

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 776**

51 Int. Cl.:

**C07D 207/14** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 403/14** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 405/14** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**A61K 31/40** (2006.01)  
**A61P 3/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.12.2008** **E 11184000 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2013** **EP 2404901**

54 Título: **Derivados 1,2-disustituidos de 4-bencilamino-pirrolidina como inhibidores CETP útiles para el tratamiento de enfermedades tales como hiperlipidemia o arteriosclerosis**

30 Prioridad:

**03.12.2007 US 991891 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.10.2013**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)**  
**Lichtstrasse 35**  
**4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**MOGI, MUNETO;**  
**KAWANAMI, TOSHIO;**  
**YAMADA, KEN;**  
**YASOSHIMA, KAYO;**  
**IMASE, HIDETOMO;**  
**MIYAKE, TAKAHIRO y**  
**OHMORI, OSAMU**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 425 776 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

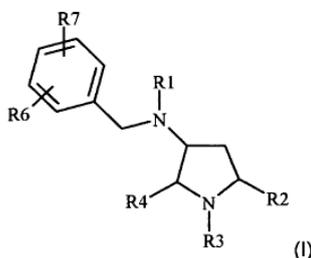
Derivados 1,2-disustituídos de 4-bencilamino-pirrolidina como inhibidores CETP útiles para el tratamiento de enfermedades tales como hiperlipidemia o arteriosclerosis

La presente invención reivindica los compuestos novedosos seleccionados del grupo consistente de

- 5 4-carboximetil-ciclohexilmetil éster del ácido (2R,4S)-4-((3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino)-2-etil-pirrolidin-1-carboxílico (Ex. 4-9);
- 3-metil-oxetan-3-ilmetil éster del ácido (2R,4S)-4-((3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino)-2-etil-pirrolidin-1-carboxílico (Ej 9);
- 10 4-etoxicarbonilmetil-ciclohexilmetil éster del ácido (2R,4S)-4-((3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino)-2-etil-pirrolidin-1-carboxílico (Ej 7-12);
- 3-etil-oxetan-3-ilmetil éster del ácido (2R,4S)-4-((3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino)-2-etil-pirrolidin-1-carboxílico (Ej 9-6);
- 2-metil-2-metilcarbamoil-propil éster del ácido (2R,4S)-4-((3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino)-2-etil-pirrolidin-1-carboxílico (Ej 13-1); y
- 15 Ácido (2R,4S)-4-((3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino)-2-etil-pirrolidin-1-carboxílico acid 1-dimetilcarbamoil-1-metil-etil éster (Ej 13-2);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención se relaciona en general con compuestos de la fórmula (I):



- 20 R1 es cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquil-O-C(O)-, alcanilo, o alquilo, en donde cada cicloalquilo, heterociclilo, o arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de alquilo, arilo, haloalquilo, hidroxilo, halógeno, nitro, carboxi, tiol, ciano, HSO<sub>3</sub>-, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, cicloalcoxi, alquenoiloxi, alquil-O-C(O)-, alcanilo, carbamoil, alquil-S-, alquil-SO-, alquil-SO<sub>2</sub>-, amino, (alquilo, cicloalquilo, arilo y/o aril-alquil-) amino mono o disustituido, H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-, o heterociclilo, y en donde cada alcanilo, alquil-O-C(O), alquilo, alcoxi, o heterociclilo es sustituido opcionalmente además con uno a tres sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo, halógeno, nitro, carboxi, tiol, ciano, HSO<sub>3</sub>-, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, cicloalcoxi, alquenoiloxi, alquil-O-C(O), alcanilo, carbamoil, alquil-S-, alquil-SO-, alquil-SO<sub>2</sub>-, amino, amino mono o disustituido (alquilo, cicloalquilo, arilo y/o aril-alquil-), H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-, o heterociclilo;
- 25 R2 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquil-alquil-, en donde cada alquilo, cicloalquilo o alcoxi es sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxi o halógeno; R3 es R<sub>8</sub>-O-C(O)-, (R<sub>8</sub>)(R<sub>9</sub>)N-C(O)-, R<sub>8</sub>-C(O)-, arilo, heterociclilo o heteroarilo, en donde R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son independientemente hidrógeno, alquilo, -C(O)O-alquilo, alquil-O(O)C-alquil-, amino-(O)C-alquil-, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril-alquil-, heteroaril-alquil-, heterociclil-alquil-, cicloalquil-alquil-, alquil-O-C(O), o carboxi,
- 30 en donde cada amino, alquilo, cicloalquilo, arilo, aril-alquil-, cicloalquil-alquil- o heteroarilo es sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de alquilo, hidroxilo, halógeno, nitro, carboxi, tiol, ciano, HSO<sub>3</sub>-, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, cicloalcoxi, alquenoiloxi, alquil-haloalquilo, alquil-O-C(O)-, alcanilo, carbamimidoilo, alquil-S-, alquil-SO-, alquil-SO<sub>2</sub>-, amino, H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-, cicloalquilo, heterociclilo, alquil-O-C(O)-alquil-, and HO-C(O)-alquil-.
- 35 R8 y R9 pueden ser tomados en conjunto para formar heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, los cuales pueden ser sustituidos con sustituyentes seleccionados de alquilo, hidroxilo, halógeno, nitro, carboxi, tiol, ciano,
- 40

HSO<sub>3</sub>-, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, cicloalcoxi, alquenoiloxi, alquil-haloalquilo, alquil-O-C(O), alcanilo, carbamimidoilo, alquil-S-, alquil-SO-, alquil-SO<sub>2</sub>-, amino, H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>-, HO-C(O)-alquil-, acetilo, y heterociclilo;

