isopropóxido de titanio (0,2 ul; 0,675 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con MeOH (0,5 ml). A esto se añadió borohidruro de sodio (20 mg, 0,528 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua y se agitó durante 15 minutos. La reacción se vertió sobre una capa de celite y gel de sílice. Las aguas madre se lavaron con agua (2 x) y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) (eluyendo con un 10-50 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (97 mg, 0,205 mmol). RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 8,08 (d, J = 1,65, 1H) 7,64 (s, 1H) 7,56 (s, 1H) 7,51 (d, J = 8,71 Hz, 1H) 7,47 (d, J = 7,88 Hz, 1H) 4,72 (s a, 1H), 4,6 (m, 2H) 3,62 (s, 4H) 3,48 (d, J = 7,46 Hz, 1H) 2,40 (m, 2H) 2,3 (m, 3H) 0,88 (d, J = 6,64 Hz, 3H) 0,71 (d, J = 6,64, 3H). EM (ES⁺) Calc: 473,342, Hallado: 473,3 (M, ⁷⁹Br isótopo).

Ejemplo 206: (1-{1-[2-({3,5-bis(trifluorometil)encil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]metil}-4-(trifluorometil)fenil]-2-metil-propil}azetidín-3-carbonitrilo)

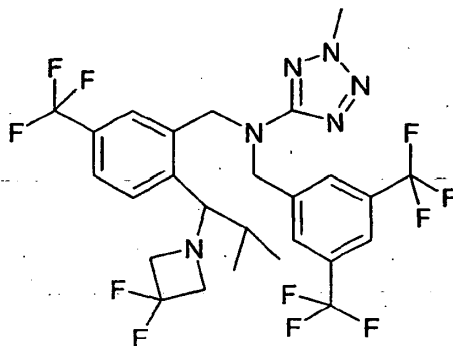


5 A una solución de 1-[1-(2-[(3,5-bis-trifluorometil-encil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-4-trifluorometil-fenil]-2-metil-propil]-azetidín-3-ol (ejemplo 14) (0,26 mg, 0,43 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (5 ml) se añadió N,N-diisopropil-etil-amina (DIEA) (0,15 ml) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo, seguido de cloruro de metanosulfonilo (40 μ l). La solución resultante se agitó durante 1 hora y se diluyó con agua y DCE. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se evaporó para proporcionar el mesilato en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación alguna. El mesilato en bruto se recogió en dimetilsulfóxido (DMSO) (5 ml) y cianuro de sodio (NaCN) (0,055 g, 1,1 mmol) se añadió al mismo. La mezcla se calentó a 80 °C durante 18 horas y se diluyó con acetato de etilo (EtOAc) y agua. La capa orgánica se separó y se lavó de forma exhaustiva con salmuera, se secó y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título. (0,24 g, 65 %) RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,95 (dd, 2H), 4,45 (dd, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,6 (s a, 1H), 3,5 (t, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,0 (t, 1H), 1,90, (m, 1H), 0,95 (t, 3H), 0,75 (t, 3H). EM (ES^+) Calc 619,53, Hallado 620,4 (M+1)

10

15

Ejemplo 207: (N-[3,5-bis(trifluorometil)encil]-N-{2-[1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-metil-propil]-5-(trifluorometil)encil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina)

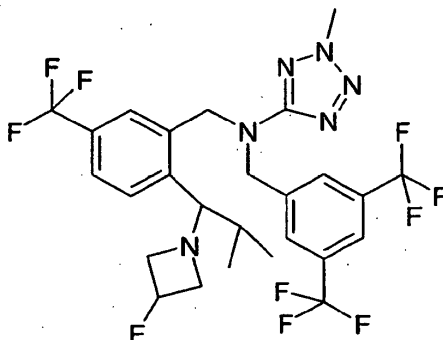


20 A una solución de 1-[1-(2-[(3,5-bis-trifluorometil-encil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-4-trifluorometil-fenil]-2-metil-propil]-azetidín-3-ol (ejemplo 14) (0,468 mg, 0,76 mmol.) en diclorometano (10 ml) se añadió Reactivo de Dess-Martin (0,65 g, 1,1 mmol.) y la solución se agitó durante 1 hora. La reacción se interrumpió con soluciones de carbonato de sodio y de sulfito de sodio saturadas (5 ml de cada una) y se agitó durante 10 minutos. La mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto orgánico se secó, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar la cetona correspondiente (0,31 g, 65 %) A una solución de la cetona en diclorometano (10 ml) se añadió Deoxofluor [($\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$) $_2\text{NSF}_3$]- (0,2 ml, 1,1 mmol) a 0 °C durante y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar (0,21 g, 68 %) del compuesto diana. RMN de ^1H (400 MHz., CDCl_3) δ 7,80 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,10 (d, 1H), 4,85 (d, 1H), 5,63 (d, 1H), 4,50 (a, 1H), 4,0 (m, 1H), 3,63 (a, 1H), 3,25 (td, 4H), 1,90 (m, 1H), 0,95 (t, 3H), 0,75 (t, 3H). EM (ES^+) Calc 630,50, Hallado 631,3 (M+1)

25

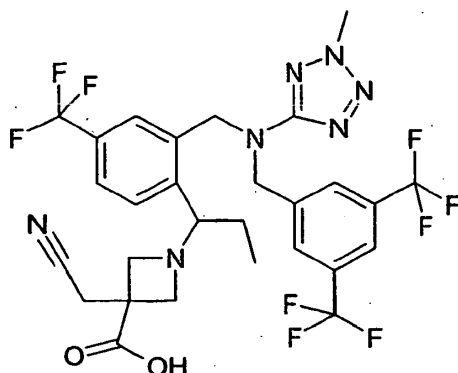
30

Ejemplo 208: (N-[3,5-bis(trifluorometil)encil-N-(2-[1-(3-fluoroazetidín-1-il)-2-metil-propil]-5-(trifluorometil)encil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina)



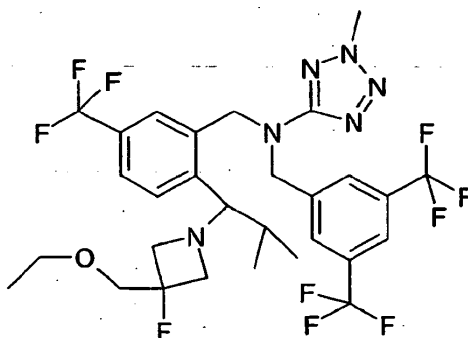
A una solución de 1-[1-(2-[[3,5-bis(trifluorometil)encil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]metil]-4-trifluorometil-fenil]-2-metil-propil]-azetidín-3-ol (ejemplo 14) (0,056 g, 0,09 mmol.) en diclorometano (1 ml) se añadió Deoxofluor (18 μ l) a 0 $^{\circ}$ C, y la solución se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 53 %). RMN de 1 H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,0 (tq, 2H), 4,65 (dd, 2H), 4,2, (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,25 (quintuplete, 1H), 3,0, (md, 1H), 2,65, (md, 1H), 1,85, (m, 1H), 0,75 (dd, 3H). EM (ES^+) Calc 612,51, Hallado 613,3 (M+1)

Ejemplo 209: ácido (1-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)encil]-2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]metil}-4-(trifluorometil)fenil]propil}-3-(cianometil)azetidín-3-carboxílico)



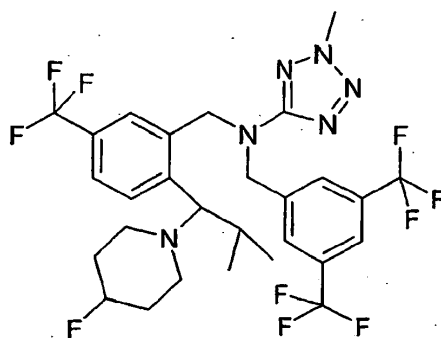
De acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 87 y usando 3-(clorometil)azetidín-3-carboxilato de etilo, se preparó 1-(1-(2-((3,5-bis(trifluorometil)encil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propil)-3-(clorometil)azetidín-3-carboxilato de etilo. Este compuesto se trató con cianuro de sodio (2 equiv.) en DMSO para proporcionar el cianoéster correspondiente, y se saponificó en condiciones convencionales para proporcionar el compuesto del título. RMN de 1 H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,17 (d, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,76 (a, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (a, 1H), 3,015 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 0,65 (t, 3H). EM (ES^+) Calc 663,54, Hallado 664,5 (M+1).

Ejemplo 210: (N-[3,5-bis(trifluorometil)encil]-N-[2-[1-[3-(etoximetil)3-fluoroazetidín-1-il]-2-metil-propil]-5-(trifluorometil)encil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina)



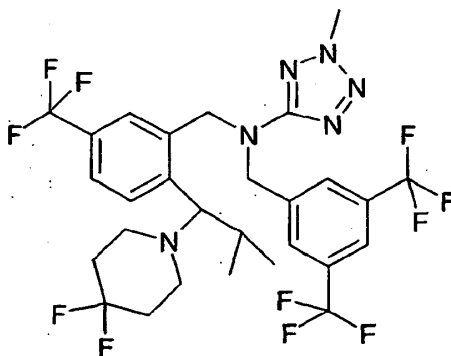
De acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 5, se preparó 1-(1-(2-(((3,5-bis(trifluorometil)bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)fenil-2-metil-propil)-3-((hidroximatoxi)metil)azetidín-3-ol a partir de la azetidina y el aldehído correspondiente. Este compuesto se fluoró mediante el uso de Deoxofluor usando un procedimiento similar al del ejemplo 208. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,90 (dd, 2H); 4,50 (m, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (m, 6H), 3,05, (m, 2H), 2,70 (m, 1), 1,90 (m, 1H), 1,20 (t, 3H), 0,70 (dd, 6H). EM (ES^+) Calc 670,59, Hallado 671,6 (M+1)

Ejemplo 211: (N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-N-{2-[1-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-metil-propil]-5-(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina



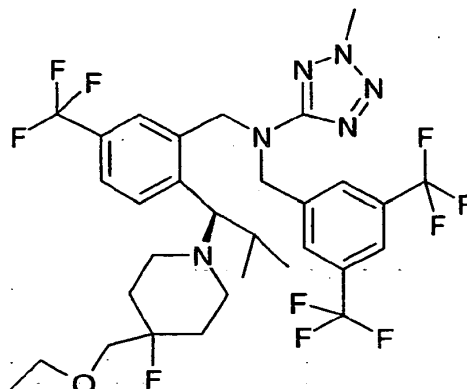
De acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 5, se preparó (N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-N-{2-[1-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-metil-propil]-5-(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina a partir de 4-hidroxipiperidina. A una solución de este alcohol (0,51 mg, 0,8 mmol.) en diclorometano (2 ml) se añadió Deoxofluor (0,19 g, 0,88 mmol.) a 0 °C y la solución se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título (0,41 g, 81 %) RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,65 (dd, 2H), 4,50 (d a, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,40 (d, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,20 (m, 3H), 1,80 (m, 3H), 0,9 (d, 3H), 0,6 (d, 3H). EM (ES^+) Calc 640,57, Hallado 641,6 (M+1)

Ejemplo 212: (N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-N-{2-[1-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-metil-propil]-5-(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina



De acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 5. (N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-N-{2-[1-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-metil-propil]-5-(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina se preparó a partir de 4-hidroxipiperidina. A una solución de este alcohol en (0,083 g, 0,13 mmol.) en diclorometano (2 ml) se añadió Reactivo de Dess-Martin (0,114 g, 0,268 mmol.) a 0 °C, y la solución resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con soluciones de carbonato de sodio y de sulfito de sodio saturadas (5 ml de cada una) y se agitó durante 10 minutos. La mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto orgánico se secó, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar la cetona correspondiente (0,052 g, 62 %) A una solución de la cetona (0,263 g, 0,42 mmol.) en diclorometano (5 ml) se añadió Deoxofluor (0,17 ml, 0,92 mmol) a 0 °C durante y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar (0,258 g, 92 %) del compuesto diana. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,95 (d, 1H), 4,70 (c, 2H), 4,60 (d, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (d, 1H), 2,50 (a, 4H), 2,20 (s, 1H), 1,90 (m, 4H), 1,90 (d, 3H), 0,80 (d, 3H). EM (ES^+) Calc 658,56, Hallado 659,6 (M+1)

Ejemplo 213: $-(N-[3,5-bis(trifluorometil)encil]-N-[2-((1R)-1-[4-(etoximetil)-4-fluoropiperidin-1-il]-2-metil-propil)-5-(trifluorometil)encil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina)$



De acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 5, se preparó $(N-[3,5-bis(trifluorometil)encil]-N-[2-((1R)-1-[4-(etoximetil)-4-hidroxipiperidin-1-il]-2-metil-propil)-5-(trifluorometil)encil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina)$ a partir del aldehído correspondiente y 4-(etoximetil)-4-hidroxipiperidina en un 82 % de rendimiento (escala de 2 mmol). El alcohol resultante se fluoró usando el procedimiento que se describe para el ejemplo 211. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80 (m, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,50 (dd, 2H), 5,20 (d, 1H), 4,80 (dd, 2H), 4,70 (m, 2H), 4,50 (d, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,50 (m, 3H), 3,30 (d, 1H), 2,75 (d, 1H), 2,55 (d, 1H), 2,20 (t, 2H), 2,10 (t, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,15 (t, 3H), 0,90 (d, 3H), 0,60 (d, 3H). EM (ES^+) Calc 698,65, Hallado 699,7 (M+1). Este compuesto se sometió a cromatografía quiral para proporcionar $(N-[3,5-bis(trifluorometil)encil]-N-[2-((1R)-1-[4-(etoximetil)-4-fluoropiperidin-1-il]-2-metil-propil)-5-(trifluorometil)encil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina)$. Este compuesto se convirtió en su sal mesilato, que se cristalizó en tolueno/hexano. MP 95 °C.

Análisis de Rayos X de Monocristal. Se estudió un cristal representativo y se recogió un conjunto de datos de 1 Å (máximo $\sin \Theta/\lambda = 0,5$) en un difractoro Bruker APEX II/R. Se recogieron pares de Friedel para facilitar la determinación de la configuración absoluta. Se tomaron factores de dispersión atómica a partir de las Tablas Internacionales de Cristalografía (International Tables for Crystallography, Vol. C, páginas 219, 500, Kluwer Academic Publishers, 1992). Todos los cálculos cristalográficos se facilitaron por el sistema SHELXTL (Versión 5.1, Bruker AXS, 1997). Todos los datos del difractoro se recogieron a temperatura ambiente. En la Tabla 213-1 se resumen los pertinentes cristales, recogida de los datos y refinamiento.

Se obtuvo una estructura de ensayo por procedimientos directos. Esta estructura de ensayo se refinó de manera rutinaria hasta un punto. Las estructuras contenían dos moléculas de sal por unidad asimétrica. En conjunto, había seis grupos CF_3 – todos ellos desordenados. El desorden se solucionó usando seis átomos de flúor por grupo CF_3 . Los seis se dispusieron en dos grupos idealizados con poblaciones correspondientes que se dejaron refinar. Un mapa de diferencias reveló dos moléculas de tolueno de cristalización. Estos grupos estaban desordenados y tuvieron que idealizarse. El refinamiento indicó que las moléculas de tolueno tenían unos parámetros térmicos muy grandes, lo cual condujo a la sospecha de que no estaban presentes con la ocupación completa. Siempre que fue posible, se calcularon las posiciones de hidrógeno. Los hidrógenos de metilo se localizaron por técnicas de diferencia de Fourier y, a continuación, se idealizaron. Los hidrógenos sobre nitrógeno se localizaron por técnicas de diferencia de Fourier y se dejaron refinar. Los parámetros de hidrógeno se añadieron a los cálculos del factor de estructura pero no se refinaron. Todos los cambios calculados en los ciclos finales del refinamiento de mínimos cuadrados fueron menores de 0,1 de las desviaciones típicas correspondientes. El índice R final fue de un 6,17 %. Un mapa de diferencias de Fourier final reveló que no faltaba ni estaba mal colocada ninguna densidad electrónica.

