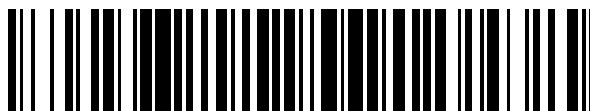


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 423 821**

51 Int. Cl.:

C07D 213/82 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61K 31/465 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.09.2010 E 10749873 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2013 EP 2475645**

54 Título: **5-(3,4-dicloro-fenil)-N-(2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotinamida y sales de la misma como agentes para aumentar el colesterol HDL**

30 Prioridad:

11.09.2009 EP 09170097

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

24.09.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ROEVER, STEPHAN y
WRIGHT, MATTHEW**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 423 821 T3

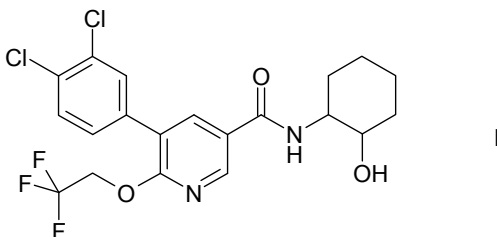
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

5- (3,4-dicloro-fenil)-N-(2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotinamida y sales de la misma como agentes para aumentar el colesterol HDL

5

La presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula I



I

10

a sus formas isómeras y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, a su obtención, a las composiciones farmacéuticas que lo contienen y a su utilización como medicamentos. El compuesto de la fórmula I, sus formas isómeras y sus sales farmacéuticamente aceptables son especialmente útiles como agentes que aumentan el colesterol HDL.

15

La aterosclerosis y su enfermedad cardíaca coronaria asociada es la principal causa de mortalidad en el mundo industrializado. Se ha demostrado que el riesgo de desarrollar una enfermedad cardíaca coronaria guarda una relación estrecha con ciertos niveles de lípidos en el plasma. En la sangre, las lipoproteínas transportan los lípidos. La estructura general de las lipoproteínas consta de un núcleo de lípidos neutros (triglicéridos y ésteres de colesterol) y un forro de lípidos polares (fosfolípidos y colesterol sin esterificar). Hay 3 clases diferentes de lipoproteínas del plasma, que tienen diferentes contenidos de lípidos de núcleo: la lipoproteína de baja densidad (LDL), que es rica en ésteres de colesterol (CE); la lipoproteína de alta densidad (HDL), que es también rica en ésteres de colesterol (CE); y la lipoproteína de densidad muy alta (VLDL), que es rica en triglicéridos (TG). Las diferentes lipoproteínas pueden separarse en base a su diferente densidad de flotación o diferentes tamaños.

20

25

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

30

No existen terapias plenamente satisfactorias para elevar el nivel de HDL. La niacina puede aumentar significativamente el HDL, pero han surgido serios problemas de tolerancia, que reducen su aceptación. Los fibratos y los inhibidores de la reductasa HMG-CoA aumentan el HDL pero solo moderadamente (10-12 %). De ello resulta una demanda médica significativa no satisfecha de un agente que sea bien tolerado y que pueda elevar significativamente los niveles del HDL en el plasma.

35

Por tanto, los agentes que aumentan el nivel del colesterol HDL pueden ser útiles como medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipidemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia congénita, los trastornos cardiovasculares, la angina de pecho, la isquemia, la isquemia cardíaca, la apoplejía, el infarto de miocardio, la lesión de reperfusión, la restenosis angioplástica, la hipertensión y las complicaciones vasculares de la diabetes, la obesidad o la endotoxemia.

40

45

Además, los agentes que elevan el colesterol HDL pueden utilizarse en combinación con otro compuesto, dicho compuesto es un inhibidor de la reductasa HMG-CoA, un inhibidor de la secreción de la proteína de transferencia microsómica de triglicéridos (MTP)/ApoB, un activador PPAR, un inhibidor de reabsorción de ácidos biliares, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un fibrato, la niacina, preparaciones que contienen la niacina u otros agonistas de HM74a, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de ACAT o un secuestrante de ácidos biliares.

50

Es, pues, objeto de la presente invención proporcionar un compuesto que sea un potente agente que aumente el nivel de colesterol HDL. Ahora se ha encontrado que el compuesto de la fórmula I de la presente invención es muy útil para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que pueden tratarse con agentes que elevan el colesterol HDL, es decir, el compuesto de la fórmula I es especialmente útil para el tratamiento y/o la prevención de la dislipidemia, la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares. Es también objeto de la presente invención proporcionar un compuesto que, en las concentraciones terapéuticamente activas que elevan el nivel del HDL, no interactúe con el receptor del CB1. Esto se debe a que los ligandos del receptor del CB1 pueden poner en

55

entredicho la utilidad terapéutica de los agentes que elevan el colesterol HDL, ya que tanto los agonistas como los antagonistas del receptor del CB1 tienen el potencial de producir efectos secundarios.