5 R<sub>4</sub> es hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, cicloalquil-alquil-, o heteroaril-alquil-, en donde cada alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, cicloalquil-alquil-, o heteroaril-alquil- es sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de alquilo, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, nitro, carboxi, tiol, ciano, HSO<sub>3</sub>-, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, cicloalcoxi, haloalcoxi, alquenoiloxi, alquil-O-C(O)-, alcanilo, carbamimidoilo, alquil-S-, alquil-SO-, alquil-SO<sub>2</sub>-, amino, mono- o di-sustituido (alquilo, cicloalquilo, arilo y/o aril-alquil-) amino, H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-, heterociclilo;

10 R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, amino, dialquilamino, o alcoxi, haloalcoxi; o

R<sub>6</sub> es arilo, heteroarilo, o alquil-S(O)<sub>2</sub>-, en donde cada arilo o heteroarilo es sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de alquilo, hidroxilo, halógeno, nitro, carboxi, tiol, ciano, HSO<sub>3</sub>-, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, cicloalcoxi, alquenoiloxi, alquil-O-C(O), alcanilo, carbamimidoilo, alquil-S-, alquil-SO-, alquil-SO<sub>2</sub>-, amino, H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>- heterociclilo;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos.

La presente invención también se relaciona con un proceso para la preparación de estos compuestos, con el uso de estos compuestos y con preparaciones farmacéuticas que contienen tal compuesto en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

20 Se ha mostrado en investigaciones farmacológicas extensas que los compuestos I y sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, tienen selectividad marcada en la inhibición de CETP (proteína de transferencia de éster de colesterol). El CETP está implicado en el metabolismo de cualquier lipoproteína en organismos vivos, y tiene una función principal en el sistema de transferencia inversa de colesterol. A saber, el CETP ha llamado la atención como un mecanismo para evitar la acumulación de colesterol en células periféricas y evitar la arteriosclerosis. De hecho, con respecto al HDL que tiene una función importante en este sistema de transferencia inversa de colesterol, un número de investigaciones epidemiológicas ha mostrado que una reducción en CE (éster de colesterol) de HDL en sangre es uno de los factores de riesgo de enfermedades de arteria coronaria. También se ha clarificado que la actividad CETP varía dependiendo de la especie de animal, en donde la arteriosclerosis debido a la carga de colesterol se induce fuertemente en animales con menor actividad, y por el contrario, fácilmente se induce en animales con mayor actividad, y que la hiper-HDL-emia e hipo-LDL (lipoproteína de baja densidad)-emia se inducen en el caso de deficiencia de CETP, por lo que dificulta el desarrollo de la arteriosclerosis, que a su vez conduce al reconocimiento de significancia de HDL en sangre, así como también significancia de CETP que media la transferencia de CE en HDL en LDL en sangre. Aunque se han hecho muchos intentos en años recientes para desarrollar un fármaco que inhiba tal actividad de CETP, aún no se ha desarrollado un compuesto que tenga una actividad satisfactoria.

#### Descripción Detallada de la Invención

40 Como se utiliza aquí, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular. También como se utiliza aquí, el término "un isómero óptico" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereo isoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente se puede unir a un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes de espejo no superpuestas entre sí. Una mezcla 1:1 de un par enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica según sea apropiado. "Diaestereoisómeros" son estereoisómeros que tienen por lo menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes de espejo entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro la estereoquímica en cada carbono quiral se puede especificar por R o S. Los compuestos cuya configuración absoluta es desconocida se puede designar (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levorotatoria) que giran en luz polarizada plana en la longitud de onda de la línea D de sodio. Ciertos compuestos descritos aquí contienen uno o más centros asimétricos y así puede surgir a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. La presente invención significa que incluye todos tales isómeros posibles, que incluyen mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Se pueden preparar isómeros (R)- y (S)- ópticamente activos utilizando sin-tonas quirales o reactivos quirales, o resueltos utilizando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un enlace doble, el sustituyente puede tener configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis- o trans. También se pretende que se incluyan todas las formas tautoméricas.

Como se utiliza aquí, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y propiedades de los compuestos de esta invención y, que no son biológicamente deseables o de otra forma deseables. Ejemplos no limitantes de las sales incluyen la base no tóxica, inorgánica y orgánica o sales de adición ácida de los compuestos de la presente invención. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o base por virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares. Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Los ácidos orgánicos de los se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido y similares.

Las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases orgánicas o inorgánicas. Las bases inorgánicas de las que se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares; se prefieren particularmente las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas de las que se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas que ocurren en forma natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio de iones básicas, y similares, específicamente tal como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, y etanolamina. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto progenitor, una unidad estructura básica o ácida, mediante métodos convencionales. De manera general, tales sales se pueden preparar al hacer reaccionar las formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como Na, Ca, Mg, o hidróxido K, carbonato, bicarbonato, o similares), o al hacer reaccionar las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones se llevan a cabo típicamente en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. De manera general, se prefiere medio no acuoso como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, cuando sea practicable. Las listas de sales adecuadas adicionales se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985).

Como se utiliza aquí, el término "portador farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensoactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes que retrasan absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizantes de fármaco, ligadores, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes endulzantes, agentes saborizantes, tintes, tales como materiales y combinaciones de los mismos, como se conocerá por una persona medianamente versada en la técnica (ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329. Salvo en la medida en que cualquier portador convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "cantidad terapéuticamente afectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta médica o biológica de un sujeto, o aliviar los síntomas, retrasar o disminuir la progresión de la enfermedad, o evitar una enfermedad, etc. En una realización preferida, la "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad que inhibe o reduce la expresión o actividad de CETP.

Como se utiliza aquí, el término "sujeto" se refiere a un animal. Preferiblemente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a por ejemplo, primates (por ejemplo, humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En una realización preferida, el sujeto es un humano.