La estructura refinada se representó gráficamente usando el paquete de representación SHELXTL (Figura 1). La configuración absoluta se determinó por el procedimiento de Flack (H. D. Flack, Acta Crystallogr. **A39**, 876, 1983). Las coordenadas, los factores de temperatura anisotrópica, las distancias y los ángulos se encuentran disponibles como material complementario (Tablas 213-1 a 213-5).

ES 2 410 859 T3

Tabla 213–1. Datos de los cristales y refinamiento de la estructura para el cristal de sal mesitato del ejemplo 213.

Código de identificación	I569	
Fórmula empírica	$C_{31}H_{37}N_6OF_{10} \cdot CH_3SO_3 - \cdot C_7H_8$	
Peso de fórmula	886,89	
Temperatura	273(2) K	
Longitud de onda	1,54178 Å	
Sistema de cristal	Monoclinic	
Grupo espacial	P2(1)	
Dimensiones de celda unitaria	$a = 10,7758(6) \text{ \AA}$	$0 = 90^\circ$.
	$b = 37,952(2) \text{ \AA}$	$\beta = 95,039(4)^\circ$.
	$c = 10,8035(8) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$.
Volumen	$4401,2(5) \text{ \AA}^3$	
Z	4	
Densidad (calculada)	$1,338 \text{ Mg/m}^3$	
Coefficiente de absorción	$1,431 \text{ mm}^{-1}$	
F(000)	1848	
Tamaño del cristal	$0,20 \times 0,18 \times 0,16 \text{ mm}^3$	
Intervalo theta para la recogida de datos	2,33 a $50,55^\circ$.	
Reflexiones recogidas	11635	
Reflexiones independientes	6256 [R(int) = 0,0307]	
Finalización hasta theta = $50,55^\circ$	84,0 %	
Corrección de la absorción	None	
Transmisión mín. y máx.	0,8248 y 0,7629	
Procedimiento de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz llena en F^2	
Datos / restricciones / parámetros	6256 / 87 / 1208	
Bondad del ajuste en F^2	0,977	
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0617, wR2 = 0,1617	
Parámetro de estructura absoluto	0,07(3)	
Coefficiente de extinción	0,00052(3)	
Mayor diferencia de pico y valle	0,265 y $-0,264 \text{ e.\AA}^{-3}$	

Tabla 213–2. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para el cristal de la sal mesilato del ejemplo 213. $U(\text{eq.})$ se define como un tercio de la señal del tensor U_{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	577(2)	1525(1)	13196(2)	63(1)
N(2)	-115(2)	1800(1)	13443(2)	70(1)
N(3)	137(2)	2017(1)	12515(2)	88(1)
N(4)	913(2)	1886(1)	11776(2)	97(1)
N(5)	1214(2)	1562(1)	12199(2)	82(1)
C(6)	-382(3)	2364(1)	12312(3)	125(1)
N(7)	604(1)	1222(1)	13890(2)	61(1)
C(8)	190(1)	1230(1)	15131(1)	65(1)
C(9)	-1129(1)	1111(1)	15208(1)	64(1)
C(10)	-1350(1)	818(1)	15931(1)	72(1)
C(11)	-2562(2)	713(1)	16054(2)	84(1)
C(12)	-3568(2)	885(1)	15412(2)	80(1)
C(13)	-3332(2)	1177(1)	14715(2)	63(1)
C(14)	-2125(2)	1284(1)	14615(2)	65(1)
C(15)	-2830(2)	396(1)	16876(2)	113(1)
F(15A)	-4011(2)	325(1)	16861(3)	159(2)
F(15B)	-2298(3)	434(1)	18004(2)	211(3)
F(15C)	-2258(3)	141(1)	16295(3)	196(3)
F(15X)	-1841(2)	276(1)	17527(2)	115(1)
F(15Y)	-3380(2)	140(1)	16205(2)	149(1)
F(15Z)	-3629(2)	503(1)	17695(2)	145(1)
C(19)	-4381(2)	1373(1)	13962(2)	96(1)
F(19A)	-5494(1)	1256(1)	14202(2)	103(1)
F(19B)	-4297(2)	1333(1)	12762(2)	142(1)
F(19C)	-4342(2)	1712(1)	14244(2)	136(1)
F(19X)	-3968(3)	1642(1)	13346(3)	91(3)
F(19Y)	-5219(3)	1491(1)	14692(3)	177(5)
F(19Z)	-4913(4)	1143(1)	13166(3)	165(4)
C(23)	1433(1)	954(1)	13542(1)	66(1)
C(24)	914(1)	721(1)	12425(1)	56(1)
C(25)	-302(1)	604(1)	12480(1)	69(1)
C(26)	-862(2)	404(1)	11539(2)	78(1)
C(27)	-193(2)	312(1)	10517(2)	77(1)
C(28)	1002(2)	423(1)	10446(2)	69(1)
C(29)	1577(2)	630(1)	11414(2)	55(1)
C(30)	-2202(2)	269(1)	11607(2)	99(1)
F(30A)	-2672(4)	98(1)	10619(2)	148(2)
F(30B)	-2886(3)	555(1)	11777(4)	169(3)
F(30C)	-2217(4)	69(1)	12608(2)	181(2)
F(30X)	-2652(2)	340(1)	12672(2)	138(1)
F(30Y)	-2252(2)	-81(1)	11429(2)	129(1)
F(30Z)	-2936(2)	414(1)	10688(2)	138(1)
C(34)	2918(2)	754(1)	11332(2)	56(1)
C(35)	3884(2)	462(1)	11742(2)	71(1)

ES 2 410 859 T3

(continuación)

	x	y	z	U(eq)
C(36)	3846(2)	147(1)	10936(2)	105(1)
C(37)	3745(2)	359(1)	13120(2)	77(1)
N(38)	3109(1)	894(1)	10059(2)	62(1)
C(39)	2186(2)	1189(1)	9705(2)	71(1)
C(40)	2331(2)	1340(1)	8449(2)	70(1)
C(41)	3613(2)	1470(1)	8337(2)	73(1)
C(42)	4584(2)	1197(1)	8695(2)	69(1)
C(43)	4424(2)	1043(1)	10002(2)	85(1)
F(44)	3803(1)	1759(1)	9188(1)	103(1)
C(45)	3806(2)	1618(1)	7079(2)	95(1)
O(46)	2892(2)	1859(1)	6760(2)	116(1)
C(47)	3015(2)	2025(1)	5593(2)	151(2)
C(48)	2072(3)	2310(1)	5256(3)	192(2)
S(350)	2637(1)	451(1)	6837(1)	69(1)
O(350)	3133(2)	431(1)	8164(2)	93(1)
O(351)	1325(2)	464(1)	6728(2)	136(1)
O(352)	3236(2)	725(1)	6198(1)	85(1)
C(353)	3062(2)	55(1)	6219(2)	74(1)
C(101)	-1609(2)	-1827(1)	10904(2)	64(1)
N(102)	-1841(2)	-2128(1)	11496(2)	67(1)
N(103)	-1021(2)	-2338(1)	11058(2)	84(1)
N(104)	-291(2)	-2187(1)	10303(2)	88(1)
N(105)	-662(2)	-1857(1)	10172(2)	73(1)
C(106)	-912(3)	-2707(1)	11429(3)	122(1)
N(107)	-2232(1)	-1524(1)	11052(2)	56(1)
C(108)	-3484(1)	-1542(1)	11432(1)	63(1)
C(109)	-3549(1)	-1405(1)	12780(1)	60(1)
C(110)	-2872(1)	-1581(1)	13747(1)	68(1)
C(111)	-2965(2)	-1467(1)	14985(2)	67(1)
C(112)	-3716(2)	-1192(1)	15254(2)	72(1)
C(113)	-4356(2)	-1015(1)	14298(2)	77(1)
C(114)	-4285(2)	-1124(1)	13061(2)	81(1)
C(115)	-2226(2)	-1663(1)	16042(2)	99(1)
F(11A)	-2380(2)	-1522(1)	17124(2)	111(1)
F(11B)	-1041(2)	-1671(1)	15854(2)	164(1)
F(11C)	-2677(2)	-1989(1)	16076(2)	141(1)
F(11X)	-1490(3)	-1909(1)	15618(3)	108(2)
F(11Y)	-2922(2)	-1808(1)	16835(3)	192(3)
F(11Z)	-1496(3)	-1422(1)	16623(4)	155(3)
C(119)	-5167(2)	-700(1)	14552(2)	114(1)
F(1XA)	-5246(4)	-654(1)	15744(2)	190(2)
F(1XB)	-6275(2)	-745(1)	13967(3)	194(2)
F(1XC)	-4618(3)	-423(1)	14080(3)	172(3)
F(1XX)	-5715(2)	-557(1)	13542(2)	122(1)
F(1XY)	-4480(2)	-458(1)	15179(2)	166(2)
F(1XZ)	-6043(2)	-808(1)	15256(2)	147(1)
C(123)	-1884(1)	-1229(1)	10247(1)	70(1)
C(124)	-720(1)	-1025(1)	10813(1)	63(1)
C(125)	-771(1)	-909(1)	12028(1)	77(1)
C(126)	196(2)	-720(1)	12593(2)	78(1)

(continuación)

	x	y	z	U(eq)
C(127)	1204(2)	-639(1)	11952(2)	89(1)
C(128)	1261(2)	-750(1)	10739(2)	76(1)
C(129)	309(2)	-947(1)	10147(2)	53(1)
C(130)	170(2)	-584(1)	13934(2)	106(1)
F(13A)	-894(2)	-663(1)	14396(2)	126(1)
F(13B)	296(2)	-239(1)	13962(3)	147(1)
F(13C)	1093(2)	-727(1)	14661(2)	156(2)
F(13X)	1117(2)	-387(1)	14328(5)	193(3)
F(13Y)	147(4)	-869(1)	14655(3)	165(2)
F(13Z)	-880(2)	-410(1)	13973(4)	165(2)
C(134)	363(2)	-1054(1)	8825(2)	54(1)
C(135)	-42(2)	-759(1)	7868(2)	69(1)
C(136)	785(2)	-446(1)	7920(3)	103(1)
C(137)	-1386(2)	-655(1)	7976(2)	85(1)
N(138)	1623(2)	-1204(1)	8595(2)	58(1)
C(139)	1673(2)	-1349(1)	7308(2)	80(1)
C(140)	2972(2)	-1502(1)	7112(2)	83(1)
C(141)	3274(2)	-1784(1)	8002(3)	89(1)
C(142)	3222(2)	-1661(1)	9312(2)	79(1)
C(143)	1951(2)	-1503(1)	9504(2)	72(1)
F(144)	2404(1)	-2066(1)	7822(2)	121(1)
C(145)	4572(2)	-1954(1)	7806(3)	120(1)
O(146)	4877(2)	-2202(1)	8777(2)	149(1)
C(147)	6020(2)	-2388(1)	8723(3)	205(2)
C(148)	5969(4)	-2706(1)	7873(4)	382(5)
S(450)	4847(1)	-763(1)	9028(1)	70(1)
O(450)	4983(2)	-782(1)	10343(2)	144(1)
O(451)	3541(1)	-753(1)	8518(2)	103(1)
O(452)	5511(1)	-1048(1)	8453(2)	85(1)
C(453)	5479(2)	-368(1)	8630(2)	76(1)
C(300)	-2576(1)	1939(1)	9372(2)	156(2)
C(301)	-2119(2)	1764(1)	8379(2)	154(2)
C(302)	-1637(2)	1425(1)	8542(3)	186(2)
C(303)	-1612(2)	1263(1)	9697(3)	187(2)
C(304)	-2069(2)	1439(1)	10690(3)	198(2)
C(305)	-2551(2)	1777(1)	10527(2)	180(2)
C(306)	-3206(3)	2284(1)	9179(5)	252(3)
C(501)	1053(2)	-1857(1)	13592(2)	277(4)
C(502)	1304(3)	-2185(1)	14131(3)	227(2)
C(503)	2519(3)	-2310(1)	14273(3)	361(4)
C(504)	3485(2)	-2108(1)	13876(4)	326(3)
C(505)	3234(2)	-1781(1)	13337(3)	285(3)
C(506)	2019(2)	-1655(1)	13195(2)	246(3)
C(507)	2999(6)	-2644(1)	14894(5)	780(18)

Tabla 213-3. Longitudes de enlace [Å] y ángulos [°] para el cristal de la sal mesilato del ejemplo 213.

Transformaciones de simetría usadas para generar átomos equivalentes.

5

C(1)-N(2)	1,323(3)	C(30)-F(30X)	1,315(3)
-----------	----------	--------------	----------

ES 2 410 859 T3

(continuación)

C(1)–N(5)	1,334(3)	C(30)–F(30C)	1,321(3)
C(1)–N(7)	1,372(3)	C(30)–F(30Z)	1,333(3)
N(2)–N(3)	1,343(3)	C(30)–F(30B)	1,334(3)
N(3)–N(4)	1,304(3)	C(30)–F(30Y)	1,341(2)
N(3)–C(6)	1,440(3)	C(34)–N(38)	1,506(3)
N(4)–N(5)	1,345(3)	C(34)–C(35)	1,558(3)
N(7)–C(23)	1,427(2)	C(35)–C(36)	1,477(3)
N(7)–C(8)	1,451(2)	C(35)–C(37)	1,559(3)
C(8)–C(9)	1,5008	N(38)–C(39)	1,522(3)
C(9)–C(14)	1,369(2)	N(38)–C(43)	1,531(3)
C(9)–C(10)	1,3899	C(39)–C(40)	1,494(3)
C(10)–C(11)	1,383(3)	C(40)–C(41)	1,482(3)
C(11)–C(12)	1,397(3)	C(41)–F(44)	1,435(3)
C(11)–C(15)	1,538(3)	C(41)–C(45)	1,502(3)
C(12)–C(13)	1,376(3)	C(41)–C(42)	1,499(3)
C(13)–C(14)	1,376(3)	C(42)–C(43)	1,551(3)
C(13)–C(19)	1,527(2)	C(45)–O(46)	1,366(3)
C(15)–F(15A)	1,299(3)	O(46)–C(47)	1,425(3)
C(15)–F(15X)	1,306(2)	C(47)–C(48)	1,508(3)
C(15)–F(15B)	1,309(3)	S(350)–O(351)	1,4093(18)
C(15)–F(15Y)	1,321(3)	S(350)–O(352)	1,4327(16)
C(15)–F(15C)	1,331(3)	S(350)–O(350)	1,4870(18)
C(15)–F(15Z)	1,351(3)	S(350)–C(353)	1,722(2)
C(19)–F(19B)	1,316(2)	C(101)–N(102)	1,343(3)
C(19)–F(19X)	1,317(3)	C(101)–N(107)	1,348(3)
C(19)–F(19C)	1,321(2)	C(101)–N(105)	1,350(3)
C(19)–F(19Z)	1,321(4)	N(102)–N(103)	1,309(2)
C(19)–F(19A)	1,327(2)	N(103)–N(104)	1,313(3)
C(19)–F(19Y)	1,328(4)	N(103)–C(106)	1,457(3)
C(23)–C(24)	1,5586	N(104)–N(105)	1,318(2)
C(24)–C(25)	1,3900	N(107)–C(108)	1,4464(19)
C(24)–C(29)	1,400(3)	N(107)–C(123)	1,484(2)
C(25)–C(26)	1,366(3)	C(108)–C(109)	1,5539
C(26)–C(27)	1,414(3)	C(109)–C(114)	1,380(3)
C(26)–C(30)	1,541(3)	C(109)–C(110)	1,3901
C(27)–C(28)	1,363(3)	C(110)–C(111)	1,418(3)
C(28)–C(29)	1,405(3)	C(111)–C(112)	1,366(3)
C(29)–C(34)	1,530(3)	C(111)–C(115)	1,527(3)
C(30)–F(30A)	1,312(3)	C(112)–C(113)	1,367(3)
C(113)–C(114)	1,407(3)	C(135)–C(136)	1,485(3)
C(113)–C(119)	1,521(3)	C(135)–C(137)	1,515(3)
C(115)–F(11A)	1,309(2)	N(138)–C(139)	1,502(3)
C(115)–F(11B)	1,310(2)	N(138)–C(143)	1,523(3)
C(115)–F(11Y)	1,309(3)	C(139)–C(140)	1,547(3)
C(115)–F(11Z)	1,328(3)	C(140)–C(141)	1,456(4)
C(115)–F(11C)	1,330(2)	C(141)–F(144)	1,426(3)
C(115)–F(11X)	1,333(3)	C(141)–C(142)	1,496(4)
C(119)–F(1XA)	1,309(3)	C(141)–C(145)	1,573(3)
C(119)–F(1XX)	1,311(3)	C(142)–C(143)	1,525(3)
C(119)–F(1XB)	1,313(3)	C(145)–O(146)	1,426(3)
C(119)–F(1XY)	1,327(3)	O(146)–C(147)	1,425(3)