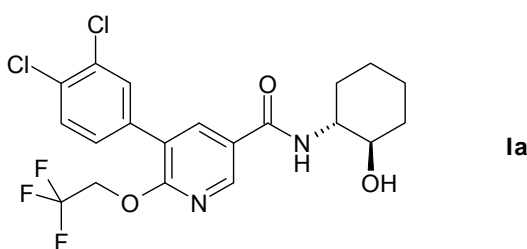
5 Se han descrito compuestos provistos de elementos estructurales comunes como antagonistas del receptor del CB1 (WO 2006/106054) y agentes mixtos que son antagonistas del receptor del CB1 y al mismo tiempo agentes que elevan el nivel del colesterol HDL (WO 2008/040651).

10 A menos que se indique otra cosa, se establecen las siguientes definiciones para ilustrar y delimitar el significado y el alcance de los diferentes términos empleados para describir esta invención.

15 Las "formas isómeras" son todas las formas de un compuesto caracterizadas por tener una fórmula molecular idéntica, que difieren en la naturaleza o el orden de enlace de sus átomos o en el ordenamiento de sus átomos en el espacio. Con preferencia, las formas isómeras difieren en el ordenamiento de sus átomos en el espacio y pueden denominarse también "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes en el espejo no superponibles se denominan "diastereoisómeros" y los estereoisómeros que son imágenes en el espejo no superponibles se denominan "enantiómeros" o, en ocasiones, isómeros ópticos. Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina "centro quiral".

20 El término "sales farmacéuticamente aceptables" indica aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o de los ácidos libres, que no son indeseables en sentido biológico ni en ningún otro sentido. Estas sales se forman con ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, con preferencia con el ácido clorhídrico, y con ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Por tanto, las "sales farmacéuticamente aceptables" preferidas incluye a las sales acetato, bromuro, cloruro, formiato, fumarato, maleato, mesilato, nitrato, oxalato, fosfato, sulfato, tartrato y tosilato de los compuestos de la fórmula I. Además, las sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a: las sales sódica, potásica, lítica, amónica, cálcica, magnésica y similares. Las sales derivadas de base orgánicas incluyen, pero no se limitan a: sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluidas las aminas sustituidas de origen natural, las aminas cíclicas y las resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo la isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, dietilamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, piperazina y similares. El compuesto de la fórmula I puede estar presente además en forma de zwitterión o en forma de hidrato. Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula I especialmente preferidas son las sales clorhidrato.

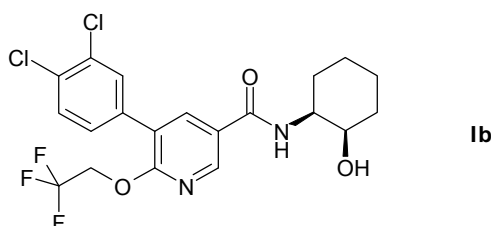
35 En un aspecto preferido, la presente invención se refiere a 5-(3,4-dicloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclo-hexil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotinamida, es decir, a un compuesto de la fórmula I de la forma isómera Ia.



40

La invención se refiere también a la 5-(3,4-dicloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotinamida y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

En otro aspecto preferido, la presente invención se refiere a la 5-(3,4-dicloro-fenil)-N-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotinamida, es decir, a un compuesto de la fórmula I de la forma isómera Ib.

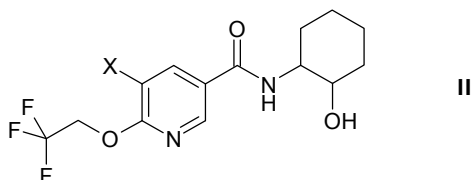


45

La invención se refiere también a la 5-(3,4-dicloro-fenil)-N-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoretoxi)nicotinamida y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

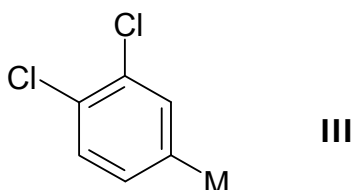
El compuesto de la fórmula I puede obtenerse por un proceso que consiste en:

condensar un compuesto de la fórmula



5

en la que X es halógeno, con un compuesto aril-metal de la fórmula



10

en la que M significa un ácido borónico o un éster de ácido borónico, en presencia de un catalizador de Pd y en condiciones básicas, y opcionalmente separar los isómeros en una columna quiral de HPLC, y, si se desea, convertir el compuesto resultante de la fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

El compuesto aril-metal es con preferencia un ácido aril-borónico o un éster de ácido arilborónico. El catalizador de paladio es con preferencia una mezcla de acetato de paladio(II)/trifenilfosfina o un complejo de cloruro de paladio(II)-dppf, que se emplea en presencia de una base, con preferencia la trietilamina o carbonato sódico. X es halógeno, con mayor preferencia X es bromo o yodo.