Como se utiliza aquí, el término "un trastorno" o "una enfermedad" se refiere a cualquier alteración o anomalía de la función; un estado mental o físico mórbido. Ver Dorland's Illustrated Medical Dictionary, (W.B. Saunders Co. 27th ed. 1988).

Como se utiliza aquí, el término "inhibición" o "inhibir" se refiere a la reducción o supresión de una afección dada, síntoma, o trastorno, o enfermedad, o una reducción significativa en la actividad inicial de la actividad o proceso biológico. Preferiblemente, la afección o síntoma o trastorno o enfermedad está mediada por la actividad CETP o respuesta a la inhibición de CETP.

Como se utiliza aquí, el término "tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, a aliviar la enfermedad o trastorno (es decir, disminuir o reducir el desarrollo de la enfermedad o por lo menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización "tratar" o "tratamiento" se refieren a aliviar por lo menos un parámetro físico, que no puede ser discernible por el paciente. En todavía otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En todavía otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar el inicio o desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno.

Cualesquiera mezclas resultantes de los isómeros se puede separar sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros ópticos o geométricos puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

5 Cualesquier racematos resultantes de los productos o intermedios finales se pueden resolver en antípodas ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de sales diastereoméricas de los mismos, obtenidos con un ácido o base ópticamente activa, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, la unidad estructural pirrolidina así se puede emplear para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticos, por ejemplo, mediante cristalización fraccional de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O,O'-p-toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) utilizando un adsorbente quiral. Finalmente, los compuestos de la presente invención se obtienen en forma libre, como una sal de los mismos, o como derivados de profármacos de los mismos.

15 Cuando está presente un grupo básico en los compuestos de la presente invención, los compuestos se pueden convertir en sales de adición ácida de los mismos, en particular, sales de adición ácida con la unidad estructura pirazol o unidad estructural morfolina de la estructura, preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estas se forman, con ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido hidrohálico. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen pero no se limitan a, ácidos carboxílicos, tal como ácidos alcanocarboxílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que, por ejemplo, se sustituyen o no se sustituyen por halógeno, por ejemplo, ácido acético, tal como ácidos dicarboxílicos saturados o no saturados, por ejemplo, ácido oxálico, succínico, maleico o fumárico, tal como ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo, ácido glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico, tal como aminoácidos, por ejemplo, ácido aspártico o glutámico, ácidos sulfónicos orgánicos, tal como ácidos alquilsulfónicos (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo, ácido metanosulfónico; o ácidos arilsulfónicos que se sustituyen o no se sustituyen, por ejemplo, mediante halógeno. Se prefieren las sales formadas con ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico y ácido maleico.

30 Cuando está presente un grupo ácido en los compuestos de la presente invención, los compuestos se pueden convertir en sales con bases farmacéuticamente aceptables. Tales sales incluyen sales de metal alcalino, como sales de sodio, litio y potasio; sales de metal alcalinotérreo, como sales de calcio y magnesio; sales de amonio con bases orgánicas, por ejemplo, sales de trimetilamina, sales de dietilamina, sales de tris(hidroximetil)metilamina, sales de dicitclohexilamina y sales de N -metil -D-glucamina; sales con aminoácidos con arginina, lisina y similares. Se pueden formar sales utilizando métodos convencionales, ventajosamente en la presencia de un solvente etérico o alcohólico, tal como un alcohol inferior. Para las soluciones del último, las sales se pueden precipitar con éteres, por ejemplo, éter de dietilo. Las sales resultantes se pueden convertir en los compuestos libres mediante tratamiento con ácidos. Estas u otras sales también se pueden utilizar para purificación de los compuestos obtenidos.

35 Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, que incluyen sus sales, también se puede obtener en la forma de sus hidratos, o incluyen otros solventes utilizados para su cristalización.

40 Los compuestos de la presente invención tienen propiedades farmacológicas valiosas. Los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores para la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP). El CETP es un gluco péptido 74KD, se secreta por el hígado y es un jugador clave en facilitar la transferencia de lípidos entre las diversas lipoproteínas en plasma. La función principal del CETP es para redistribuir los ésteres colesterilo (CE) y triglicéridos entre las lipoproteínas. Ver Assmann, G et al., "HDL cholesterol and protective factors in atherosclerosis," *Circulation*, 109: 1118-1114 (2004). Debido a que la mayor parte de los triglicéridos en plasma se originan en los VLDL y la mayor parte de los CE se forma en las partículas de HDL en la reacción catalizada por aciltransferasa de lecitina:colesterol, la actividad de CETP resulta en una transferencia de masa neta de triglicéridos de los VLDL a los LDL y los HDL y una transferencia de masa neta de los CE desde los HDL a los VLDL y los LDL. Así, el CETP reduce potencialmente los niveles de HDL-C, aumenta los niveles de colesterol LDL (LDL-C) y reduce el tamaño de las partículas de HDL y LDL, y la inhibición del CETP puede ser una estrategia terapéutica para elevar el colesterol HDL (HDL-C), tienen un impacto favorable en el perfil de lipoproteína, y reduce el riesgo de enfermedades cardiovasculares. De acuerdo con lo anterior, los compuestos de la presente invención como inhibidores CETP son útiles para el retraso de la progresión y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad que está mediada por CETP o la respuesta a la inhibición de CETP. Los trastornos, afecciones y enfermedades que se pueden tratar con los compuestos de la presente invención incluyen pero no se limitan a, hiperlipidemia, arteriosclerosis, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastorno cardiovascular, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad de arteria coronaria, enfermedad vascular coronaria, angina, isquemia, isquemia cardíaca, trombosis, infarto cardíaco tal como infarto del miocardio, apoplejía, enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión, reestenosis post-angioplastia, hipertensión, falla cardíaca congestiva, diabetes tal como diabetes mellitus tipo II, complicaciones diabéticas vasculares, obesidad, infección o incubación de huevos de esquistosoma, o endotoxemia etc..