ES 2 410 859 T3

(continuación)

C(119)–F(1XC)	1,329(3)	C(147)–C(148)	1,514(4)
C(119)–F(1XZ)	1,330(3)	S(450)–O(450)	1,416(2)
C(123)–C(124)	1,5533	S(450)–O(452)	1,4638(16)
C(124)–C(125)	1,3898	S(450)–O(451)	1,4657(16)
C(124)–C(129)	1,406(2)	S(450)–C(453)	1,718(2)
C(125)–C(126)	1,363(3)	C(300)–C(301)	1,3900
C(126)–C(127)	1,374(3)	C(300)–C(305)	1,3900
C(126)–C(130)	1,541(3)	C(300)–C(306)	1,481(3)
C(127)–C(128)	1,383(4)	C(301)–C(302)	1,3900
C(128)–C(129)	1,379(3)	C(302)–C(303)	1,3900
C(129)–C(134)	1,492(3)	C(303)–C(304)	1,3900
C(130)–F(13X)	1,307(3)	C(304)–C(305)	1,3900
C(130)–F(13Z)	1,314(3)	C(501)–C(502)	1,3900
C(130)–F(13B)	1,318(2)	C(501)–C(506)	1,3900
C(130)–F(13A)	1,324(3)	C(502)–C(503)	1,3900
C(130)–F(13C)	1,327(3)	C(503)–C(504)	1,3900
C(130)–F(13Y)	1,333(3)	C(503)–C(507)	1,503(5)
C(134)–N(138)	1,512(2)	C(504)–C(505)	1,3900
C(134)–C(135)	1,560(3)	C(505)–C(506)	1,3900
N(2)–C(1)–N(5)	114,89(19)	C(9)–C(14)–C(13)	121,89(19)
N(2)–C(1)–N(7)	122,43(19)	F(15A)–C(15)–F(15B)	112,5(2)
N(5)–C(1)–N(7)	122,65(19)	F(15X)–C(15)–F(15Y)	110,17(19)
C(1)–N(2)–N(3)	100,28(17)	F(15A)–C(15)–F(15C)	109,8(2)
N(4)–N(3)–N(2)	113,92(17)	F(15B)–C(15)–F(15C)	109,7(2)
N(4)–N(3)–C(6)	121,1(2)	F(15X)–C(15)–F(15Z)	106,82(19)
N(2)–N(3)–C(6)	125,0(2)	F(15Y)–C(15)–F(15Z)	1,07,53(19)
N(3)–N(4)–N(5)	106,90(19)	F(15A)–C(15)–C(11)	112,7(2)
C(1)–N(5)–N(4)	104,00(18)	F(15X)–C(15)–C(11)	113,45(17)
C(1)–N(7)–C(23)	116,01(15)	F(15B)–C(15)–C(11)	111,2(2)
C(1)–N(7)–C(8)	119,75(16)	F(15Y)–C(15)–C(11)	110,92(18)
C(23)–N(7)–C(8)	120,50(13)	F(15C)–C(15)–C(11)	100,21(19)
N(7)–C(8)–C(9)	114,52(8)	F(15Z)–C(15)–C(11)	107,67(18)
C(14)–C(9)–C(10)	118,76(11)	F(19B)–C(19)–F(19C)	109,67(18)
C(14)–C(9)–C(8)	122,48(11)	F(19X)–C(19)–F(19Z)	109,3(2)
C(10)–C(9)–C(8)	118,7	F(19B)–C(19)–F(19A)	107,18(16)
C(11)–C(10)–C(9)	119,64(10)	F(19C)–C(19)–F(19A)	106,95(16)
C(10)–C(11)–C(12)	121,02(19)	F(19X)–C(19)–F(19Y)	108,4(3)
C(10)–C(11)–C(15)	120,53(17)	F(19Z)–C(19)–F(19Y)	109,2(3)
C(12)–C(11)–C(15)	118,43(19)	F(19B)–C(19)–C(13)	110,92(16)
C(13)–C(12)–C(11)	118,4(2)	F(19X)–C(19)–C(13)	112,4(2)
C(12)–C(13)–C(14)	120,19(19)	F(19C)–C(19)–C(13)	110,18(16)
C(12)–C(13)–C(19)	121,38(17)	F(19Z)–C(19)–C(13)	106,4(2)
C(14)–C(13)–C(19)	118,28(18)	F(19A)–C(19)–C(13)	111,82(15)
F(19Y)–C(19)–C(13)	111,0(2)	N(107)–C(101)–N(105)	123,56(19)
N(7)–C(23)–C(24)	114,73(8)	N(103)–N(102)–C(101)	100,75(17)
C(25)–C(24)–C(29)	120,08(9)	N(102)–N(103)–N(104)	114,79(17)
C(25)–C(24)–C(23)	115,0	N(102)–N(103)–C(106)	121,8(2)
C(29)–C(24)–C(23)	124,88(9)	N(104)–N(103)–C(106)	123,4(2)
C(26)–C(25)–C(24)	120,16(10)	N(103)–N(104)–N(105)	106,73(17)
C(25)–C(26)–C(27)	119,71(17)	N(104)–N(105)–C(101)	104,88(17)

ES 2 410 859 T3

(continuación)

C(25)–C(26)–C(30)	120,29(18)	C(101)–N(107)–C(108)	118,73(15)
C(27)–C(26)–C(30)	119,98(19)	C(101)–N(107)–C(123)	114,83(15)
C(28)–C(27)–C(26)	121,1(2)	C(108)–N(107)–C(123)	119,38(13)
C(27)–C(28)–C(29)	119,2(2)	N(107)–C(108)–C(109)	111,76(8)
C(24)–C(29)–C(28)	119,78(17)	C(114)–C(109)–C(110)	118,66(12)
C(24)–C(29)–C(34)	121,21(17)	C(114)–C(109)–C(108)	122,57(12)
C(28)–C(29)–C(34)	119,01(19)	C(110)–C(109)–C(108)	118,7
F(30A)–C(30)–F(30C)	110,6(2)	C(109)–C(110)–C(111)	119,11(10)
F(30X)–C(30)–F(30Z)	109,04(19)	C(112)–C(111)–C(110)	121,71(18)
F(30A)–C(30)–F(30B)	109,6(2)	C(112)–C(111)–C(115)	119,50(19)
F(30C)–C(30)–F(30B)	107,9(3)	C(110)–C(111)–C(115)	118,78(16)
F(30X)–C(30)–F(30Y)	108,4(2)	C(111)–C(112)–C(113)	118,9(2)
F(30Z)–C(30)–F(30Y)	106,83(18)	C(112)–C(113)–C(114)	120,5(2)
F(30A)–C(30)–C(26)	115,0(2)	C(112)–C(113)–C(119)	120,7(2)
F(30X)–C(30)–C(26)	113,08(17)	C(114)–C(113)–C(119)	118,81(19)
F(30C)–C(30)–C(26)	107,9(2)	C(109)–C(114)–C(113)	121,1(2)
F(30Z)–C(30)–C(26)	108,89(17)	F(11A)–C(115)–F(11B)	110,46(19)
F(30B)–C(30)–C(26)	105,52(19)	F(11Y)–C(115)–F(11Z)	109,2(3)
F(30Y)–C(30)–C(26)	110,37(18)	F(11A)–C(115)–F(11C)	106,20(19)
N(38)–C(34)–C(29)	111,54(15)	F(11B)–C(115)–F(11C)	110,2(2)
N(38)–C(34)–C(35)	111,79(16)	F(11Y)–C(115)–F(11X)	108,8(2)
C(29)–C(34)–C(35)	112,07(17)	F(11Z)–C(115)–F(11X)	107,5(2)
C(36)–C(35)–C(34)	115,10(19)	F(11A)–C(115)–C(111)	111,73(16)
C(36)–C(35)–C(37)	111,11(19)	F(11B)–C(115)–C(111)	110,36(18)
C(34)–C(35)–C(37)	109,45(18)	F(11Y)–C(115)–C(111)	113,76(19)
C(34)–N(38)–C(39)	110,56(16)	F(11Z)–C(115)–C(111)	105,5(2)
C(34)–N(38)–C(43)	111,61(16)	F(11C)–C(115)–C(111)	107,80(17)
C(39)–N(38)–C(43)	107,80(16)	F(11X)–C(115)–C(111)	111,87(19)
C(40)–C(39)–N(38)	113,07(18)	F(1XA)–C(119)–F(1XB)	110,8(3)
C(41)–C(40)–C(39)	112,02(18)	F(1XX)–C(119)–F(1XY)	109,3(2)
F(44)–C(41)–C(40)	106,49(18)	F(1XA)–C(119)–F(1XC)	110,0(3)
F(44)–C(41)–C(45)	105,66(18)	F(1XB)–C(119)–F(1XC)	109,7(2)
C(40)–C(41)–C(45)	113,71(19)	F(1XX)–C(119)–F(1XZ)	108,26(18)
F(44)–C(41)–C(42)	107,87(17)	F(1XY)–C(119)–F(1XZ)	108,32(19)
C(40)–C(41)–C(42)	112,53(18)	F(1XA)–C(119)–C(113)	111,6(2)
C(45)–C(41)–C(42)	110,12(19)	F(1XX)–C(119)–C(113)	113,51(18)
C(41)–C(42)–C(43)	111,33(18)	F(1XB)–C(119)–C(113)	108,8(2)
N(38)–C(43)–C(42)	110,67(18)	F(1XY)–C(119)–C(113)	109,45(17)
O(46)–C(45)–C(41)	109,0(2)	F(1XC)–C(119)–C(113)	105,75(19)
C(45)–O(46)–C(47)	113,4(2)	F(1XZ)–C(119)–C(113)	107,89(18)
O(46)–C(47)–C(48)	114,6(2)	N(107)–C(123)–C(124)	112,44(8)
O(351)–S(350)–O(352)	115,18(11)	C(125)–C(124)–C(129)	120,95(10)
O(351)–S(350)–O(350)	110,88(13)	C(125)–C(124)–C(123)	115,6
O(352)–S(350)–O(350)	111,26(10)	C(129)–C(124)–C(123)	123,37(10)
O(351)–S(350)–C(353)	107,27(12)	C(126)–C(125)–C(124)	119,84(11)
O(352)–S(350)–C(353)	107,41(11)	C(125)–C(126)–C(127)	119,98(19)
O(350)–S(350)–C(353)	104,09(10)	C(125)–C(126)–C(130)	121,36(18)
N(102)–C(101)–N(107)	123,64(19)	C(127)–C(126)–C(130)	118,64(19)
N(102)–C(101)–N(105)	112,78(18)	C(126)–C(127)–C(128)	120,7(2)
C(129)–C(128)–C(127)	120,8(2)	C(502)–C(503)–C(507)	128,5(3)
C(128)–C(129)–C(124)	117,7(2)	C(503)–C(504)–C(505)	120,0

ES 2 410 859 T3

(continuación)

C(128)–C(129)–C(134)	120,14(19)	C(506)–C(505)–C(504)	120,0
C(124)–C(129)–C(134)	122,08(16)	C(505)–C(506)–C(501)	120,0
F(13X)–C(130)–F(13Z)	110,5(2)		
F(13B)–C(130)–F(13A)	107,9(2)		
F(13B)–C(130)–F(13C)	108,6(2)		
F(13A)–C(130)–F(13C)	108,32(19)		
F(13X)–C(130)–F(13Y)	109,2(3)		
F(13Z)–C(130)–F(13Y)	109,2(3)		
F(13X)–C(130)–C(1*26)	114,8(3)		
F(13Z)–C(130)–C(126)	106,6(2)		
F(13B)–C(130)–C(126)	110,1(2)		
F(13A)–C(130)–C(126)	111,51(17)		
F(13C)–C(130)–C(126)	110,29(18)		
F(13Y)–C(130)–C(126)	106,3(2)		
C(129)–C(134)–N(138)	111,71(15)		
C(129)–C(134)–C(135)	114,00(17)		
N(138)–C(134FC(135)	111,36(16)		
C(136)–C(135)–C(137)	111,25(19)		
C(136)–C(135)–C(134)	114,74(18)		
C(137)–C(135)–C(134)	110,48(18)		
C(139)–N(138)–C(134)	113,31(15)		
C(139)–N(138)–C(143)	107,37(16)		
C(134)–N(138)–C(143)	109,65(15)		
N(138)–C(139)–C(140)	111,76(18)		
C(141)–C(140)–C(139)	109,7(2)		
F(144)–C(141)–C(140)	110,87(19)		
F(144)–C(141)–C(142)	106,5(2)		
C(140)–C(141)–C(142)	111,8(2)		
F(144)–C(141)–C(145)	104,70(19)		
C(140)–C(141)–C(145)	111,3(2)		
C(142)–C(141)–C(145)	111,3(2)		
C(141)–C(142)–C(143)	111,09(19)		
C(142)–C(143)–N(138)	111,47(18)		
O(146)–C(145)–C(141)	108,8(2)		
C(145)–O(146)–C(147)	116,1(2)		
O(146)–C(147)–C(148)	115,7(3)		
O(450)–S(450)–O(452)	112,19(12)		
O(450)–S(450)–O(451)	112,92(13)		
O(452)–S(450)–O(451)	110,44(10)		
O(450)–S(450)–C(453)	106,63(13)		
O(452)–S(450)–C(453)	108,60(10)		
O(451)–S(450)–C(453)	105,68(10)		
C(301)–C(300)–C(305)	120,0		
C(301)–C(300)–C(306)	120,3(2)		
C(305)–C(300)–C(306)	119,4(2)		
C(300)–C(301)–C(302)	120,0		
C(303)–C(302)–C(301)	120,0		
C(302)–C(303)–C(304)	120,0		
C(303)–C(304)–C(305)	120,0		
C(304)–C(305)–C(300)	120,0		
C(502)–C(501)–C(506)	120,0		

(continuación)