La síntesis de los compuestos de la fórmula general I puede realizarse con arreglo a los siguientes esquemas 1 y 2.

20

Según el procedimiento del esquema 1 puede emplearse como material de partida el compuesto AA (ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, nº de registro CAS 29241-62-1). El AA es un producto comercial o un compuesto que puede obtenerse como alternativa por un proceso de varios pasos partiendo del ácido 6-hidroxi-3-piridinacarboxílico con arreglo a procedimientos ya conocidos de la bibliografía técnica.

25

El compuesto AC puede obtenerse a partir del AA por reacción con un alcohol primario o secundario oportunamente sustituido de la fórmula AB en presencia de una base, por ejemplo hidróxido potásico, en un disolvente inerte, por ejemplo sulfóxido de dimetilo, a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, con preferencia a temperatura ambiente.

30

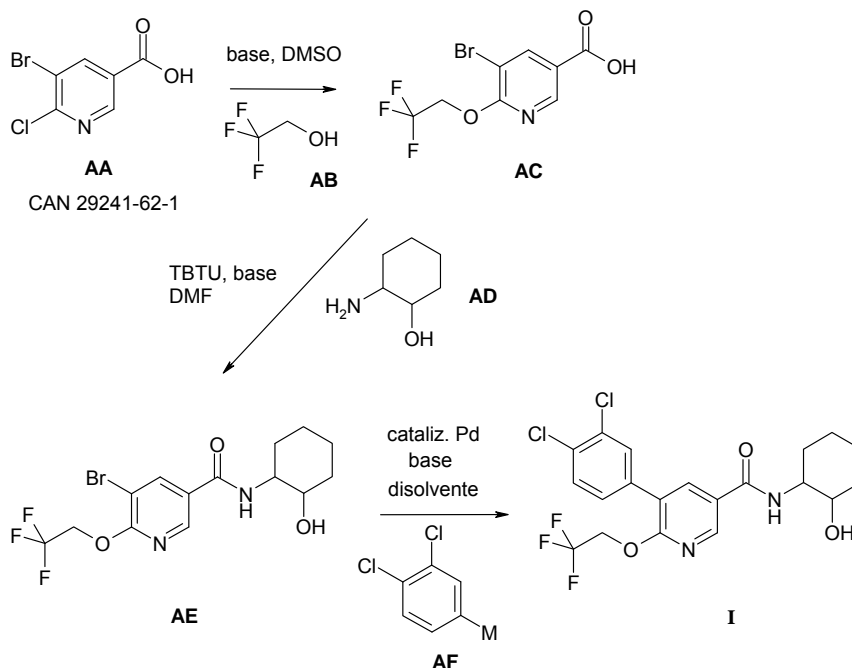
El compuesto AE puede obtenerse por condensación del AC con la correspondiente amina de la fórmula AD por reacciones apropiadas de formación del enlace amida. Estas reacciones ya son conocidas en la técnica. Para realizar esta transformación pueden emplearse por ejemplo reactivos de condensación del tipo N,N'-carbonil-diimidazol (CDI), N,N'-diciclohexil-carbodiimida (DCC), clorhidrato de la 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato del 1-[bis(dimetilamino)-metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]-piridinio-3-óxido (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT) y tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetra-metiluronio (TBTU). Un método conveniente consiste por ejemplo en emplear el TBTU y una base, por ejemplo la base de Hünig (N-etildiisopropilamina) en un disolvente inerte, por ejemplo la dimetilformamida, a temperatura ambiente.

35

En el paso siguiente se obtienen los compuestos de la fórmula I por condensación de un compuesto aril-metal oportunamente sustituido de la fórmula AF, con preferencia un ácido arilborónico o un éster de un ácido arilborónico, con el compuesto AE en presencia de un catalizador apropiado, con preferencia un catalizador de paladio y con mayor preferencia mezclas de acetato de paladio(II)/trifenilfosfina o complejos de cloruro de paladio(II)-dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno) y una base, con preferencia la trietilamina o el carbonato sódico, en un disolvente inerte del tipo dimetilformamida o tolueno.