Adicionalmente, la presente invención proporciona:

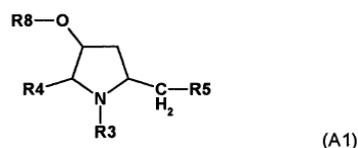
- un compuesto de la presente invención como se describió aquí anteriormente para uso como un medicamento;

- el uso de un compuesto de la presente invención como se describió aquí anteriormente para la preparación de una composición farmacéutica para el retraso de la progresión y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediada por CETP, o la respuesta a la inhibición de CETP.

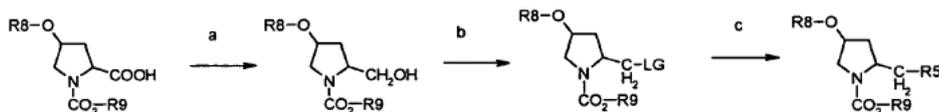
- el uso de un compuesto de la presente invención como se describió aquí anteriormente para la preparación de una composición farmacéutica para el retraso de la progresión y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionada de hiperlipidemia, arteriosclerosis, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastorno cardiovascular, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad de arteria coronaria, enfermedad vascular coronaria, angina, isquemia, isquemia cardíaca, trombosis, infarto cardíaco tal como infarto del miocardio, apoplejía, enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión, reestenosis post-angioplastia, hipertensión, falla cardíaca congestiva, diabetes tal como diabetes mellitus tipo II, complicaciones diabéticas vasculares, obesidad o endotoxemia etc.

De manera general, los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos y esquemas generales. En todos estos Esquemas las variantes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 y R8 tienen el significado como se establece aquí a menos que se defina otra cosa.

1. Procedimiento general A: utilizando alcoxipirrolidina A1



1.1. Ruta A1 cuando R4 es hidrógeno:



a-1: reactivo de hidruro

a-2: esterificación; luego reactivo de hidruro

a-3: cloruro ácido/ anhídrido mezclado; luego reactivo de anhídrido

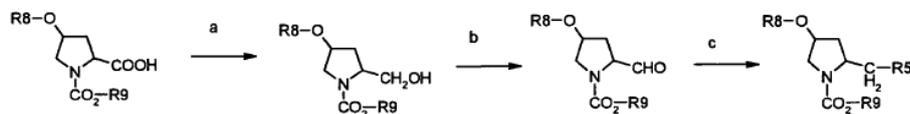
en donde R8 es como se define aquí por ejemplo H, Me, metoximetilo, t-butildimetilsililo, tetrahidrofurano, Bn, alilo. R9 es como se define aquí por ejemplo Me, Et, i-Pr, t-Bu, Bn, 2,2,2-tricloroetilo, alilo, 9-fluorenilmetilo.

En la etapa a) se emplean métodos estándar para reducir el ácido carboxílico, tal como el uso de un agente de hidruro, por ejemplo  $BH_3$  o sus complejos tal como borano de picolina y borano-piridina,  $LiAlH_4$ , 9-BBN, Alpine borano®,  $LiB(s-Bu)_3H$ ,  $LiB(Sia)_3H$ , o por medio de la activación del ácido carboxílico como cloruro ácido, anhídrido mezclado o éster seguido por la reducción mediante un reactivo de hidruro tal como  $NaBH_4$ .

En la etapa b) se emplean métodos estándar para la conversión del alcohol a un grupo saliente (LG; por ejemplo un mesilato, tosilato, o bromuro). Los métodos incluyen el uso de  $MsCl$ /base o  $TsCl$ /base o  $SOCl_2$  o  $NBS/PPh_3$  o  $CBr_4/PPh_3$  o  $Tf_2O$  utilizando las condiciones bien conocidas en la técnica.

En la etapa c) se emplean condiciones estándar para la sustitución nucleófila, tal como  $R_5Mx$  (Mx; por ejemplo Li, MgCl, MgBr, o MgI) en la presencia de CuI (R5 = alquilo), o un reactivo de anhídrido (R5 = H).

1.2. Ruta All cuando R4 es hidrógeno:



a-1: reactivo de hidruro

5 a-2: esterificación; luego reactivo de hidruro

a-3: cloruro ácido/ anhídrido mezclado; luego reactivo de anhídrido

10 en donde R8 es como se define aquí por ejemplo H, Me, metoximetilo, t-butildimetilsililo, tetrahidrofuranilo, Bn, alilo. R9 es como se define aquí por ejemplo Me, Et, i-Pr, t-Bu, Bn, 2,2,2-tricloroetilo, alilo, 9-fluorenilmetilo. R10 es como se define aquí por ejemplo H, Me, Et, t-Bu, i-Bu, Ph, metoximetilo, Bn, 2,2,2-tricloroetilo, alilo, trietilsililo, t-butildimetilsililo.

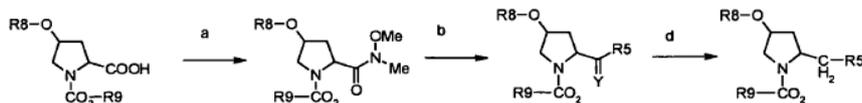
En la etapa a) se emplean métodos estándar para reducir el grupo carboxilo, tal como el uso de un agente de hidruro, por ejemplo  $BH_3$  o sus complejos tal como borano de picolina y complejo de borano-piridina,  $LiAlH_4$ , 9-BBN, Alpine borano $\text{\textcircled{R}}$ ,  $LiB(s-Bu)_3H$ ,  $LiB(Sia)_3H$ , o por medio de la activación del ácido carboxílico como cloruro ácido, anhídrido mezclado o éster seguido por la reducción mediante un reactivo de hidruro tal como  $NaBH_4$ .