C(303)–C(304)–C(305)	120,0
C(304)–C(305)–C(300)	120,0
C(502)–C(501)–C(506)	120,0

Tabla 213–4. Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para el cristal de la sal mesilato del ejemplo 213. El exponente del factor de desplazamiento anisotrópico adopta la forma: $-2\pi^2 [h^2 a^* 2U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C(1)	52(1)	60(1)	80(2)	-3(1)	18(1)	0(1)
N(2)	72(1)	65(1)	74(1)	6(1)	14(1)	5(1)
N(3)	102(1)	56(1)	110(2)	14(1)	27(1)	10(1)
N(4)	102(1)	84(1)	111(2)	8(1)	39(1)	1(1)
N(5)	79(1)	75(1)	94(1)	-2(1)	29(1)	-1(1)
C(6)	148(2)	77(2)	155(3)	10(2)	53(2)	29(2)
N(7)	53(1)	67(1)	65(1)	3(1)	18(1)	13(1)
C(8)	62(1)	63(1)	73(2)	1(1)	20(1)	2(1)
C(9)	57(1)	68(1)	69(2)	2(1)	5(1)	3(1)
C(10)	46(1)	81(2)	91(2)	1(1)	10(1)	10(1)
C(11)	74(2)	80(2)	96(2)	30(2)	5(1)	3(1)
C(12)	66(2)	70(2)	105(2)	1(1)	16(1)	-15(1)
C(13)	47(1)	62(1)	81(2)	5(1)	8(1)	-7(1)
C(14)	54(1)	68(1)	74(2)	-3(1)	12(1)	-4(1)
C(15)	100(2)	104(2)	137(2)	14(2)	24(2)	-3(2)
F(15A)	93(2)	140(2)	243(4)	107(2)	15(2)	-71(2)
F(15B)	209(5)	253(5)	170(5)	68(4)	8(4)	-37(5)
F(15C)	203(4)	98(3)	283(6)	61(3)	6(4)	-44(3)
F(15X)	95(2)	98(2)	148(2)	61(2)	-4(2)	7(1)
F(15Y)	192(3)	88(2)	167(3)	-8(2)	18(2)	-59(2)
F(15Z)	144(2)	143(2)	152(2)	49(2)	44(2)	8(2)
C(19)	70(2)	115(2)	104(2)	4(2)	11(2)	-6(2)
F(19A)	58(1)	111(1)	140(2)	22(1)	9(1)	1(1)
F(19B)	121(1)	200(2)	105(2)	11 (2)	9(1)	37(2)
F(19C)	97(1)	86(1)	220(2)	13(1)	-16(2)	7(1)
F(19X)	80(5)	82(4)	113(5)	71(4)	21(4)	40(4)
F(19Y)	128(7)	271(12)	135(9)	24(9)	21(6)	92(7)
F(19Z)	177(7)	103(6)	185(9)	-49(6)	-145(6)	-9(6)
C(23)	65(2)	70(1)	61(2)	13(1)	3(1)	-3(1)
C(24)	47(1)	57(1)	66(1)	5(1)	11(1)	7(1)
C(25)	68(2)	79(2)	59(2)	-6(1)	7(1)	2(1)
C(26)	67(2)	79(2)	91(2)	3(2)	18(1)	-3(1)
C(27)	70(2)	70(2)	89(2)	-6(1)	-8(1)	2(1)
C(28)	68(1)	71(1)	68(2)	-9(1)	9(1)	-7(1)
C(29)	46(1)	59(1)	62(1)	4(1)	9(1)	6(1)
C(30)	101(2)	96(2)	99(2)	2(2)	5(2)	-7(2)
F(30A)	87(3)	239(5)	116(4)	-42(3)	-4(3)	-76(3)
F(30B)	59(3)	166(5)	284(7)	-1(5)	20(3)	-5(3)
F(30C)	114(3)	233(5)	201(5)	65(4)	43(3)	-77(3)
F(30X)	94(2)	193(2)	132(2)	-29(2)	40(1)	-47(2)
F(30Y)	100(2)	105(2)	181(3)	-19(2)	2(2)	-36(1)
F(30Z)	81(2)	163(2)	163(3)	31(2)	-22(2)	-23(2)
C(34)	51(1)	72(1)	46(1)	10(1)	7(1)	0(1)

ES 2 410 859 T3

(continuación)

	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
C(35)	63(1)	66(1)	85(2)	11(1)	8(1)	23(1)
C(36)	138(2)	90(2)	90(2)	22(2)	26(2)	60(2)
C(37)	86(2)	65(2)	79(2)	5(1)	3(1)	23(1)
N(38)	52(1)	50(1)	84(1)	0(1)	13(1)	-3(1)
C(39)	61(1)	65(1)	88(2)	9(1)	13(1)	14(1)
C(40)	79(2)	50(1)	83(2)	16(1)	21(1)	6(1)
C(41)	90(2)	59(1)	72(2)	-1(1)	18(1)	-3(1)
C(42)	50(1)	87(2)	72(2)	10(1)	14(1)	1(1)
C(43)	65(2)	95(2)	95(2)	14(2)	8(1)	-5(1)
F(44)	128(1)	70(1)	111(1)	-11(1)	12(1)	-24(1)
C(45)	85(2)	84(2)	120(2)	23(2)	27(2)	23(2)
O(46)	144(1)	95(1)	116(1)	40(1)	44(1)	30(1)
C(47)	130(3)	165(3)	160(3)	44(3)	28(2)	16(2)
C(48)	247(4)	129(3)	206(4)	69(3)	60(3)	29(3)
S(350)	64(1)	62(1)	80(1)	-1(1)	4(1)	5(1)
O(350)	128(1)	65(1)	85(1)	-11(1)	-8(1)	6(1)
O(351)	79(1)	117(1)	210(2)	24(2)	16(1)	22(1)
O(352)	124(1)	62(1)	69(1)	2(1)	9(1)	-20(1)
C(353)	82(2)	73(2)	67(2)	4(1)	11(1)	-6(1)
C(101)	51(1)	48(1)	94(2)	-1(1)	21(1)	-2(1)
N(102)	73(1)	58(1)	72(1)	-6(1)	25(1)	7(1)
N(103)	93(1)	48(1)	114(2)	-3(1)	30(1)	4(1)
N(104)	93(1)	75(1)	102(1)	-6(1)	44(1)	7(1)
N(105)	70(1)	61(1)	90(1)	-7(1)	23(1)	4(1)
C(106)	136(2)	73(2)	162(3)	-1(2)	38(2)	13(2)
N(107)	48(1)	58(1)	64(1)	6(1)	12(1)	-8(1)
C(108)	56(1)	71(1)	63(2)	-5(1)	8(1)	-2(1)
C(109)	44(1)	60(1)	77(2)	5(1)	10(1)	-11(1)
C(110)	51(1)	66(2)	88(2)	-1(1)	21(1)	4(1)
C(111)	62(1)	66(1)	71(2)	-5(1)	-3(1)	7(1)
C(112)	73(2)	73(2)	71(2)	-14(1)	5(1)	16(1)
C(113)	81(2)	79(2)	73(2)	-8(1)	5(1)	31(1)
C(114)	81(2)	85(2)	76(2)	9(2)	-4(1)	9(1)
C(115)	77(2)	111(2)	107(2)	4(2)	-3(2)	9(2)
F(11 A)	150(2)	114(2)	66(2)	-10(1)	-10(1)	14(2)
F(11B)	92(2)	259(3)	138(2)	32(2)	-11(2)	29(2)
F(11C)	189(2)	82(2)	144(2)	22(2)	-31(2)	15(2)
F(11 X)	117(3)	96(3)	104(4)	-19(3)	-34(3)	61(3)
F(11Y)	158(4)	284(6)	142(4)	107(4)	54(3)	-23(5)
F(11Z)	162(5)	133(4)	149(5)	11(4)	-103(4)	25(4)
C(119)	114(2)	133(2)	94(2)	1(2)	0(2)	9(2)
F(1XA)	234(5)	209(4)	126(3)	-100(3)	3(3)	94(4)
F(1XB)	153(3)	232(4)	196(5)	-74(4)	14(3)	103(3)
F(1XC)	214(5)	99(3)	199(5)	-3(3)	-3(4)	77(3)
F(1XX)	138(2)	103(2)	121(2)	-1(2)	-17(2)	62(1)
F(1XY)	183(3)	141(2)	170(3)	-56(2)	-14(2)	41(2)
F(1XZ)	126(2)	162(2)	159(2)	-2(2)	41(2)	64(2)
C(123)	63(1)	62(1)	86(2)	-6(1)	9(1)	6(1)
C(124)	52(1)	44(1)	91(2)	-9(1)	-3(1)	-3(1)
C(125)	66(2)	71(2)	94(2)	-10(1)	11(1)	-9(1)

ES 2 410 859 T3

(continuación)

	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
C(126)	74(2)	89(2)	71(2)	-14(1)	11(1)	-9(2)
C(127)	76(2)	82(2)	105(2)	-17(2)	-7(2)	-17(1)
C(128)	56(1)	73(2)	97(2)	-4(2)	4(1)	-8(1)
C(129)	46(1)	48(1)	65(2)	8(1)	-2(1)	-8(1)
C(130)	104(2)	111(2)	104(2)	-12(2)	17(2)	-11(2)
F(13A)	122(2)	165(2)	96(2)	-31(2)	32(1)	-30(2)
F(13B)	198(3)	116(2)	127(2)	-41(2)	18(2)	-44(2)
F(13C)	129(2)	223(3)	112(2)	-8(2)	-11(2)	6(2)
F(13X)	140(4)	250(5)	178(5)	-82(4)	-58(4)	-62(4)
F(13Y)	257(5)	165(4)	72(3)	-22(3)	10(3)	-3(4)
F(13Z)	217(4)	190(4)	92(3)	-64(3)	36(3)	50(3)
C(134)	50(1)	52(1)	63(1)	3(1)	15(1)	6(1)
C(135)	67(1)	70(1)	74(2)	5(1)	24(1)	1(1)
C(136)	82(2)	89(2)	140(2)	27(2)	19(2)	9(2)
C(137)	73(2)	59(2)	124(2)	17(2)	18(1)	8(1)
N(138)	49(1)	62(1)	63(1)	10(1)	3(1)	1(1)
C(139)	74(2)	69(2)	98(2)	-12(1)	13(1)	16(1)
C(140)	74(2)	90(2)	86(2)	-12(2)	15(1)	4(2)
C(141)	54(2)	75(2)	140(2)	-21(2)	23(1)	-17(1)
C(142)	65(2)	75(2)	97(2)	9(2)	6(1)	1(1)
C(143)	62(1)	58(1)	97(2)	9(1)	18(1)	3(1)
F(144)	104(1)	79(1)	180(2)	-25(1)	22(1)	-24(1)
C(145)	86(2)	120(2)	161(2)	-2(2)	52(2)	18(2)
O(146)	110(1)	127(2)	214(2)	18(2)	38(1)	51(1)
C(147)	123(3)	257(5)	239(5)	-5(4)	47(3)	-5(3)
C(148)	217(5)	294(6)	630(14)	111(9)	12(7)	56(6)
S(450)	58(1)	66(1)	87(1)	6(1)	9(1)	-1(1)
O(450)	203(2)	124(2)	105(2)	25(1)	12(1)	6(2)
O(451)	59(1)	80(1)	168(2)	13(1)	-2(1)	-4(1)
O(452)	74(1)	63(1)	120(1)	-14(1)	18(1)	10(1)
C(453)	63(2)	68(2)	100(2)	-3(1)	19(1)	-3(1)
C(300)	162(3)	132(3)	176(4)	-18(3)	23(3)	-20(2)
C(301)	147(3)	181(3)	135(3)	-27(3)	27(2)	-45(3)
C(302)	170(3)	197(4)	197(4)	-66(3)	50(3)	-42(3)
C(303)	154(3)	210(4)	197(4)	11(4)	17(3)	-13(3)
C(304)	139(3)	205(4)	245(5)	-38(4)	-6(3)	3(3)
C(305)	169(3)	191(4)	183(4)	-48(3)	44(3)	-45(3)
C(306)	246(4)	176(4)	348(6)	-21(4)	107(4)	-62(4)
C(501)	209(5)	419(8)	201(5)	-69(6)	8(4)	-2(6)
C(502)	272(4)	245(5)	175(4)	-46(4)	76(3)	-83(4)
C(503)	422(8)	449(8)	218(5)	-185(4)	55(5)	53(7)
C(504)	385(6)	359(6)	245(6)	-70(5)	90(5)	-203(5)
C(505)	187(4)	332(7)	342(7)	24(6)	67(4)	-54(5)
C(506)	342(7)	224(5)	164(5)	-13(4)	-15(5)	-49(5)
C(507)	950(30)	1000(40)	355(18)	-90(20)	-140(18)	190(30)

Tabla 213–5. Coordenadas de hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para el cristal de la sal mesilato del ejemplo 213.

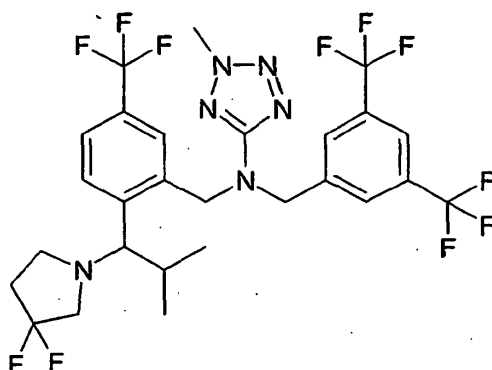
	x	y	z	U(eq)
H(6A)	-94	2463	11571	80
H(6B)	-122	2512	13008	80
H(6C)	-1274	2349	12223	80
H(8A)	273	1468	15450	80
H(8B)	736	1080	15666	80
H(10A)	-687	694	16329	80
H(12A)	-4378	804	15454	80
H(14A)	-1981	1480	14131	80
H(23A)	1637	802	14253	80
H(23B)	2199	1064	13333	80
H(25A)	-736	662	13159	80
H(27A)	-574	174	9883	80
H(28A)	1431	363	9767	80
H(34A)	3062	950	11916	80
H(35A)	4712	566	11719	80
H(36A)	3904	218	10090	80
H(36B)	3076	23	10998	80
H(36C)	4532	-5	11195	80
H(37A)	4346	181	13377	80
H(37B)	2921	269	13192	80
H(37C)	3881	562	13640	80
H(38A)	2605(16)	707(5)	9368(17)	80
H(39A)	1346	1098	9721	80
H(39B)	2296	1375	10319	80
H(40A)	2131	1161	7823	80
H(40B)	1748	1533	8294	80
H(42A)	5405	1302	8693	80
H(42B)	4523	1008	8088	80
H(43A)	5031	858	10188	80
H(43B)	4572	1226	10623	80
H(45A)	4616	1730	7098	80
H(45B)	3774	1430	6469	80
H(47A)	2942	1846	4948	80
H(47B)	3843	2126	5605	80
H(48A)	2232	2412	4473	80
H(48B)	2136	2489	5887	80
H(48C)	1250	2211	5195	80
H(35B)	2774	47	5353	80
H(35C)	2695	-135	6648	80
H(35D)	3953	33	6313	80
H(10B)	-1545	-2762	z	80
H(10C)	-106	-2747	11858	80
H(10D)	-1012	-2854	10704	80
H(10E)	-3773	-1784	11379	80
H(10F)	-4034	-1401.	10868	80
H(11A)	-2364	-1770	13583	80
H(11B)	-3791	-1127	16074	80
H(11C)	-4741	-1004	12423	80

ES 2 410 859 T3

(continuación)