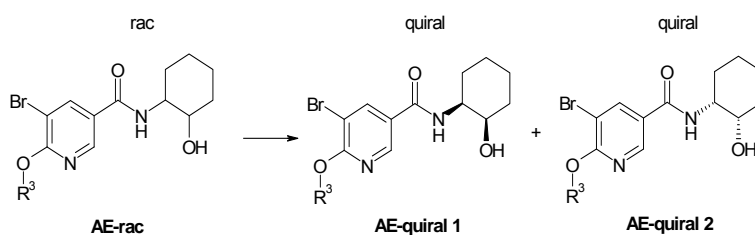
40

Esquema 1



Los compuestos de la fórmula AE o los compuestos I, que se obtienen con arreglo al esquema 1, pueden contener uno o más centros quirales en función de la naturaleza exacta de la amina AD. Los compuestos quirales AE-quiral o I-quiral pueden obtenerse por un gran número de métodos, ya conocidos de química orgánica, por ejemplo la síntesis de compuestos previos quirales o por métodos de separación quiral. La separación quiral en columnas quirales de HPLC se realiza con ventaja para el compuesto que proporciona la mayor solubilidad en la fase móvil. Los compuestos de la fórmula AE son en general más solubles en mezclas de heptano/alcohol que los compuestos de la fórmula I. La separación de los compuestos AE-quiral 1 y AE-quiral 2 del compuesto AE-rac puede realizarse con arreglo al esquema 2 empleando una columna quiral apropiada para la HPLC, por ejemplo una columna ChiralPak AD[®] o una fase estacionaria similar, ya sea en un proceso discontinuo o en una proceso de lecho móvil, con fases móviles apropiadas, por ejemplo mezclas de heptano/isopropanol.

Esquema 2



Tal como se ha descrito anteriormente, los compuestos de la fórmula I de la presente invención pueden emplearse como medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que puedan tratarse con los agentes que elevan el colesterol HDL. Los ejemplos de tales enfermedades son la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipidemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia congénita, las enfermedades cardiovasculares, por ejemplo la angina de pecho, la isquemia, la isquemia cardíaca, la apoplejía, el infarto de miocardio, la lesión de reperfusión, la restenosis angioplásica, la hipertensión y las complicaciones vasculares de la diabetes, la obesidad o la endotoxemia. Es preferido el uso de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de la dislipidemia, la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares.

La invención se refiere, pues, también a una composición farmacéutica que contiene un compuesto ya definido anteriormente y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable, que sean útiles para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que pueden tratarse con los agentes que elevan el colesterol HDL.

5 Por tanto, la invención se refiere a una composición farmacéutica ya definida anteriormente para el tratamiento y/o la profilaxis de la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipidemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia congénita, las enfermedades cardiovasculares, tales como la angina de pecho, la isquemia, la isquemia cardíaca, la apoplejía, el infarto de miocardio, la lesión de reperfusión, la restenosis angioplásica, la hipertensión y las complicaciones vasculares de la diabetes, la obesidad o la endotoxemia.

10 En otra forma de ejecución, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que pueden tratarse con los agentes que elevan el colesterol HDL. Los ejemplos de tales enfermedades son la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipidemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia congénita, las enfermedades cardiovasculares tales como la angina de pecho, la isquemia, la isquemia cardíaca, la apoplejía, el infarto de miocardio, la lesión de reperfusión, la restenosis angioplásica, la hipertensión y las complicaciones vasculares de la diabetes, la obesidad o la endotoxemia. Es preferido un para el tratamiento y/o la profilaxis de la dislipidemia, la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares.

15 La invención se refiere además al uso de los compuestos de la fórmula I ya definida anteriormente para fabricación de un medicamento destinado al tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que pueden tratarse con agentes que elevan el nivel de HDL. Los ejemplos de tales enfermedades son la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipidemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia congénita, las enfermedades cardiovasculares tales como la angina de pecho, la isquemia, la isquemia cardíaca, la apoplejía, el infarto de miocardio, la lesión de reperfusión, la restenosis angioplásica, la hipertensión y las complicaciones vasculares de la diabetes, la obesidad o la endotoxemia. Es preferido el uso de los compuestos de la fórmula I definida anteriormente para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y/o la profilaxis de la dislipidemia, la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares.

25 Además, los agentes de la fórmula I que elevan el nivel del HDL son útiles en combinación o asociación con otro compuesto, dicho compuesto se elige entre el grupo formado por un inhibidor de la reductasa HMG-CoA, un inhibidor de la secreción de la proteína de transferencia microsómica de triglicéridos (MTP)/ApoB, un activador PPAR, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres colesterilo (CETP), un inhibidor de reabsorción de ácidos biliares, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un fibrato, la niacina, una preparación que contenga niacina u otros agonistas de HM74a, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de ACAT o un secuestrante de ácidos biliares.