15 En la etapa b) se emplean métodos estándar para oxidar el alcohol, tal como el uso de un complejo de cromo (por ejemplo PDC, PCC o  $Na_2Cr_2O_7$ ),  $Pr_4NRuO_4$ , níquel Raney, NCS/TEMPO, un reactivo de yodo hipervalente (por ejemplo peryodinano Dess-Martin,  $PhI(OAc)_2/TEMPO$ ), NCS/DMS/base o un reactivo con base en DMSO (por ejemplo DMSO/DCC/ $H_3PO_4$ , DMSO/cloruro de oxalilo/base o DMSO/ $SO_3$ /piridina).

20 Alternativamente, la etapa a) y b) se pueden reemplazar mediante conversión a cloruro ácido seguido por tal como reducción con  $LiAl(Ot-Bu)_3$  o hidrogenólisis con  $H_2$  y  $Pd-BaSO_4$ , mediante conversión a éster tiol seguido por reducción de  $Et_3SiH/Pd-C$ , mediante conversión a amida seguido por la reducción con un reactivo de anhídrido por ejemplo  $LiAlH_4$ , DIBAL,  $LiAl(O-t-Bu)_3$ , disiamilborano o  $Ph_2SiH_2-Ti(OiPr)_4$ , mediante el tratamiento del ácido carboxílico con Li en  $MeNH_2$  o  $NH_3$  seguido por hidrólisis, o mediante reducción del éster carboxílico con un reactivo de anhídrido por ejemplo DIBAL o  $LiAlH_4-Et_2NH$ .

25 En la etapa c) se emplean métodos estándar para la conversión de aldehído, tal como el uso del reactivo Tebbe o del reactivo Wittig o de los reactivos Horner-Wadsworth-Emmons, y seguido por la hidrogenación del enlace doble con un reactivo de reducción adecuado (por ejemplo  $Pd/C$ ,  $Pd(OH)_2$ ,  $PtO_2$ , o níquel Raney utilizando las condiciones bien conocidas en la técnica).

1.3. Ruta Alll cuando R4 es hidrógeno:



en donde R8 es como se define aquí por ejemplo H, Me, MOM, TBS, tetrahidrofuranilo, Bn, alilo. R9 es como se define aquí por ejemplo Me, Et, i-Pr, t-Bu, Bn, 2,2,2-tricloroetilo, alilo. Y = O o S.

35 En la etapa a) N-metoxi-N-metil amida (llamada amida Weinreb) se preparan al emplear N,O-dimetilhidroxilamina con el uso del reactivo de activación (por ejemplo DCC, cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo) de ácido carboxílico.

En la etapa b) se emplean métodos estándar para alquilación, tal como  $R_5Mx$  (Mx: por ejemplo Li, MgCl, MgBr, MgI).

En la etapa c) se emplean métodos estándar para la desoxigenación de cetona, tal como:

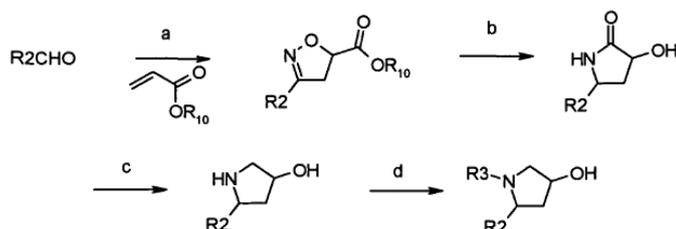
i) el uso de níquel Raney luego de preparación del grupo tiocarbonilo o tioacetal

ii) condición de reacción Wolff-Kishner

iii) condición de reducción Clemmensen

1.4. Ruta AIV cuando R4 es hidrógeno:

5



En la etapa a) se emplean métodos estándar durante cicloadición 1,3-dipolar de óxido de nitrilo, tal como utilizando i)  $\text{HONH}_2$  [formación de oxima] ii) tratamiento simultáneo con o tratamiento en forma de etapas por medio de la formación de nitrilo con Cloramina T, alfa, beta-éster insaturado (ver anterior) por lo que R10 es por ejemplo Me, Et.

10

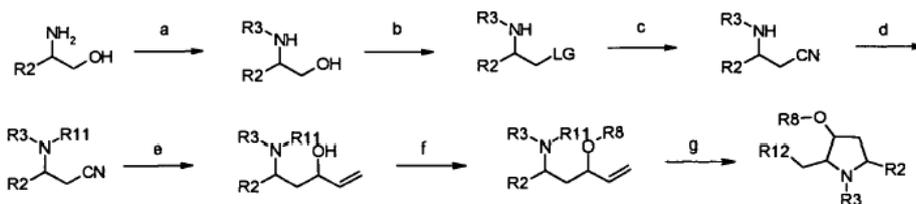
En la etapa b) los métodos estándar para la hidrogenación de isoxazolina con un reactivo de reducción adecuado (por ejemplo Pd/C, Pd(OH)<sub>2</sub>, PtO<sub>2</sub>, níquel Raney o Mg utilizando las condiciones bien conocidas en la técnica), seguido por ciclización para dar gamma-lactama.

En la etapa c) los métodos estándar para reducir el grupo amida se emplean para dar la amina correspondiente, tal como el uso de un agente de hidruro, por ejemplo  $\text{BH}_3$  o sus complejos tal como borano de picolina y complejo de borano-piridina,  $\text{LiAlH}_4$ , 9-BBN, Alpine borano®,  $\text{LiB}(\text{s-Bu})_3\text{H}$ ,  $\text{LiB}(\text{Si}i\text{a})_3\text{H}$ ,  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ,  $\text{NaBH}_4$  o  $\text{LiBH}_4$ .