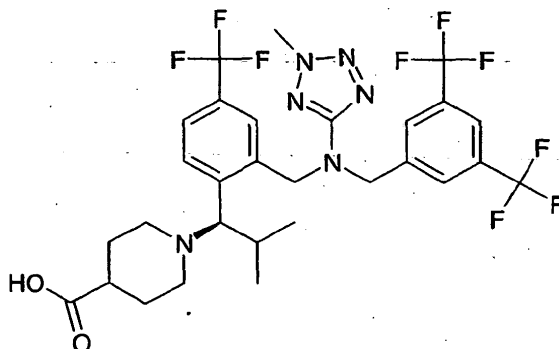
	x	y	z	U(eq)
H(12B)	-2581	-1067	10122	80
H(12C)	-1718	-1322	9442	80
H(12D)	-1463	-960	12454	80
H(12E)	1855	-507	12337	80
H(12F)	1949	-692	10318	80
H(13A)	-238	-1247	8673	80
H(13B)	-9	-863	7040	80
H(13C)	478	-279	7299	80
H(13D)	1613	-516	7767	80
H(13E)	799	-339	8727	80
H(13F)	-1613	-469	7398	80
H(13G)	-1479	-575	8805	80
H(13H)	-1916	-855	7793	80
H(13K)	2203(16)	-974(5)	8366(18)	80
H(13I)	1475	-1163	6706	80
H(13J)	1051	-1533	7165	80
H(14B)	2975	-1593	6273	80
H(14C)	3595	-1317	7223	80
H(14D)	3863	-1485	9506	80
H(14E)	3384	-1858	9874	80
H(14F)	1957	-1415	10348	80
H(14G)	1320	-1686	9393	80
H(14H)	4534	-2072	7006	80
H(14I)	5208	-1773	7818	80
H(14J)	6305	-2465	9556	80
H(14K)	6637	-2226	8454	80
H(14L)	6788	-2804	7859	80
H(14M)	5664	-2636	7048	80
H(14N)	5420	-2879	8172	80
H(45C)	5048	-178	8998	80
H(45D)	5396	-342	7742	80
H(45E)	6345	-361	8927	80
H(30A)	-2135	1872	7606	80
H(30B)	-1330	1308	7877	80
H(30C)	-1289	1037	9806	80
H(30D)	-2053	1330	11463	80
H(30E)	-2857	1895	11191	80
H(30F)	-3148	2361	8339	80
H(30G)	-2812	2454	9742	80
H(30H)	-4067	2261	9331	80
H(50A)	240	-1773	13497	80
H(50B)	658	-2320	14397	80
H(50C)	4298	-2192	13971	80
H(50D)	3880	-1645	13071	80
H(50E)	1851	-1435	12834	80
H(50F)	2313	-2776	15166	80
H(50G)	3569	-2586	15599	80
H(50H)	3420	-2782	14317	80

Ejemplo 214: (N-[3,5-bis(trifluorometil)encil]-N-{2-[1-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-metil-propil]-5-(trifluorometil)encil}-2-metil-2H-tetrazol-5-amina)



5 Este compuesto se preparó a partir de 3-hidroxipirrolidina y el aldehído correspondiente usando el procedimiento que se describe anteriormente para el ejemplo 212. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,80 (m, 3H), 4,20 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,20 (m, 2H), 0,8 (d a, 6H). EM (ES^+) Calc 644,53, Hallado 645,5 (M+1)

Ejemplo 215: ácido (1R)-{1-[2-({3,5-bis(trifluorometil)encil}-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil]-4-(trifluorometil)fenil}-2-metil-propil}piperidin-4-carboxílico



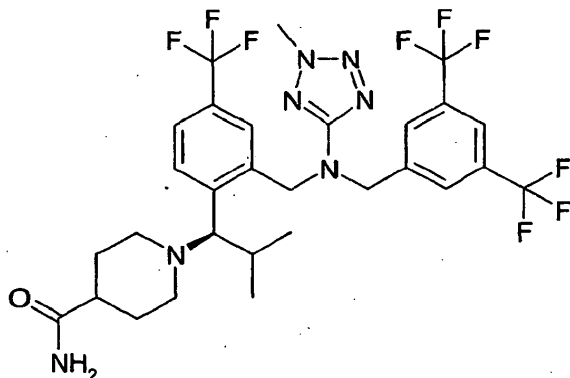
10 A una solución de 2-{{(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il-amino)-metil}-4-trifluorometil-benzaldehído (13,87 g, 27,1 mmol.) en etanol (200 ml) se añadió 4-hidroximetilpiperidina (3,75 g, 32,5 mmol.). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se añadió benzotrizol (3,88 g, 32,5 mmol.) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente dos veces
15 en tolueno. El residuo se recogió a continuación en 100 ml de tolueno anhidro, se colocó bajo gas nitrógeno y se enfrió en un baño de hielo. A esta solución se añadió 54,2 ml de una solución 2 M de cloruro de isopropilmagnesio/éter. La reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C y, a continuación, se calentó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la reacción se inactivó cuidadosamente con cloruro de amonio saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó tres veces con bicarbonato de sodio saturado, a continuación 5 veces con carbonato de disodio saturado y la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto (14,44 g). Este material se purificó por cromatografía quiral para proporcionar los dos enantiómeros correspondientes.

25 Se disolvieron 1,02 ml de cloruro de oxalilo en 60 ml de DCM anhidro bajo gas nitrógeno. La solución se enfrió en un baño de hielo seco/acetona y se trató con 1,66 ml de DMSO. La reacción se agitó durante 10 minutos a -78 °C y 5,07 g (7,7 mmol.) de ((R)-1-[1-[2-({3,5-bis(trifluorometil)encil}-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil]-4-(trifluorometil)fenil]-2-metil-propil}piperidin-4-il)metanol en 120 ml de diclorometano se añadió gota a gota durante un periodo de 15 minutos. Después de agitar durante 10 minutos a -78 °C, la reacción se trató con 8,12 ml de diisopropietil-amina. La reacción se agitó durante 1 hora a -78 °C, a continuación se calentó a temperatura ambiente. Después de 1 hora a temperatura ambiente, la CCF mostró una reacción completa. La reacción se lavó con agua y se combinó con dos re-extracciones de diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El aldehído resultante se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 El aldehído en bruto se disolvió en 10 ml de dimetilformamida anhidra bajo gas nitrógeno. A esta solución se añadieron 5,41 g de oxona. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se vertió en 100 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 4,1 g del producto (75 %) RMN de

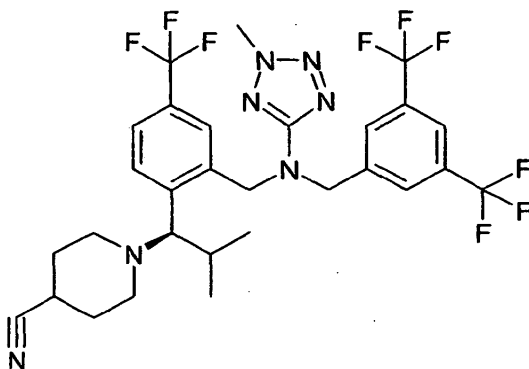
^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,0 (d, 1H), 4,80 (m, 2H), 4,50 (m, 3H), 4,20 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,70 (m a, 2H), 2,50 (m a, 4H), 2,20 (m a, 4H), 0,8 (d, 6H), EM (ES^+) Calc 666,59, Hallado 667,5 (M+1)

5 **Ejemplo 216:** (R)-1-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)encil]-2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]metil}-4-(trifluorometil)fenil]-2-metil-propil}piperidin-4-carboxamida

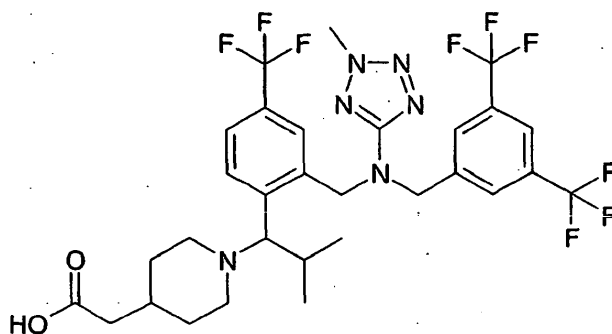


10 A una solución de ácido (R)-1-{1-[1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)encil]-2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]metil}-4-(trifluorometil)fenil]-2-metil-propil}piperidin-4-carboxílico (0,510 g, 0,76 mmol) en THF (5 ml) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,21 g, 0,99 mmol) y carbonato de amonio (0,078 g, 0,99 mmol) a 0 °C. A esta solución se añadió piridina (0,037 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con una solución saturada de hidrógenosulfato de sodio y salmuera. El extracto orgánico se secó y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto (0,314 g, 65 %) RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,50 (m, 1H), (7,20, m, 1H), 7,25 (d, 1H), 5,20 (m, 2H), 4,90 (d, 1H), 4,70 (dd, 2H), 4,50 (dd, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,60 (d, 1H), 3,0 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,70 (m, 4H), 0,8 (d, 3H), 0,6 (d, 3H). EM (ES^+) Calc 665,60, Hallado 666,7 (M+1)

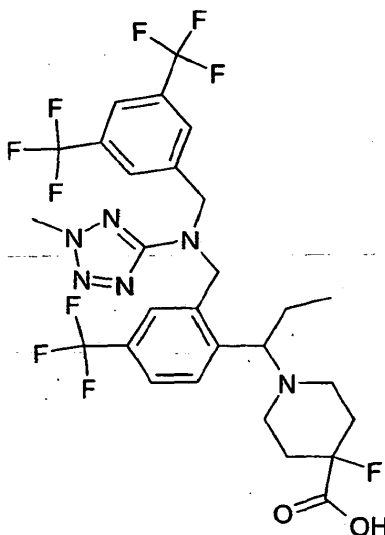
15 **Ejemplo 217:** (R)-1-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)encil]-2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]metil}-4-(trifluorometil)fenil]-2-metil-propil}piperidin-4-carbonitrilo



20 A una solución de (R)-1-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)encil]-2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]metil}-4-(trifluorometil)fenil]-2-metil-propil}piperidin-4-carboxamida en THF (92 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,125 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio. El extracto orgánico se secó, se concentró al vacío y se purificó con cromatografía ultrarrápida para proporcionar el nitrilo requerido (0,19 g, 85 %) RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,50 (m, 1H), (7,20, m, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,70 (dd, 2H), 4,50 (d, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,55 (d, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,10 (m, 3H), 1,20 (m, 1H), 0,80 (d, 3H), 0,5 (d, 3H). EM (ES^+) Calc 647,59, Hallado 648,6 (M+1)

Ejemplo 218: ácido 1-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino}metil)-4-(trifluorometil)fenil]-2-metil-propil}piperidin-4-il)acético

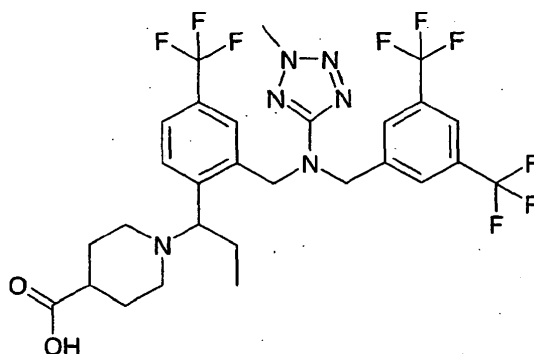
5 Este compuesto se preparó usando un procedimiento que se describe anteriormente para el ácido 1-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino}metil)-4-(trifluorometil)fenil]-2-metil-propil}piperidin-4-carboxílico, usando 2-(piperidin-4-il)etanol. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,90 (dd, 2H), 4,70 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 4,10 (m, 1H), 3,5 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,3 (m, 2H), 1,20 (d, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 0,8 (d, 3H), 0,60 (d, 3H). EM (ES^+) Calc 680,61, Hallado 681,6 (M+1)

10 Ejemplo 219: ácido 1-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino}metil)-4-(trifluorometil)fenil]propil}-4-fluoropiperidin-4-carboxílico

15 A una solución de 1-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino}metil)-4-(trifluorometil)fenil]propil}-4-fluoropiperidin-4-carboxilato de metilo (ejemplo 204) (0,23 g, 0,33 mmol) en metanol se añadió hidróxido de sodio 1 N (1,8 ml.) y la solución se sometió a microondas durante 30 minutos a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el pH se ajustó a 3 y se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico se secó, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título (0,9 g, 40 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,90 (t, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (m, 3H), 4,70 (dd, 4H), 4,6 (m, 2H), 4,40 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,80 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 0,5 (t, 3H). EM (ES^+) Calc 670,55, Hallado 671,4

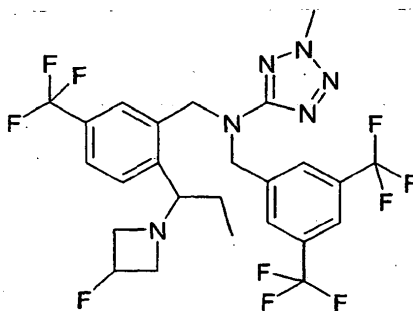
20

Ejemplos 220: 2-(1-(1-(2-((3,5-bis(trifluorometil)bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)fenil)propil)piperidin-4-il)acetamida



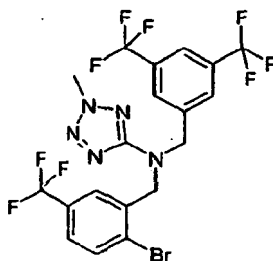
5 Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al de ácido 1-{1-[2-({[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino}metil)-4-(trifluorometil)fenil]-2-metil-propil}piperidin-4-carboxílico (ejemplo 215) RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,90 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,80 (c, 2H), 4,65 (c, 2H), 4,20 (s, 3H), 4,10 (a, 1H), 3,60 (a, 1H), 2,90 (a, 1H), 2,50 (a, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,80 (m, 6H), 1,50 (t, 3H) EM (ES^+) Calc 652,56, Hallado 653,5 (M+1)

10 **Ejemplo 221:** (N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-N-{2-[1-(3-fluoroazetidín-1-il)propil]-5-(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina)



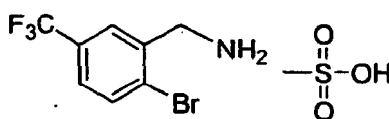
15 Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al de (N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-N-{2-[1-(3-fluoroazetidín-1-il)-2-metil-propil]-5-(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina) (ejemplo 208) RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 5,10 (quintuplete, 1H), 4,90 (d, 2H), 4,70 (dd, 4H), 4,20 (s, 3H), 3,60 (quintuplete, 1H) 3,55 (m, 1H), 3,30 (quintuplete, 1H), 3,05 (d de quintetos, 1H) 2,80 (d de quintetos 1H), 1,65 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 0,6 (t, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 169,14, 104,14, 135,84, 132,32, 132,00, 129,64, 128,26, 124,83, 124,65, 121,90, 82,8, 80,8, 60,79, 60,59, 60,53, 60,32, 51,63, 49,73, 39,72, 26,84, 9,50. EM (ES^+) Calc 598,48, Hallado 599,4 (M+1)

Preparación 11: (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina



20

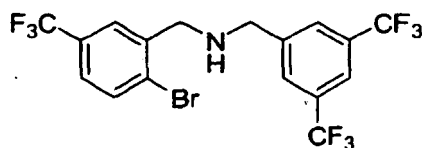
Etapas A: Preparación de sal del ácido 2:2-bromo-5-trifluorometil-bencil-amina-metanosulfónico



Se cargó borohidruro de sodio (NaBH_4) (225 g, 5,96 mol) en un matraz de 22 l seguido de THF (6,8 l, anhidro). La mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua. Se añadió ácido trifluoroacético (TFA) (518 ml) a THF (1,4 l) y esta