35 La invención se refiere, pues, también a una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula I ya definida anteriormente en combinación o asociación con un compuesto elegido entre el grupo formado por un inhibidor de la reductasa HMG-CoA, un inhibidor de la secreción de la proteína de transferencia microsómica de triglicéridos (MTP)/ApoB, un activador PPAR, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres colesterilo (CETP), un inhibidor de reabsorción de ácidos biliares, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un fibrato, la niacina, una preparación que contenga niacina u otros agonistas de HM74a, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de ACAT o un secuestrante de ácidos biliares, así como un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

40 La invención se refiere además al uso de los compuestos de la fórmula I definida anteriormente en combinación o asociación con un compuesto elegido entre el grupo formado por un inhibidor de la reductasa HMG-CoA, un inhibidor de la secreción de la proteína de transferencia microsómica de triglicéridos (MTP)/ApoB, un activador PPAR, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres colesterilo (CETP), un inhibidor de reabsorción de ácidos biliares, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un fibrato, la niacina, una preparación que contenga niacina u otros agonistas de HM74a, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de ACAT o un secuestrante de ácidos biliares para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento y/o profilaxis de enfermedades tales como la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipidemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia congénita, los trastornos cardiovasculares, la angina de pecho, la isquemia, la isquemia cardíaca, la apoplejía, el infarto de miocardio, la lesión de reperfusión, la restenosis angioplásica, la hipertensión y las complicaciones vasculares de la diabetes, la obesidad o la endotoxemia.

55 La invención se refiere también a un compuesto de la fórmula I en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto elegido entre el grupo formado por un inhibidor de la reductasa HMG-CoA, un inhibidor de la secreción de la proteína de transferencia microsómica de triglicéridos (MTP)/ApoB, un activador PPAR, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres colesterilo (CETP), un inhibidor de reabsorción de ácidos biliares, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un fibrato, la niacina, una preparación niacina u otros agonistas de HM74a, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de ACAT o un secuestrante de ácidos biliares para uso en un método para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que puedan tratarse con los agentes que elevan el nivel del colesterol HDL.

5 Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden emplearse en forma de composiciones farmacéuticas para la administración enteral, parenteral o tópica. Pueden administrarse, por ejemplo, por vía peroral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones; por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios; por vía parenteral, p.ej. en forma de soluciones o suspensiones inyectables o de soluciones para infusión por vía intramuscular, intravenosa o subcutánea; o por vía tópica, p.ej. en forma de ungüentos, cremas o aceites. Es preferida la administración oral.

10 La producción de las preparaciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera que ya es familiar para los expertos en la técnica de alojar los compuestos descritos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con materiales vehiculares sólidos o líquidos apropiados, terapéuticamente compatibles, inertes, no tóxicos, y, si se desea, adyuvantes farmacéuticamente habituales.

15 Los materiales vehiculares adecuados son no solo los materiales vehiculares inorgánicos, sino también los materiales vehiculares orgánicos. Como materiales vehiculares para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden utilizarse, por ejemplo, la lactosa, el almidón de maíz y sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales. Para las cápsulas de gelatina blanda son materiales vehiculares apropiados, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos (pero, en función de la naturaleza del ingrediente activo, es posible prescindir de los vehículos en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Los materiales vehiculares apropiados para la fabricación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la sucrosa y el azúcar invertido y similares. Los materiales vehiculares idóneos para las soluciones inyectables son, por ejemplo, el agua, alcoholes, polioles, glicerina y aceites vegetales. Los materiales vehiculares apropiados para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos y líquidos. Los materiales vehiculares apropiados para las preparaciones tópicas son los glicéridos, los glicéridos semisintéticos y sintéticos, los aceites hidrogenados, las ceras líquidas, las parafinas líquidas, los alcoholes grasos líquidos, los esteroides, los polietilenglicoles y los derivados de celulosa.

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

35 La cantidad terapéuticamente eficaz o dosificación de los compuestos de la fórmula I puede variar dentro de amplios márgenes, en función de la enfermedad a controlar, la edad, el estado general de salud del paciente y el modo de administración y, como es obvio, deberá ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. En el caso de pacientes adultos, se toma en consideración una dosis diaria de 1 a 100 mg, en especial de 1 a 50 mg. En función de la severidad de la enfermedad y del perfil farmacocinético exacto del compuesto podría administrarse en una dosis diaria o dividirse en varias subdosis diaria, p.ej. en 1-3 subdosis.

40 Las preparaciones farmacéuticas contienen de modo conveniente unos 1-100 mg, con preferencia 5-50 mg, de un compuesto de la fórmula I.

45 En los ejemplos que siguen se llevaron a cabo pruebas con el fin de determinar la actividad de los compuestos de fórmula I y especialmente se describen sus valiosas propiedades farmacológicas.

Ejemplos

50 EM = espectrometría de masas; EI = impacto de electrones; ISP = spray iónico, equivalente al ESI (electrospray); los datos RMN se indican en forma de partes por millón (δ) referidas al tetrametilsilano como patrón interno e indican la señal de bloqueo del deuterio del disolvente de la muestra (DMSO- d_6 a menos que se indique otra cosa); constantes de asociación (J) se expresan en hercios; p.f. = punto de fusión; b.p. = punto de ebullición; HPLC = LC = cromatografía de líquidos de alta eficacia; Rt = tiempo de retención; CCF = cromatografía de capa fina; RT = t.amb. = temperatura ambiente, TBTU = tetrafluorborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametil-uronio; DMF = dimetilformamida, DMSO = sulfóxido de dimetilo, THF = tetrahidrofurano, CAN = número de registro CAS.