15

En la etapa d) los métodos estándar para la introducción de R3 que se definen en las reivindicaciones se emplean para proteger la parte amina de la reacción indeseada.

1.5. Ruta AV:



20

e-1) DIBAL; H3O; luego vinilMx

e-2) Vinilmax; H3O; luego reactivo de hidruro

en donde R8 es como se define aquí por ejemplo H, Me, MOM, TBS, tetrahidrofuranilo, Bn, alilo. R11 es como se define aquí por ejemplo H, MOM, Bn, TMS, TBS, alilo. Mx es por ejemplo MgBr, MgI, MgCl, Li, también combinación con las especies de Cu.

25

La conversión de R3, R8 y R11 se puede efectuar mediante la manipulación del grupo funcional estándar como se conoce bien en la técnica o como se describe específicamente aquí (excepto para H como R3, R8 o R11).

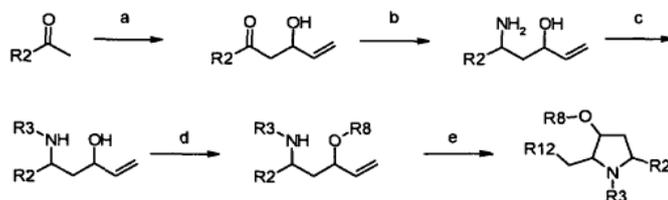
En la etapa b) se emplean métodos estándar para la conversión del alcohol a un grupo saliente (LG; por ejemplo mesilato, tosilato, o bromuro). Los métodos incluyen el uso de  $\text{MsCl}/\text{base}$  o  $\text{TsCl}/\text{base}$  o  $\text{SOCl}_2$  o  $\text{NBS}/\text{PPh}_3$  o  $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$  o  $\text{Tf}_2\text{O}$  utilizando las condiciones bien conocidas en la técnica.

30

En la etapa c) se emplean métodos estándar para la reacción de sustitución nucleófila con especies de anión CN (por ejemplo  $\text{NaCN}$ ,  $\text{KCN}$ ).

En la etapa g) la reacción de ciclización con R12X (R12 es arilo sustituido o no sustituido, o alquilo sustituido o no sustituido, X = halógeno o OM, OT, OTf) se conduce en la presencia de especies de catalizador Pd., un ligando adicional y una base. Un ejemplo ilustrativo de esta química se bosqueja en Organic Letters, 2007, Vol. 9, pp. 457-460.

5 1.6. Ruta AVI:



en donde R8 es como se define aquí por ejemplo H, Me, MOM, TBS, tetrahidrofuranilo, Bn, alilo.

La conversión de R3 y R8 se puede efectuar mediante la manipulación del grupo funcional estándar como se conoce bien en la técnica o como se describe específicamente aquí (excepto para H como R4, R8).

- 10 En la etapa a) se emplean métodos estándar para la reacción de aldol con acroleína en la presencia de una base fuerte tal como NaH, KOtBu, LHMDS o LDA.

En la etapa b) se emplean métodos estándar para la introducción de la amina primaria, tal como utilizando:

- un equivalente  $\text{NH}_3$  [por ejemplo  $\text{NH}_3/\text{EtOH}$ ,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{NH}_4\text{OH}$ ], un reactivo de anhídrido [por ejemplo  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  o una combinación de  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  con reactivos de hidruro tal como  $\text{NaBH}_4$ ]

- 15 • i) tratamiento simultáneo con o tratamiento en forma de etapas por medio de la formación de imina con  $\text{BnNH}_2$ , un reactivo de anhídrido (ver anterior), ii) hidrogenación cat.

- un tratamiento con  $\text{BnNH}_2$  bajo condición de hidrogenación cat.

- i) tratamiento simultáneo con o tratamiento en forma de etapas por medio de la formación de imina con  $\text{PMBNH}_2$ , reactivo de hidruro (ver anterior), ii) CAN o DDQ (desbencilación oxidativa) o TFA

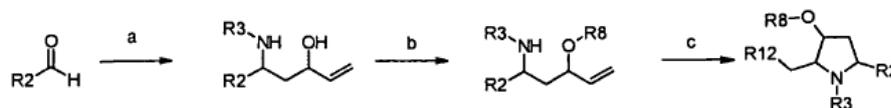
- 20 • i) tratamiento simultáneo con o tratamiento en forma de etapas por medio de la formación de imina con  $\text{Ph}_2\text{CHNH}_2$  (benzidrilamina), reactivo de hidruro (ver anterior), ii) desprotección con  $\text{TFA}/\text{Et}_3\text{SiH}$  o hidrogenación cat.

- i)  $\text{RONH}_2$  [formación de oxima] ii) Na o  $\text{BH}_3$  o hidrogenación cat. (por ejemplo Ra-Ni, Pd-C, Pt-C) [reducción de oxima] por lo que R es por ejemplo bencilo, p-metoxibencilo, o alilo.

- 25 • i) un reactivo de anhídrido [reducción a alcohol] ii) condición Mitsunobu utilizando  $\text{PPh}_3$ , DEAD, anión  $\text{N}_3$  o mesilación con  $\text{MsCl}$  y base luego anión  $\text{N}_3$  o bromación con condiciones tales como  $\text{NBS}/\text{PPh}_3$ ,  $\text{PBr}_3/\text{PPh}_3$ ,  $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$  luego anión  $\text{N}_3$  o  $\text{PBr}_3/\text{PPh}_3$  luego anión  $\text{N}_3$  iii)  $\text{PR}_3$  o hidrogenación cat. [reducción de azida] por lo que R es por ejemplo etapa de etilo o fenilina c) se emplean métodos estándar para la reacción de sustitución nucleófila con especies de anión  $\text{CN}$  (por ejemplo  $\text{NaCN}$ ,  $\text{KCN}$ ).