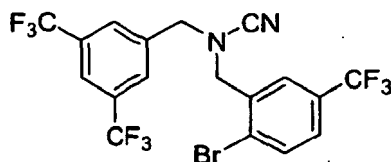
solución se enfrió también en un baño de hielo-agua. La solución de TFA se añadió a la suspensión de NaBH_4 a lo largo de 2,5 horas. El baño de hielo-agua se retiró y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se disolvió 2-bromo-5-trifluorometil-benzonitrilo (678 g, 2,71 mol) en THF (1,2 l). La mezcla de TFA/ NaBH_4 se enfrió de nuevo en un baño de hielo-agua y la solución de nitrilo se añadió a lo largo de 1,5 horas. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente mientras que se agitaba durante 16 horas. El análisis de CL de una alícuota reveló una reacción completa. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió metanol (2 l) durante 1 hora. Los volátiles se retiraron al vacío y se añadió etilacetato (4 l). Esta mezcla se lavó con agua (3 l) que contenía tartrato de sodio-potasio (1 kg). La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (2 l) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 l), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en THF (3 l) y se enfrió en un baño de hielo-agua. Se añadió ácido metanosulfónico (195 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas. El sólido resultante se filtró y se secó al vacío (676 g, 71 % de rendimiento). RMN de ^1H (CD_3OD) \square 7,92 (d, 8,3 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,65 (d, 8,3 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 2,66 (s, 3H). Espec. de masas (ESI): $M+1 = 255,9$

Etapa B: Preparación de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-amina



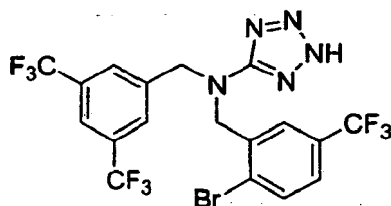
Al producto a partir de la etapa A (640 g) en metil-terc-butil éter (4,3 l) se añadió hidróxido de sodio 1 N (3,4 l). La mezcla se agitó hasta que se formaron 2 capas transparentes. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar la amina libre (460 g). La amina libre (460 g, 1,81 mol) se recogió en 1,1-dicloroetano (4,3 l) y se añadió 3,5-bis(trifluorometil)benzaldehído (438 g, 1,81 mol). La mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua y se añadió $\text{NaBH}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_3$ (767 g, 3,62 mol). La mezcla se agitó durante 16 horas, momento en el que el análisis de CL reveló una reacción completa. Se añadió carbonato de potasio saturado ac. hasta que se alcanzó pH 8. Se añadió agua (1 l) y se filtraron las sales no disueltas. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con 1,1-dicloroetano (2 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron (880 g de producto, >95 % de rendimiento). RMN de ^1H de sal de HCl (CD_3OD) \square 8,23 (s, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,93 (d, 8,3 Hz, 1H), 7,67 (d, 8,3 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), Espec. de masas (ESI): $M+1 = 480,1$

Etapa C: Preparación de (2-bromo-5-(trifluorometil)benzil)-(3,5-bis(trifluorometil)benzil)cianamida



Al producto de la etapa B (873 g, 1,82 mol) en etanol (4,6 l) se añadió acetato de sodio (452 g, 5,46 mol). La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos y, a continuación, se añadió bromuro de cianógeno (386 g, 3,64 mol). Esta mezcla se agitó durante 2 horas, momento en el que la reacción se completó tal como se puso de manifiesto por análisis de CL. Se añadió agua (4 l) y los productos volátiles se retiraron al vacío. Se añadió tolueno (4 l) y la mezcla se agitó hasta que se formaron 2 capas transparentes. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con tolueno (2 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 l), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron (910 g de rendimiento). RMN de ^1H (CDCl_3) \square 7,83 (s, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,54 (d, 1,7 Hz, 1H), 7,46 (dd, 2,1 Hz, 8,3 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,34 (s, 2H). Espec. de masas (ESI): $M+1 = 505,0$

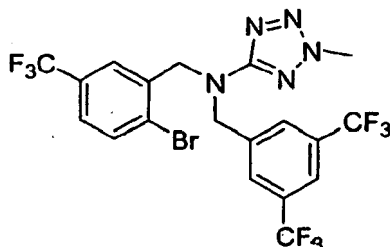
Etapa D: Preparación de N-(2-bromo-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-bis(trifluorometil)benzil)-2H-tetrazol-5-amina



Al producto de la etapa C (909 g, 1,80 mol) en metil-terc-butil éter (9 l) se añadió trietil-amina (2,5 l, 18 mol) seguido de trimetilsililazida (415 g, 3,60 mol). La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 8 horas. Se comprobó una alícuota por HPLC y el material de partida aún se encontraba presente. La mezcla se enfrió y se añadió trimetilsililazida (50 g). La mezcla se calentó de nuevo a 50 °C y se agitó 3 horas. Después de un periodo de refrigeración, se añadió hidróxido de sodio 1 N (9 l). Las capas se separaron (se añadieron 150 ml de etanol para

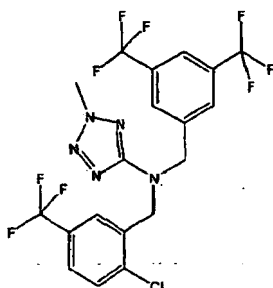
facilitar la separación). Los extractos orgánicos se lavaron con una solución de ácido cítrico al 10 % acuosa (8 l, a continuación 2 l) hasta que los lavados fueron ácidos. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El sólido resultante se volvió blanco después de un periodo de reposo (976 g, 99 % de rendimiento). RMN de ^1H (CD_3OD 07,47 (m, 3H), 7,64 (d, 8,3 Hz, 1H), 7,44 (d, 2,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, 2,1 Hz, 8,3 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,86 (s, 2H). Espec. de masas (ESI): $M+1 = 548,0$

Etapa E: Preparación de N-(2-bromo-5-(trifluorometil)bencil)-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina



Al producto de la etapa D (500 g, 0,912 mol) en 2-metil THF (9 l) se añadió carbonato de sodio (386 g, 3,65 mol), dimetilformamida (4 l), y sulfato de dimetilo (156 ml, 1,7 equiv.). La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 16 horas, momento en el que el análisis de CL reveló que se había completado. Después de un periodo de refrigeración, se añadió agua (9 l) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con hidróxido de amonio concentrado (6,5 l). Se añadió salmuera para facilitar la separación de capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se calentó en hexanos y se filtró mientras aún estaba caliente para obtener un sólido de color blanco (229 g). Las aguas madre se combinaron con las aguas madre de otro lote (460 g tetrazol) y se purificaron en un sistema Biotage® 150M (Uppsala, Suecia) (eluyendo con un 5-10 % de acetato de etilo en hexanos). El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco (729 g, 74 % de rendimiento). RMN de ^1H (CDCl_3) 7,71 (s, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,41 (d, 1,7 Hz, 1H), 7,34 (dd, 2,1 Hz, 8,3 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,18 (s, 3H). Espec. de masas (ESI): $M+1 = 562,0$

Preparación 12: (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-cloro-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina



Etapa A: N-(3,5-bis(trifluorometil)bencilideno)-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)metanamina

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, equipado con un purgador de Dean-Stark se cargó 50 ml de tolueno, 5,0 g de 2-cloro-5-trifluorometil-bencil-amina y 5,8 g de 3,5-bis(trifluorometil)benzaldehído y 50 mg de para-toluenosulfonamida. La reacción se calentó hasta que ya no se retiró por destilación más agua durante aproximadamente 3 horas, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a vacío. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. 10,0 g.

Etapa B: N-(2-cloro-5-(trifluorometil)bencil)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)metanamina

A una solución del compuesto a partir de la etapa A en etanol se añadió 4 g de borohidruro de sodio y la reacción se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con 50 ml de metanol se diluyó con 100 ml de agua y 100 ml de metil-terc-butil éter. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar un aceite. Se recogieron 10 g de la amina deseada, que se usaron en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) 7,84 (s, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,47 (s, 4H), RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) 142,6, 183,3, 130,4, 128,4, 127,1, 127,0, 125,6, 121,4, 52,4.

Etapa C: (2-cloro-5-(trifluorometil)bencil)-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)cianamida

A la mezcla del compuesto de la Etapa B (10 g), se añadieron 5,6 g de acetato de sodio, 100 ml de etanol durante 15 minutos, 15,5 ml de bromuro de cianógeno 3 M en diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura

ambiente hasta la compleción de la reacción. Cuando se determinó que la reacción se había completado, esta se diluyó con 200 ml de tolueno y 200 ml de hidróxido de sodio. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar un aceite. 7,8 g (74 % de rendimiento). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) 7,84 (s, 2H), 7,56 (s, 3H), 7,66 (m, 4 H), 7,48 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,36 (s, 2H)

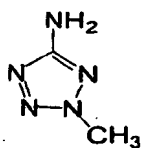
Etapa D: N-(2-cloro-5-(trifluorometil)bencil)-N-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-1H-tetrazol-5-amina

Una solución de 5 g del compuesto de la Etapa C, 50 ml de 2-metil THF 5 ml, trietanolamina y 2,5 ml de trimetilsililazida se calentó a 50 °C hasta la compleción de la reacción. Cuando se determinó que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se enfrió y se añadieron 50 ml de hidróxido de sodio 1 N. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con 50 ml de ácido cítrico al 10 %. La capa orgánica se concentró y se trituró con hexano para producir 4,6 del compuesto deseado. 85 % de rendimiento. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) 7,84 (s, 2H), 7,74 (m, 3H), 4,90 (s, 4H) C, H, N, Calculado, (hallado) 42,92 (42,98), 2,20 (1,97), 13,90 (13,54)

Etapa E: N-(2-cloro-5-(trifluorometil)bencil)-N-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina

A una suspensión del compuesto a partir de la etapa D 2,5 g, 2,0 g de carbonato de sodio, 50 ml de 2-metil THF y 2,5 ml de DMF se añadió 1,0 g de sulfato de dimetilo. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C hasta que se determinó que la reacción se había completado. Cuando se determinó que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 12,4 ml de hidróxido de amonio al 5 %. La mezcla se dejó en agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente. La capa orgánica se retiró, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar un aceite para recuperar 2,2 g del tetrazol metilado deseado. 88 % de rendimiento. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) 7,70 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,24 (2, 2H), 4,21, (s, 2H), 4,20 (s, 2H). C, H, N Calculado (hallado) 44,07 (44,10) 2,53 (2,13), 13,53 (13,41)

Preparación 13: 5-amino-2-metil-2H-tetrazol



Etapa A: Dibencilcianamida

En un matraz de fondo redondo de 2 l seco, equipado con un agitador situado en la parte superior, cargado: acetato de sodio (120 g), 1-dibencil-amina (100 g) y 600 ml de etanol. A esta suspensión a temperatura ambiente, se añadió una solución 3 M de bromuro de cianógeno en cloruro de metileno durante 30 minutos (340 ml). La suspensión se dejó en agitación a temperatura ambiente hasta que la compleción de la reacción se observó por HPLC. La mezcla de reacción se diluyó con 1 l de tolueno y se añadió hidróxido de sodio 1 N durante 15 minutos. La mezcla se agitó durante 1 hora y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un aceite que solidificó después de un periodo de reposo. La recrystalización en una mezcla 1:1 de 2 l de IPE/Heptanos proporcionó 101 g (89 %) de producto. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) 7,42-7,15 (m, 10H), 1,31 (s, 4H). RMN de ^{13}C (400 MHz, CD_3OD) δ 135,1, 128,8, 128,7, 128,5, 118,0, 54,6. C, H, N Calculado (hallado) 81,05 (80,71), 6,35 (6,52), 12,60 (12,65)

Etapa B: N,N-dibencil-1H-tetrazol-5-amina

El producto a partir de la etapa A (50 g) se disolvió en 500 ml de tolueno y 150 ml de trietil-amina y trimetilsililazida (60 ml) se añadieron gota a gota durante 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se mantuvo a esta temperatura hasta que la reacción se completó tal como se observó por HPLC. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 500 ml de hidróxido de sodio 1 M y 500 ml de cloruro de metileno. Esta solución bifásica se agitó durante 1 hora y las capas se separaron. La capa orgánica inferior se concentró y volvió a disolverse en acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se trató a continuación con 200 ml de ácido cítrico al 10 % y se agitó durante 30-60 minutos. Las capas se separaron y la capa de producto se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un aceite. El aceite se cristalizó en IPE para dar 46 g, (77 %) de producto. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) 7,38-7,24 (m, 10H), 4,60 (s, 4H). RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) δ 159,2, 136,3, 129,1, 128,4, 55,0. C, H, N Calculado (hallado) 67,90 (67,73), 5,70 (5,53), 26,40 (26,01)

Etapa C: N,N-dibencil-2-metil-2H-tetrazol-5-amina

El producto de la Etapa B (25 g) se disolvió en 250 ml de 2-metil THF y 25 ml de DMF. A esto se añadió carbonato de sodio (40 g) y sulfato de dimetilo (18 ml) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 45 °C y se mantuvo a esta temperatura hasta que la reacción se completó tal como se observó por HPLC. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 250 ml de cloruro de amonio al 5 % y esta solución bifásica se dejó en agitación durante por lo menos 30 minutos. Las capas se separaron a continuación, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar un aceite. (26 g) El análisis de HPLC del aceite mostró una mezcla 9:1 de

regioisómeros de 2-metilo con respecto a los de 1-metilo. Los dos isómeros se separaron por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 9:1 Hexano/EtOAc, para proporcionar 21,2 g (77 %) del derivado de 2-metilo deseado, N,N-dibencil-2-metil-2H-tetrazol-5-amina. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) 7,34–7,22 (m, 10H), 4,61 (s, 4H). RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) δ 159,2, 136,3, 129,1, 128,4, 55,0 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) 7,34–7,22 (m, 10H), 4,63 (s, 4H), 4,15 (s, 3H) RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) δ 170, 137,6, 128,7, 128,2, 127,6, 51,3, 39,6 y 1,6 g (10 %) del derivado de 1-metilo N,N-dibencil-1-metil-1H-tetrazol-5-amina. La recristalización por evaporación lenta a partir de éter dietílico proporcionó unos cristales de buena calidad, según se determinó mediante análisis de rayos X. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) 7,34–7,22 (m, 10H), 4,47 (m, 4H), 3,74 (s 3H) RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) δ 159,2, 136,3, 129,1, 128,4, 55,0

10 Etapa D: 2-metil-2H-tetrazol-5-amina

A un reactor de acero inoxidable limpio se añadieron hidróxido de paladio (1 g), 10 g de N,N-dibencil-2-metil-2H-tetrazol-5-amina de la Etapa C (10 g) y etanol (100 ml). La reacción se cargó con hidrógeno y se calentó a 50 °C y la presión se mantuvo a 344,74 kPa (50 psi) de hidrógeno durante 16 horas. Cuando la captación de hidrógeno hubo cesado, la reacción se purgó con nitrógeno y el catalizador se retiró por filtración. La capa se lavó con 25 ml de etanol y se combinó con el filtrado y se concentró, obteniendo un sólido de color blanco apagado para dar 2,7 g (73 %) de producto. Una muestra analítica se preparó por recristalización en anol. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 5,94 (s 2H), 4,03 (s 3H) RMN de ^{13}C (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 167,8, 40,52, C, H, N Calculado (hallado) 68,79 (68,54), 6,13 (6,41), 25,07 (24,83)

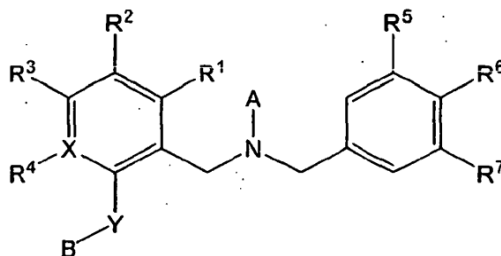
Como alternativa, empleando una mezcla de regioisómeros: a un reactor de acero inoxidable limpio se añadieron hidróxido de paladio (1,4 g), 14 g de una mezcla 9:1 de N,N-dibencil-2-metil-2H-tetrazol-5-amina y N,N-dibencil-1-metil-1H-tetrazol-5-amina de la Etapa C, y etanol (140 ml). La reacción se cargó con hidrógeno y se calentó a 50 °C y la presión se mantuvo a 344,74 kPa (50 psi) de hidrógeno durante 16 horas. Cuando cesó la captación de hidrógeno, la reacción se purgó con nitrógeno y el catalizador se retiró por filtración. La capa se lavó con 50 ml de etanol y se combinó con el filtrado y se concentró, obteniendo un sólido de color blanco apagado para dar 5,1 g (mezcla cuantitativa de 1-metil-2H-tetrazol-5-amina y 2-metil-2H-tetrazol-5-amina). La mezcla de reacción bruta se recogió en cloruro de metileno y el isómero no deseado se retiró por filtración. La capa de cloruro de metileno se desplazó con isopropanol para dar 3,8 g del producto deseado.