Ejemplo 1

60 Efecto en los niveles de lípidos en el plasma de los hámsters

65 La eficacia de los compuestos para modular los niveles de lípidos en el plasma se determina en hámsters al cabo de 5 días de la administración diaria de los compuestos. Para los estudios se emplean hámsters machos de 6-8 semanas de edad. Después de una semana de aclimatación se recoge la sangre de muestra de animales que se han mantenido en ayunas durante 4 horas, para determinar los lípidos en el plasma. Se asignan los animales a grupos de tratamiento, basados en los niveles de colesterol HDL. Los compuestos se administran por introducción forzada, una vez al día, durante cinco días. Los animales de control reciben solamente el vehículo. Se extrae la

sangre en el quinto día de 4 hámsters que se han mantenido en ayunas durante 4 horas, 2 horas después del tratamiento final, para realizar el análisis de los lípidos en el plasma. Se determinan por ensayos colorimétricos enzimáticos (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Alemania) el colesterol total, el colesterol HDL, el colesterol LDL y los triglicéridos. Se determina también el colesterol HDL después de la precipitación selectiva del HDL del plasma por procedimientos estándar.

5

Tabla 1 Efectos en los niveles de colesterol HDL de los hámsters

Compuesto	niveles de colesterol HDL [en % referido al control] para 30 mg/kg de compuesto administrado por vía p.o.
5-(3,4-dicloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotinamida	+77,9 ± 11,1 %
5-(3,4-dicloro-fenil)-N-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotinamida	+121,9 ± 21,0%
5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotinamida	+103,8 ± 14,7 %

Ejemplo 2

10

Afinidad con el receptor de CB1 y CB2

Se determina la afinidad de los compuestos de la invención para con los receptores de cannabinoides empleando preparaciones de membrana de células de riñón embrionario humano (HEK), en las que el receptor humano de cannabis CB1 se transfecta de modo transitorio empleando el sistema del virus del bosque de Semliki en combinación con el [3H]-CP-55,940 como radioligando. Después de la incubación de la preparación de membrana celular recién preparada con el ligando [3H], con o sin adición de los compuestos de la invención, se efectúa la separación de los ligandos fijado y libre por filtración en filtros de fibra de vidrio. Se mide la radiactividad en el filtro por recuento de centelleo.

15

20

La afinidad de los compuestos de la invención para con los receptores de cannabinoides CB2 se determina empleando preparaciones de membrana de las células de riñón embrionario humano (HEK), en las que el receptor humano de cannabis CB2 se transfecta de modo transitorio empleando el sistema del virus del bosque de Semliki en combinación con el [3H]-CP-55,940 como radioligando. Después de la incubación de la preparación de membrana celular recién preparada con el ligando [3H], con o sin adición de los compuestos de la invención, se efectúa la separación de los ligandos fijado y libre por filtración en filtros de fibra de vidrio. Se mide la radiactividad en el filtro por recuento de centelleo.

25

Se calculan los valores K_i a partir de la IC_{50} aplicando la ecuación de Cheng-Prusoff.

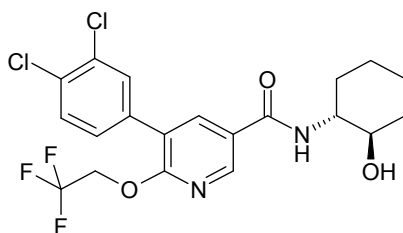
30

Tabla 2 Afinidad con los receptores de CB1 y CB2

Compuesto	afinidad con el receptor de CB1 [K_i en μM]	afinidad con el receptor de CB2 [K_i en μM]
5-(3,4-dicloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotinamida	1,3	>10
5-(3,4-dicloro-fenil)-N-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotinamida	>10	>10
5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotinamida	0,028	>10

Ejemplo 3

Obtención de la 5-(3,4-dicloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotinamida



a) ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotínico

5 Se disuelve el ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridina-carboxílico (68,0 g, 0,288 moles, CAN 29241-62-1) en DMSO (1000 ml). A esta solución se le añade con agitación el hidróxido potásico (48,25 g, 0,86 moles) y después de agitar durante 10 minutos se le añade a temperatura ambiente el 2,2,2-trifluoretanol (26,9 ml, 0,374 moles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Se le añaden agua (1000 ml) y ácido clorhídrico concentrado (107 ml, 1280 mmoles, del 37%) y se agita vigorosamente la suspensión durante 4 horas. Se filtra el precipitado, se lava con agua (4 x 100 ml) y se seca con vacío durante una noche, obteniéndose el compuesto epigrafiado (80,4 g) en forma de sólido blanco mate; EM (EI) = 299, 301 (M)⁺.