- 30 En la etapa e) la reacción de ciclización con R12X (R12 es arilo sustituido o no sustituido, o alquilo sustituido o no sustituido, X = halógeno o OM, OT, OTf) se realiza en la presencia de especies de catalizador Pd., un ligando adicional y una base. Un ejemplo ilustrativo de esta química se bosqueja en Organic Letters, 2007, Vol. 9, pp. 457-460.

1.7. Ruta AVII:



en donde R8 es como se define aquí por ejemplo H, Me, MOM, TBS, tetrahidrofuranilo, Bn, alilo. Mx es por ejemplo MgBr, MgI, MgCl, Li, también combinación con las especies ZnCl<sub>2</sub> o Cu.

- 5 La conversión de R3 y R8 se puede efectuar mediante la manipulación del grupo funcional estándar como se conoce bien en la técnica o como se describe específicamente aquí (excepto para H como R3, R8).

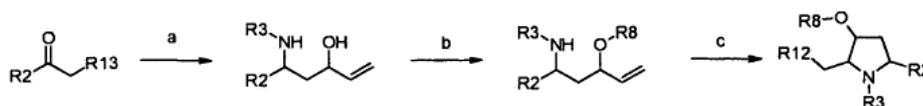
En la etapa a) se emplean métodos estándar para la introducción del aminoalcohol, tal como utilizando:

- 10 • i) RNH<sub>2</sub> [formación de imina: por ejemplo R = Boc, alquilsulfinilo, alcoxi] ii) AlilMx (ver anterior) iii) hidrólisis ácida (por ejemplo HCl ac) iv) protección con la fuente R3 v) oxidación de ozono seguido por reducción (por ejemplo PPh<sub>3</sub> o DMS) vi) VinilMx (Mx es por ejemplo MgBr, MgI, MgCl, Li, también combinación con las especies Zn o Cu).

- i) RNH<sub>2</sub> [formación de imina: por ejemplo R=Boc, alquilsulfinilo, alcoxi] ii) 3-ButenilMx (ver anterior) iii) oxidación alílica (por ejemplo SeO<sub>2</sub>).

- 15 En la etapa c) la reacción de ciclización con R12X (R12 es arilo sustituido o no sustituido, o alquilo sustituido o no sustituido, X = halógeno o OM, OT, OTf) se realiza en la presencia de especies de catalizador Pd., un ligando adicional y una base. Un ejemplo ilustrativo de esta química se bosqueja en Organic Letters, 2007, Vol. 9, pp. 457-460 1.8.

1.8. Ruta AVIII:



- 20 en donde R8 es como se define aquí por ejemplo H, Me, MOM, TBS, tetrahidrofuranilo, Bn, alilo. R13 es un grupo de extracción de electrones (por ejemplo CHO, COOMe, COOEt, COOBn, CN).

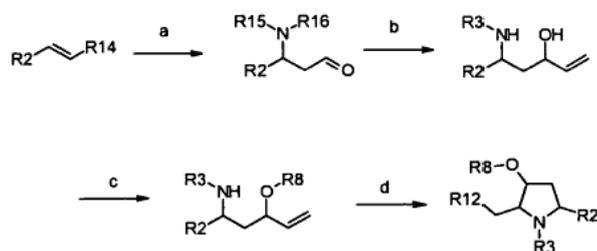
La conversión de R3 y R8 se puede efectuar mediante la manipulación del grupo funcional estándar como se conoce bien en la técnica o como se describe específicamente aquí (excepto para H como R3, R8).

En la etapa a) se emplean métodos estándar para la introducción del alcohol amino, tal como utilizando:

- 25 • i) RR'NH [formación de imina: por ejemplo R = H, Bn, Boc, alquilsulfinilo, alcoxi, siloxi; R' = H, Bn, Boc, alquilsulfinilo, alcoxi, siloxi] en la presencia de un ácido Lewis ii) Reducción de R13 (excepto para R13 =CHO) para dar el aldehído correspondiente iii) VinilMx (Mx es por ejemplo MgBr, MgI, MgCl, Li, también combinación con las especies Zn o Cu).

- 30 En la etapa c) la reacción de ciclización con R12X (R12 es arilo sustituido o no sustituido, o alquilo sustituido o no sustituido, X = halógeno o OM, OT, OTf) se realiza en la presencia de especies de catalizador Pd., un ligando adicional y una base. Un ejemplo ilustrativo de esta química se bosqueja en Organic Letters, 2007, Vol. 9, pp. 457-460.

1.9. Ruta AIX:



en donde R8 es como se define aquí por ejemplo H, Me, MOM, TBS, tetrahidrofuranilo, Bn, alilo. R14 es un grupo de extracción de electrones (por ejemplo COOMe, COOEt, COOBn, CN)

- 5 La conversión de R3, R8 se puede efectuar mediante la manipulación del grupo funcional estándar como se conoce bien en la técnica o como se describe específicamente aquí (excepto para H como R3, R8).

En la etapa a) se emplean métodos estándar para reacción aza-Michael, tal como utilizando:

- método de MacMillan (ver: Journal of the American Chemical Society, 2006, Vol. 128, No. 29, pp. 9328-9329) cuando R14 es CHO.
- 10 • Método de Badia (ver: The Journal of Organic Chemistry, 2004, Vol. 69, No. 7, 2588-2590, y referencias citadas aquí) cuando R14 es por ejemplo dialquil o diaril amida o alquil éster, seguido por la reducción para la preparación del aldehído correspondiente.

En la etapa c) se emplea el método estándar para la adición de VinilMx (Mx es por ejemplo MgBr, Mgl, MgCl, Li, también combinación con las especies Zn o Cu).