Se pretende que la memoria descriptiva y ejemplos se consideren solo como ejemplares, indicándose el verdadero alcance de la invención mediante las siguientes reivindicaciones.

30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto; en la que

- 5 A es $-\text{COO}-$ alquilo (C_1-C_4), ciano, $-\text{CHO}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CO}-$ alquilo (C_1-C_4) o Q, en el que Q es un anillo totalmente saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de cinco o seis miembros en el que cada átomo del anillo, con la excepción del átomo conectado con N de la Fórmula I, puede estar sustituido por un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en el que cada átomo del anillo puede estar opcionalmente sustituido por ciano, una cadena
- 10 ramificada o lineal totalmente saturada, parcialmente insaturada o totalmente insaturada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un anillo totalmente saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, en el que cada átomo de carbono de dicha cadena o anillo está sustituido opcionalmente por un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y dicho átomo de carbono de dicha cadena o anillo está opcionalmente mono-, di- o trisustituido con amino, halo, ciano, hidroxilo, oxo, carboxilo, alcoxycarbonilo (C_1-C_6), (alquilo (C_1-C_6)) opcionalmente sustituido con de uno a nueve grupos halo o uno o dos grupos hidroxilo), (alcoxilo (C_1-C_6)) opcionalmente sustituido con de uno a nueve grupos halo o uno o dos grupos hidroxilo), o (alquiltio (C_1-C_6)) opcionalmente sustituido con de uno a nueve grupos halo o uno o dos grupos hidroxilo), y dicho átomo de nitrógeno de dicha cadena o anillo está opcionalmente mono- o disustituido con ciano, oxo, alcoxycarbonilo (C_1-C_6) o (alquilo (C_1-C_6)) opcionalmente sustituido con de uno a nueve grupos halo o uno o dos grupos hidroxilo), dicho
- 15 átomo de azufre de dicha cadena o anillo está sustituido con uno o dos grupos oxo, de uno a cinco átomos de flúor o amino, y dicha cadena o anillo está opcionalmente mono-, di- o trisustituido con un grupo V en el que V es un anillo totalmente saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de tres a seis miembros que contiene de cero a cuatro heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre y opcionalmente sustituido con de uno a cinco grupos seleccionados entre hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, oxo, carboxilo, alcoxycarbonilo (C_1-C_6), (alquilo (C_1-C_6)) opcionalmente sustituido con de uno a nueve grupos halo o uno o dos grupos hidroxilo), (alcoxilo (C_1-C_6))
- 20 opcionalmente sustituido con de uno a nueve grupos halo o uno o dos grupos hidroxilo), o (alquiltio (C_1-C_6)) opcionalmente sustituido con de uno a nueve grupos halo o uno o dos grupos hidroxilo);
- 25 B es $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ o un heterociclo de 3 a 8 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, en el que dicho heterociclo esta unido con Y en un heteroátomo, y en el que dicho heterociclo está opcionalmente mono- o disustituido con R^{20} ;
- 30 X es C o N, en el que si X es N, R^4 está ausente;
- Y es $-\text{CR}^{11}\text{R}^{12}$;
- 35 cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , y R^7 es, de forma independiente, hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, nitro, (alquilo (C_1-C_6)) opcionalmente sustituido con de uno a nueve grupos halo, uno o dos grupos hidroxilo, uno o dos alcoxilo (C_1-C_6), uno o dos amino, uno o dos nitro, ciano, oxo o carboxilo), (alcoxilo (C_1-C_6)) opcionalmente sustituido con de uno a nueve grupos halo, uno o dos grupos hidroxilo, o (alquiltio (C_1-C_6)) opcionalmente sustituido con de uno a nueve grupos halo, uno o dos grupos hidroxilo, o (ciano), o
- 40 R^1 y R^2 o R^2 y R^3 se toman juntos para formar un anillo parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 5 a 7 miembros en el que cada átomo de carbono de dicho anillo se sustituye opcionalmente por un átomo de oxígeno, en el que los átomos de oxígeno no están conectados entre sí, en el que dicho anillo está opcionalmente mono-, di-, tri- o tetrasustituido con halo, y opcionalmente mono- o disustituido con hidroxilo, amino, nitro, ciano, oxo, carboxilo, (alquilo (C_1-C_6)) opcionalmente sustituido con de uno a nueve grupos halo, uno o dos grupos hidroxilo, uno o dos alcoxilo (C_1-C_6), uno o dos amino, uno o dos nitro, ciano, oxo o carboxilo), o (alcoxilo (C_1-C_6)) opcionalmente sustituido con de uno a nueve grupos halo, uno o dos grupos hidroxilo, o (ciano);
- 45 cada R^8 , R^9 , R^{10} , R^{13} , y R^{14} es, de forma independiente, hidrógeno, arilo o alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con de uno a nueve grupos halo;
- R^{11} es hidrógeno, arilo, (cicloalquilo (C_3-C_6)) opcionalmente sustituido con arilo, de uno a tres alquilo (C_1-C_6), de uno a tres alcoxilo (C_1-C_6), de uno a tres haloalquilo (C_1-C_6), de uno a tres haloalcoxilo (C_1-C_6), uno o dos grupos hidroxilo, o de uno a nueve grupos halo) o (alquilo (C_1-C_6), en el que dicho alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con arilo, de uno a tres alcoxilo (C_1-C_6), de uno a tres haloalquilo (C_1-C_6), de uno a tres haloalcoxilo (C_1-C_6), uno o dos grupos hidroxilo, o de uno a nueve grupos halo);
- 50 R^{12} es hidrógeno;
- cada uno de R^{15} y R^{16} es, de forma independiente, hidrógeno, $-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{alquilo}(\text{C}_0-\text{C}_6)-\text{CO}-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{alquilo}(\text{C}_0-\text{C}_6)-\text{CO}-\text{OR}^{10}$, $-\text{alquilo}(\text{C}_0-\text{C}_6)-\text{NR}^{13}$, $-\text{alquilo}(\text{C}_0-\text{C}_6)-\text{CO}-\text{O}-\text{R}^{10}$, $-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{NR}^{13}$, $-\text{alquilo}(\text{C}_0-$

5 C_6)–CO–R¹⁴, –alquilo (C₁–C₆)–NR¹³–alquilo (C₀–C₆)–SO₂R¹⁰, –alquilo (C₁–C₆)–O–CO–NR⁸R⁹, –alqueno (C₂–C₆)–CO–O–R¹⁰, –alquilo (C₀–C₆)–arilo, –alquilo (C₀–C₆)–heteroarilo, –alquilo (C₁–C₆)–O–arilo, –alquilo (C₁–C₆)–O–heteroarilo, –alquilo (C₀–C₆)–heterociclo, –alquilo (C₀–C₆)–cicloalquilo (C₃–C₆), –alquilo (C₀–C₆)–cicloalqueno (C₃–C₆), alqueno (C₂–C₆), alqueno (C₂–C₆), alquilo (C₁–C₆), ciano, o –CO–alquilo (C₁–C₆), en el que cada uno de dichos sustituyentes arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalqueno, cicloalquilo, alqueno, alqueno y alquilo está opcionalmente sustituido, de forma independiente, con de uno a nueve grupos halo, uno o dos grupos hidroxilo, de uno a tres alquilo (C₁–C₆), de uno a tres haloalquilo (C₁–C₆), de uno a tres alcoxilo (C₁–C₆), de uno a tres haloalcoxilo (C₁–C₆), uno o dos amino, uno o dos nitro, ciano, oxo o carboxilo; y

10 cada R²⁰ es, de forma independiente, –alquilo (C₀–C₆)–NR⁸R⁹, –alquilo (C₀–C₆)–CO–NR⁸R⁹, –alquilo (C₀–C₆)–CO–OR¹⁰, –alquilo (C₀–C₆)–NR¹³–alquilo (C₀–C₆)–CO–O–R¹⁰, –alquilo (C₀–C₆)–NR¹³–alquilo (C₀–C₆)–CO–R¹⁴, –alquilo (C₀–C₆)–NR¹³–alquilo (C₀–C₆)–SO₂–R¹⁰, –alquilo (C₀–C₆)–O–CO–NR⁸R⁹, –O–alquilo (C₁–C₆)–CO–OR¹⁰, halo, –alqueno (C₂–C₆)–CO–O–R¹⁰, –alquilo (C₀–C₆)–arilo, –alquilo (C₀–C₆)–heteroarilo, –alquilo (C₀–C₆)–O–arilo, –alquilo (C₀–C₆)–O–heteroarilo, –alquilo (C₀–C₆)–heterociclo, –alquilo (C₀–C₆)–cicloalquilo (C₃–C₆), –alquilo (C₀–C₆)–cicloalqueno (C₃–C₆), alqueno (C₂–C₆), alqueno (C₂–C₆), alquilo (C₁–C₆), alcoxilo (C₁–C₆), oxo, ciano, o –CO–alquilo (C₁–C₆), en el que cada uno de dichos sustituyentes arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalqueno, cicloalquilo, alqueno, alqueno y alquilo está opcionalmente sustituido, de forma independiente, con de uno a nueve grupos halo, uno o dos grupos hidroxilo, uno o dos alquilo (C₁–C₆), uno o dos haloalquilo (C₁–C₆), uno o dos alcoxilo (C₁–C₆), uno o dos haloalcoxilo (C₁–C₆), uno o dos amino, uno o dos nitro, ciano, oxo o carboxilo.

20 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A es –COO–alquilo (C₁–C₄), –CO–alquilo (C₁–C₄) o Q, en el que Q es un anillo totalmente insaturado de cinco o seis miembros en el que cada átomo del anillo, con la excepción del átomo conectado con N de la Fórmula I, puede estar sustituido por un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en el que cada átomo del anillo puede estar opcionalmente sustituido por ciano, una cadena ramificada o lineal totalmente saturada, parcialmente insaturada o totalmente insaturada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un anillo totalmente saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, en el que cada átomo de carbono de dicha cadena o anillo está sustituido opcionalmente por un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y dicho átomo de carbono de dicha cadena o anillo está opcionalmente mono-, di- o trisustituido con amino, halo, ciano, hidroxilo, oxo, carboxilo, alcoxycarbonilo (C₁–C₈), (alquilo (C₁–C₆) opcionalmente sustituido con de uno a nueve grupos halo o uno o dos grupos hidroxilo), o (alcoxilo (C₁–C₆) opcionalmente sustituido con de uno a nueve grupos halo o uno o dos grupos hidroxilo), y dicho átomo de nitrógeno de dicha cadena o anillo está opcionalmente mono- o disustituido con alcoxycarbonilo (C₁–C₆) o (alquilo (C₁–C₆) opcionalmente sustituido con de uno a nueve grupos halo o uno o dos grupos hidroxilo), dicho átomo de azufre de dicha cadena o anillo está sustituido con uno o dos grupos oxo;

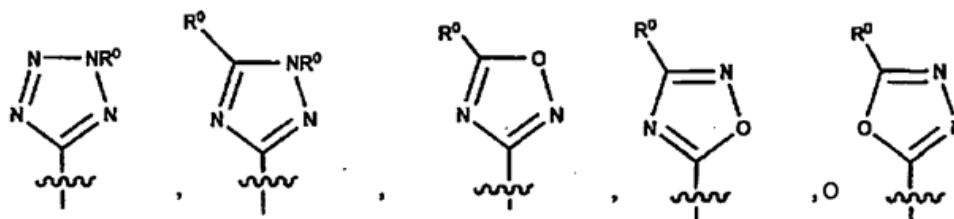
25 cada uno de R¹ y R⁶ es hidrógeno;

30 R⁴ está ausente o es hidrógeno; y

35 cada uno de R², R³, R⁵ y R⁷ es, de forma independiente, hidrógeno, ciano, alquilo (C₁–C₈) o alcoxilo (C₁–C₈), en el que cada uno de dichos sustituyentes alquilo y alcoxilo está opcionalmente sustituido, de forma independiente, con de uno a nueve átomos de flúor.

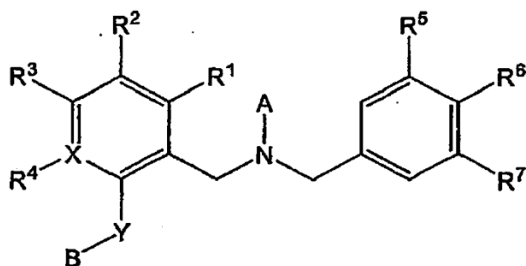
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que X es C; y cada uno de R², R³, R⁵ y R⁷ es hidrógeno, metilo, ciano, o CF₃.

40 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es C; cada uno de R¹, R⁴ y R⁶ es hidrógeno; cada uno de R², R³, R⁵ y R⁷ es hidrógeno, metilo, ciano, o CF₃; y A es –COOCH₂CH₃, –COOCH₃, ciano, –CHO, –CONH₂, –COCH₂CH₃, –COCH₃ o Q, y Q es



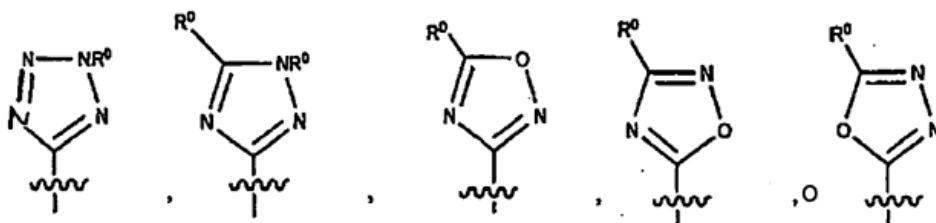
45 en las que cada R⁰ es, de forma independiente, hidrógeno, halo, (alquilo (C₁–C₆) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos oxo, uno o dos grupos hidroxilo o de uno a nueve grupos halo), hidroxilo, (alcoxilo (C₁–C₆) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos oxo, uno o dos grupos hidroxilo o de uno a nueve grupos halo), amino, amido, ciano, oxo, carboxamilo, carboxilo, o (alquilo (C₁–C₆) opcionalmente sustituido, de forma independiente, con uno o dos grupos oxo, uno o dos grupos hidroxilo o de uno a nueve grupos halo).