b) 5-bromo-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotinamida

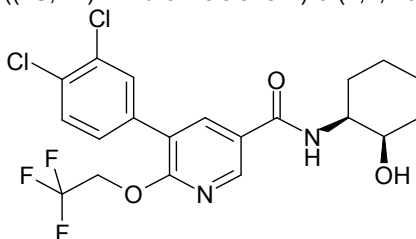
15 Se disuelve el ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotínico (50,0 g, 0,166 moles) en DMF (600 ml). A la solución se le añaden el TBTU (58,9 g, 0,183 moles), la N,N-diisopropilet-ilamina (142,6 ml, 0,83 moles) y (1R,2R)-2-amino-ciclohexanol (21,1 g, 0,183 moles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 h. Se evapora el disolvente con vacío, se disuelve el residuo en una mezcla de acetato de etilo (1200 ml) y THF (300 ml). Se lava la solución dos veces con agua (700 ml) y se extraen las fases acuosas con acetato de etilo (600 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se concentra hasta 900 ml. Agitando y enfriando a 0°C precipita el producto. Por filtración, lavado con acetato de etilo/n-heptano (1:1) y secado con vacío se obtiene el compuesto epigrafiado (53,1 g) en forma de sólido blanco; EM (ISP) = 397, 399 (M)⁺.

c) 5-(3,4-dicloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclo-hexil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotinamida

25 Se disuelve la 5-bromo-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclo-hexil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotinamida (59,8 g, 151 mmoles) en tolueno (2500 ml) y DMF (200 ml). A esta solución se le añaden con agitación el [1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno]-dicloropaladio(II)-CH₂Cl₂ (6,15 g, 7,5 mmoles), el ácido 3,4-diclorofenilborónico (30,2 g, 158 mmoles) y una solución de carbonato sódico (2M, 150 ml). Se calienta esta mezcla a 90°C durante 2 h, se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de tierra de diatomeas. Se lava a fondo la torta del filtro con acetato de etilo (3000 ml). Se reúnen los líquidos filtrados, se lavan dos veces con agua (2 x 2000 ml) y se extraen las fases acuosas con acetato de etilo (2 x 1500 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se eliminan los componentes volátiles con vacío. Se purifica el residuo por filtración a través de gel de sílice (500 g) con acetato de etilo. Se elimina el disolvente, se tritura el residuo con éter de dietilo y se seca con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (45,6 g) en forma de sólido grisáceo; EM = 463,079, 465,077 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 4

Obtención de la 5-(3,4-dicloro-fenil)-N-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotinamida



40 a) 5-bromo-N-((1SR,2RS)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotinamida

Se disuelve el ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotínico (75,0 g, 0,25 moles) en DMF (850 ml). A la solución se le añaden el TBTU (91,0 g, 0,275 moles), la N,N-diisopropilet-ilamina (214 ml, 1,25 moles) y el clorhidrato del (1SR,2RS)-2-amino-ciclohexanol (41,7 g, 0,275 moles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se evapora el disolvente con vacío, se reparte el residuo entre acetato de etilo (2500 ml) y una solución 1 N de hidróxido sódico (2000 ml), se separa la fase acuosa, se extrae de nuevo con acetato de etilo (1000 ml) y se lavan las fases orgánicas 2 veces con agua (2 x 1500 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se concentran hasta 900 ml. Por agitación y enfriamiento a 0°C precipita el producto. Por filtración, lavado con acetato de etilo/n-heptano (1:1) y secado con vacío se obtiene el compuesto epigrafiado (81,1 g) en forma de sólido blanco; EM (ISP) = 397, 399 (M)⁺.

b) 5-bromo-N-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotinamida

Se purifica la 5-bromo-N-((1SR,2RS)-2-hidroxi-ciclo-hexil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotinamida (91,3 g, 0,23 moles) por HPLC preparativa en una columna ChiralPak AD[®] (250 x 110 mm) empleando como fase móvil una mezcla 85/15 de n-heptano/isopropanol. Se realiza la separación de base y se aísla del primer pico el compuesto epigrafiado (43,6 g) en forma de sólido incoloro; EM (ISP) = 395,2, 397,2 (M-H); ORD (589 nM, 20°C, CHCl₃) = -21,6°.

c) 5-(3,4-dicloro-fenil)-N-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclo-hexil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotinamida

Se disuelve la 5-bromo-N-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclo-hexil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotinamida (42,0 g, 106 mmoles) en tolueno (1900 ml) y DMF (100 ml). A esta solución se le añaden con agitación el [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio(II)-CH₂Cl₂ (0,9 g, 1,06 mmoles), el ácido 3,4-diclorofenilborónico (20,2 g, 106 mmoles) y una solución de carbonato sódico (2M, 106 ml). Se calienta esta mezcla a 90°C durante 2 h, se enfría a temperatura ambiente y se reparte entre acetato de etilo (1000 ml) y agua (2000 ml), se separa la fase acuosa, se extrae dos veces más con acetato de etilo (2 x 1000 ml) y se lavan las fases orgánicas una vez con agua y una vez con salmuera (1000 ml de cada uno). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se eliminan los componentes volátiles con vacío. Se disuelve el residuo en éter de dietilo (500 ml) y se filtra a través de tierra de diatomeas. Se añade n-heptano (500 ml) a la solución de éter de dietilo, precipitando el compuesto epigrafiado, que se filtra y se seca con vacío, obteniéndose 33,3 g el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate; EM = 463,079 (M+H)⁺.

Ejemplo 5

Pueden fabricarse por métodos convencionales tabletas recubiertas de película que contengan los siguientes ingredientes:

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

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

Ejemplo 6

Por métodos convencionales pueden fabricarse cápsulas que contengan los siguientes ingredientes:

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

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

Ejemplo 7

Las soluciones inyectables pueden tener la composición siguiente:

compuesto de la fórmula (I)	3,0 mg
polietilenglicol 400	150,0 mg
ácido acético, cantidad suficiente hasta	pH 5,0
agua para soluciones inyectables, hasta	1,0 ml

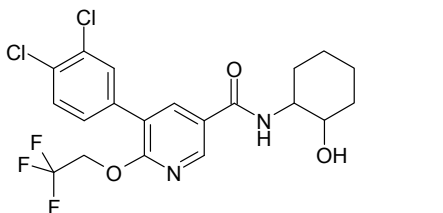
5

Se disuelve el ingrediente activo en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyección (una parte). Se ajusta el pH a 5,0 con ácido acético. Se ajusta el volumen a 1,0 ml con la cantidad restante de agua. Se filtra la solución, se envasa en viales, empleando una cantidad en exceso apropiada y se esteriliza.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



5 estereoisómeros y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, dicho compuesto es la 5-(3,4-dicloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotinamida.

10 3. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, dicho compuesto es la 5-(3,4-dicloro-fenil)-N-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-nicotinamida.

4. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3 y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

15 5. La composición farmacéutica según la reivindicación 4 para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que puedan tratarse con agentes que elevan el colesterol HDL.

20 6. Un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3 para el uso como medicamento.

25 7. El compuesto de la fórmula I según la reivindicación 6 para el uso como medicamento destinado al tratamiento y/o la profilaxis de la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipidemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia congénita, las enfermedades cardiovasculares tales como la angina de pecho, la isquemia, la isquemia cardíaca, la apoplejía, el infarto de miocardio, la lesión de reperfusión, la restenosis angioplásica, la hipertensión y las complicaciones vasculares de la diabetes, la obesidad o la endotoxemia.

30 8. El compuesto de la fórmula I según la reivindicación 6 para el uso como medicamento destinado al tratamiento y/o la profilaxis de la dislipidemia.

9. El compuesto de la fórmula I según la reivindicación 6 para el uso como medicamento destinado al tratamiento y/o la profilaxis de la aterosclerosis.

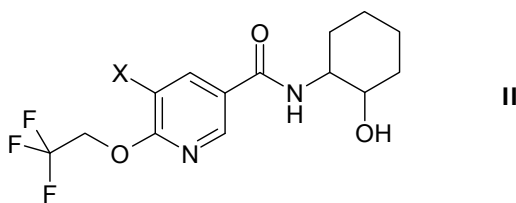
35 10. El compuesto de la fórmula I según la reivindicación 6 para el uso como medicamento destinado al tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares.

40 11. El uso de un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que puedan tratarse con agentes que elevan el colesterol HDL.

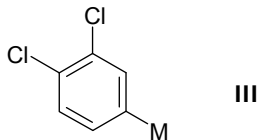
45 12. El uso según la reivindicación 11 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y/o la profilaxis de la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipidemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia congénita, enfermedades cardiovasculares tales como la angina de pecho, la isquemia, la isquemia cardíaca, la apoplejía, el infarto de miocardio, la lesión de reperfusión, la restenosis angioplásica, la hipertensión y las complicaciones vasculares de la diabetes, la obesidad o la endotoxemia.

50 13. El uso según la reivindicación 11 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y/o la profilaxis de la dislipidemia, la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares.

14. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula I definida en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, dicho proceso consiste en condensar un compuesto de la fórmula



en la que X es halógeno, con un compuesto aril-metal de la fórmula



- 5 en la que M significa ácido borónico o un éster de ácido borónico, en presencia de un catalizador de Pd en medio básico, y opcionalmente separar los isómeros en una columna quirál de HPLC, y, si se desea, convertir el compuesto resultante de la fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.