5. Un compuesto de Fórmula I



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto; en el que A es $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{COOCH}_3$, ciano, $-\text{CHO}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{COCH}_3$ o Q, y Q es



5 en las que cada R^0 es, de forma independiente, hidrógeno, halo, (alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos oxo, uno o dos grupos hidroxilo o de uno a nueve grupos halo), hidroxilo, (alcoxilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos oxo, uno o dos grupos hidroxilo o de uno a nueve grupos halo), amino, amido, ciano, oxo, carboxamilo, carboxilo, o (alquilocarbonilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$) opcionalmente sustituido, de forma independiente, con uno o dos grupos oxo, uno o dos grupos hidroxilo o de uno a nueve grupos halo);

10 B es un heterociclo de 4 a 7 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, en el que B está opcionalmente mono- o disustituido con R^{20} y cada R^{20} es, de forma independiente, $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_0\text{--C}_6$) $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_0\text{--C}_6$) $-\text{CO}-\text{OR}^{10}$, $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_0\text{--C}_6$) $-\text{NR}^{13}$ $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_0\text{--C}_6$) $-\text{CO}-\text{O}-\text{R}^{10}$, $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_0\text{--C}_6$) $-\text{NR}^{13}$ $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_0\text{--C}_6$) $-\text{CO}-\text{R}^{14}$, $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{--C}_6$) $-\text{OCO}-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{O}-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{--C}_6$) $-\text{CO}-\text{O}-\text{R}^{10}$, halo, $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{--C}_6$), $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_0\text{--C}_6$) $-\text{cicloalquilo}$ ($\text{C}_3\text{--C}_6$), $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_0\text{--C}_6$) $-\text{heterociclo}$, $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_0\text{--C}_6$) $-\text{heteroarilo}$, $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_0\text{--C}_6$) $-\text{arilo}$, $-\text{alcoxilo}$ ($\text{C}_1\text{--C}_6$), halo, oxo, ciano, o $-\text{CO}-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{--C}_6$), en el que cada uno de dichos sustituyentes alquilo y alcoxilo está opcionalmente sustituido, de forma independiente, con de uno a cuatro átomos de flúor, uno o dos grupos hidroxilo, o uno o dos alcoxilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$)

X es C;

20 Y es $-\text{CR}^{11}\text{R}^{12}$;

cada uno de R^1 , R^4 y R^6 es hidrógeno;

cada uno de R^2 , R^7 , R^5 y R^7 es hidrógeno, metilo, ciano, o CF_3 ;

cada R^8 , R^9 , R^{10} , R^{13} , y R^{14} es, de forma independiente, hidrógeno, arilo o alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_8$) opcionalmente sustituido con de uno a nueve grupos halo;

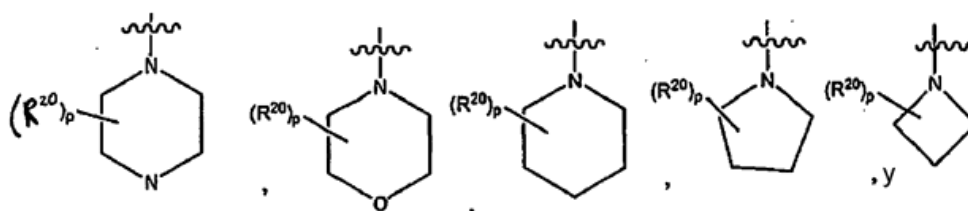
25 R^{11} es hidrógeno, arilo, (cicloalquilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$) opcionalmente sustituido con arilo, de uno a tres alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$), de uno a tres alcoxilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$), de uno a tres haloalquilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$), de uno a tres haloalcoxilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$), uno o dos grupos hidroxilo, o de uno a nueve grupos halo) o (alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$), en el que dicho alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_8$) está opcionalmente sustituido con arilo, de uno a tres alcoxilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$), de uno a tres haloalquilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$), de uno a tres haloalcoxilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$), uno o dos grupos hidroxilo, o de uno a nueve grupos halo); y

30 R^{12} es hidrógeno.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, en el que B es $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ en el que cada uno de R^{15} y R^{16} es, de forma independiente, hidrógeno, $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{--C}_6$) $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_0\text{--C}_6$) $-\text{CO}-\text{OR}^{10}$, $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{--C}_6$) $-\text{NR}^{13}$ $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_0\text{--C}_6$) $-\text{CO}-\text{R}^{10}$, $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{--C}_6$) $-\text{O}-\text{CONR}^8\text{R}^9$, $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{--C}_6$), $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_0\text{--C}_6$) $-\text{heterociclo}$, $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_0\text{--C}_6$) $-\text{cicloalquilo}$ ($\text{C}_3\text{--C}_6$), $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_0\text{--C}_6$) $-\text{heteroarilo}$, $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_0\text{--C}_6$) $-\text{arilo}$, ciano, o $-\text{CO}-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{--C}_6$), en el que cada uno de dichos sustituyentes alquilo está opcionalmente sustituido, de forma independiente, con de uno a cuatro átomos de flúor, uno o dos grupos hidroxilo, o uno o dos alcoxilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$); y cada uno de dichos sustituyentes heterociclo, heteroarilo o arilo está opcionalmente sustituido con alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$), alcoxilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$), hidroxilo o halo, en el que cada uno de dichos sustituyentes alquilo y alcoxilo está opcionalmente sustituido, de forma independiente, con de uno a cuatro átomos de flúor, uno o dos grupos hidroxilo, o uno o dos alcoxilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$).

40 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, en el que R^{11} es alquilo ($\text{C}_1\text{--C}_6$) opcionalmente sustituido con de uno a nueve grupos halo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que B es un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en



p es 0, 1 o 2 y

cada R²⁰ es, de forma independiente, -alquilo (C₀-C₆)-NR⁸R⁹, -alquilo (C₀-C₆)-CO-OR¹⁰, -alquilo (C₀-C₆)-NR¹³-alquilo (C₀-C₆)-CO-OR¹⁰, -alquilo (C₀-C₆)-NR¹³-alquilo (C₀-C₆)-CO-R¹⁴, -alquilo (C₁-C₆)-O-CO-NR⁸R⁹, -O-alquilo (C₁-C₆)-CO-O-R¹⁰, halo, alquilo (C₁-C₆), -alquilo (C₀-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₆), -alquilo (C₀-C₆)-heterociclo, -alquilo (C₀-C₆)-heteroarilo, -alquilo (C₀-C₆)-arilo, alcoxilo (C₁-C₆), halo, oxo, ciano, o -CO-alquilo (C₁-C₆), en el que cada uno de dichos sustituyentes alquilo y alcoxilo está opcionalmente sustituido, de forma independiente, con de uno a cuatro átomos de flúor, uno o dos grupos hidroxilo, o uno o dos alcoxilo (C₁-C₆).

9. Un compuesto de acuerdo con 8, en el que R²⁰ es halo, -COOH, o alquilo (C₁-C₆), en el que cada uno de dichos sustituyentes alquilo está opcionalmente sustituido, de forma independiente, con de uno a cuatro átomos de flúor, uno o dos grupos hidroxilo, o uno o dos alcoxilo (C₁-C₆).

10. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-N-[2-(1-morfolin-4-il-propil)-5-(trifluorometil)bencil]-2H-tetrazol-5-il-amina;

(R)-N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-N-[2-(1-morfolin-4-il-propil)-5-(trifluorometil)bencil]-2H-tetrazol-5-il-amina;

(S)-N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-N-[2-(1-morfolin-4-il-propil)-5-(trifluorometil)bencil]-2H-tetrazol-5-il-amina;

N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-N-[2-(2-metil-1-morfolin-4-il-propil)-5-(trifluorometil)bencil]-2H-tetrazol-5-il-amina;

(R)-N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-N-[2-(2-metil-1-morfolin-4-il-propil)-5-(trifluorometil)bencil]-2H-tetrazol-5-il-amina;

(S)-N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-N-[2-(2-metil-1-morfolin-4-il-propil)-5-(trifluorometil)bencil]-2H-tetrazol-5-il-amina;

N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-N-[2-(1-piperidin-1-il-propil)-5-(trifluorometil)bencil]-2H-tetrazol-5-il-amina;

(R)-N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-N-[2-(1-piperidin-1-il-propil)-5-(trifluorometil)bencil]-2H-tetrazol-5-il-amina;

(S)-N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-N-[2-(1-piperidin-1-il-propil)-5-(trifluorometil)bencil]-2H-tetrazol-5-il-amina;

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-[2-(1-pirrolidin-1-il-propil)-5-trifluorometil-bencil]-amina;

(R)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-[2-(1-pirrolidin-1-il-propil)-5-trifluorometil-bencil]-amina;

(S)-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-[2-(1-pirrolidin-1-il-propil)-5-trifluorometil-bencil]-amina;

(N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-N-[2-{1-[4-(etoximetil)-4-fluoropiperidin-1-il]-2-metil-propil}-5-(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina);

(N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-N-[2-[(1R)-1-[4-(etoximetil)-4-fluoropiperidin-1-il]-2-metil-propil]-5-(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina);

(N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-N-[2-[(1S)-1-[4-(etoximetil)-4-fluoropiperidin-1-il]-2-metil-propil]-5-(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-amina);

ácido {1-[2-([3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]metil}-4-(trifluorometil)fenil]-2-metil-propil]piperidin-4-carboxílico;

ácido (1R)-{1-[2-([3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]metil}-4-(trifluorometil)fenil]-2-metil-propil]piperidin-4-carboxílico;

ácido (1S)-{1-[2-([3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]metil}-4-(trifluorometil)fenil]-2-metil-propil]piperidin-4-carboxílico;

ácido {1-[2-([3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]metil}-4-(trifluorometil)fenil]-propil]piperidin-4-carboxílico;

ácido (1R)-{1-[2-([3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]metil}-4-(trifluorometil)fenil]-propil]piperidin-4-carboxílico;

ácido (1S)-{1-[2-([3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]metil}-4-(trifluorometil)fenil]-propil]piperidin-4-carboxílico;

N-(2-(1-(3-fluoroazetidín-1-il)-2-metil-propil)-5-(trifluorometil)bencil)-N-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina;

- (R)-N-(2-(1-(3-fluoroazetidín-1-il)-2-metil-propil)-5-(trifluorometil)bencil)-N-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina;
 (5)-N-(2-(1-(3-fluoroazetidín-1-il)-2-metil-propil)-5-(trifluorometil)bencil)-N-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina;
 5 1-(1-(2-(((3,5-bis(trifluorometil)bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-2-metil-propil)piperidín-4-carbonitrilo;
 (R)-1-(1-(2-(((3,5-bis(trifluorometil)bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-2-metil-propil)piperidín-4-carbonitrilo;
 (S)-1-(1-(2-(((3,5-bis(trifluorometil)bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-2-metil-propil)piperidín-4-carbonitrilo;
 10 1-(1-(2-(((3,5-bis(trifluorometil)bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-2-metil-propil)azetidín-3-carbonitrilo;
 (R)-1-(1-(2-(((3,5-bis(trifluorometil)bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-2-metil-propil)azetidín-3-carbonitrilo;
 (S)-1-(1-(2-(((3,5-bis(trifluorometil)bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-2-metil-propil)azetidín-3-carbonitrilo;
 15 N-(2-(1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-metil-propil)-5-(trifluorometil)bencil)-N-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina;
 (R)-N-(2-(1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-metil-propil)-5-(trifluorometil)bencil)-N-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina;
 (S)-N-(2-(1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-metil-propil)-5-(trifluorometil)bencil)-N-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina;
 20 1-(1-(2-(((3,5-bis(trifluorometil)bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-2-metil-propil)piperidín-4-carboxamida;
 (R)-1-(1-(2-(((3,5-bis(trifluorometil)bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-2-metil-propil)piperidín-4-carboxamida;
 (S)-1-(1-(2-(((3,5-bis(trifluorometil)bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-2-metil-propil)piperidín-4-carboxamida;
 25 (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-[1-(4-etoximetil-4-fluoro-piperidín-1-il)-propil]-5-trifluorometil-bencil)-2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina;
 (R)-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-{2-[1-(4-etoximetil-4-fluoro-piperidín-1-il)-propil]-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina;
 (S)-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-{2-[1-(4-etoximetil-4-fluoro-piperidín-1-il)-propil]-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina;
 30 2-(1-(1-(2-(((3,5-bis(trifluorometil)bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-2-metil-propil)piperidín-4-il)etanol;
 (R)-2-(1-(1-(2-(((3,5-bis(trifluorometil)bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-2-metil-propil)piperidín-4-il)etanol;
 (S)-2-(1-(1-(2-(((3,5-bis(trifluorometil)bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-2-metil-propil)piperidín-4-il)etanol;
 40

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

11. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 10, o una sal farmacéuticamente aceptable de compuesto comercializado y un vehículo, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
- 45 12. Una composición de combinación farmacéutica que comprende: una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 10, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto;
 un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un inhibidor de la HMG CoA reductasa, un inhibidor de la secreción de MTP/Apo B, un modulador de 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 combinación de niacina y lovastatina, una combinación de niacina y simvastatina, una combinación de niacina y atorvastatina, una combinación de amlodipina y atorvastatina, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de ACAT
 50 o un secuestrante de ácidos biliares; y
 un vehículo, diluyente o portador farmacéutico.
13. Una composición de combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el segundo compuesto es un inhibidor de la HMG CoA reductasa, un modulador de PPAR o niacina.
14. Una composición de combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en la que el segundo compuesto es fenofibrato, gemfibrozil, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina, rosuvastatina o pitavastatina.
 60

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, para su uso como un medicamento.
- 5 16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, para su uso en el tratamiento de la aterosclerosis, arteriopatía coronaria, cardiopatía coronaria, enfermedad vascular coronaria, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar o infarto de miocardio.
- 10 17. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la aterosclerosis, arteriopatía coronaria, cardiopatía coronaria, enfermedad vascular coronaria, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar o infarto de miocardio.

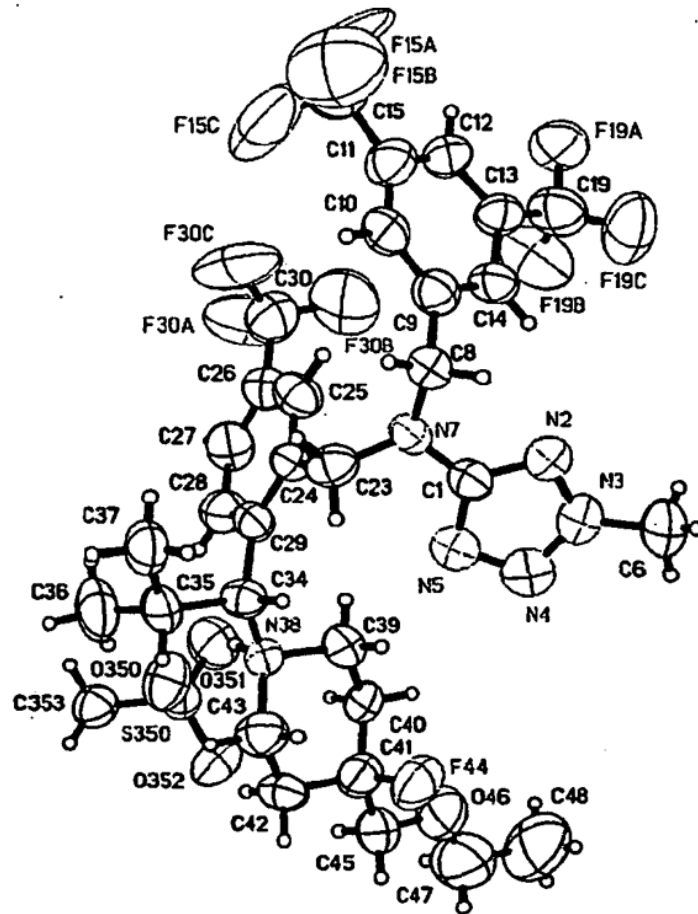


Figura 1