- 15 En la etapa d) la reacción de ciclización con R12X (R12 es arilo sustituido o no sustituido, o alquilo sustituido o no sustituido, X = halógeno o OM, OT, OTf) se realiza en la presencia de especies de catalizador Pd., un ligando adicional y una base. Un ejemplo ilustrativo de esta química se bosqueja en Organic Letters, 2007, Vol. 9, pp. 457-460.

1.10. Ruta AX:

- 20 Los compuestos de la fórmula (A1) se pueden preparar siguiendo la ruta sintética bosquejada en WO2006002004 A1 directamente o análogamente.

1.11. Ruta AXI:

Los compuestos de la fórmula (A1) se pueden preparar siguiendo la ruta sintética bosquejada en Synlett, 2001, No. 10, 1602-1604 directamente o análogamente.

- 25 1.12. Ruta AXII:

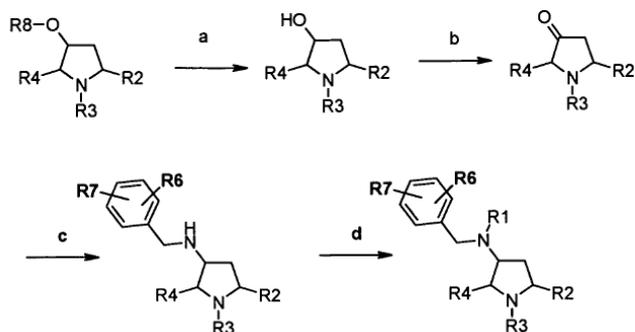
Los compuestos de la fórmula (A1) se pueden preparar siguiendo la ruta sintética bosquejada en The Journal of Organic Chemistry, 1194, Vol. 59, No. 8, 1958-1960 directamente o análogamente.

1.13. Ruta AXIII:

- 30 Los compuestos de la fórmula (A1) se pueden preparar siguiendo la ruta sintética bosquejada en Journal of Medicinal Chemistry, 2006, Vol. 49, No. 15, pp. 4745-4761 directamente o análogamente.

Utilizando cualquiera de las rutas AI a AXIII anteriores, la alcoxipirrolidina A1 se puede convertir en el compuesto de la fórmula (I) utilizando una de las rutas AXIV, AXV o AXVI mostradas adelante.

## 1.14. Ruta AXIV:



En la etapa a) la remoción de R8 se puede efectuar mediante la manipulación del grupo funcional estándar como se conoce bien en la técnica o como se describe específicamente aquí.

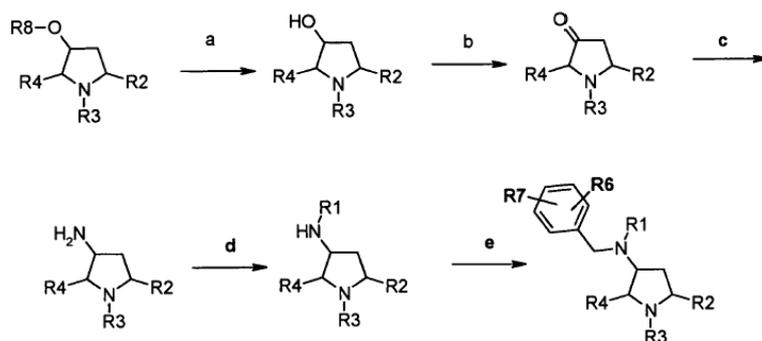
- 5 En la etapa b) se emplean métodos estándar para oxidar el alcohol, tal como el uso de un complejo de cromo (por ejemplo PDC, PCC o  $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ),  $\text{Pr}_4\text{NRuO}_4$ , níquel Raney, NCS/TEMPO, un reactivo de yodo hipervalente (por ejemplo peryodinano Dess-Martin,  $\text{PhI}(\text{OAc})_2/\text{TEMPO}$ ), NCS/DMS/base o un reactivo con base en DMSO (por ejemplo DMSO/DCC/ $\text{H}_3\text{PO}_4$ , DMSO/cloruro de oxalilo/ base o DMSO/ $\text{SO}_3$ /piridina).

- 10 En la etapa c) se emplean métodos estándar para aminación reductiva, tal como  $\text{ArCH}_2\text{NH}_2$ , reactivo de hidruro [ex.  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ,  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{LiBH}_4$ ,  $\text{BH}_3$ , borano de picolina, complejo de borano-piridina]; o  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ ; luego reactivo de hidruro tal como  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ,  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{LiBH}_4$ , borano, borano de picolina, complejo de borano-piridina,  $\text{LiAlH}_4$ , 9-BBN, Alpine borano®,  $\text{LiB}(\text{s-Bu})_3\text{H}$ ,  $\text{LiB}(\text{Sia})_3\text{H}$ ; o formación de imina catalizada o no catalizada por ácido seguido por la reducción mediante reactivos de hidruro (ver anterior).

- 15 En la etapa d) el grupo R1 se introduce mediante manipulación del grupo funcional usual en la amina, tal como alquilación, formación de carbamato, formación de urea, sustitución de  $\text{SRN1}$ , aminación de arilo y aminación reductiva.

EL grupo R3 se puede modificar en una etapa apropiada que tiene la definición deseada como se establece en las reivindicaciones mediante la química del grupo protector de nitrógeno estándar como se conoce en la técnica o como se describe aquí.

## 20 1.15. Ruta AXV:



En la etapa a) la remoción de R8 se puede efectuar mediante la manipulación del grupo funcional estándar como se conoce bien en la técnica o como se describe específicamente aquí.

- 25 En la etapa b) se emplean métodos estándar para oxidar el alcohol, tal como el uso de un complejo de cromo (por ejemplo PDC, PCC o  $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ),  $\text{Pr}_4\text{NRuO}_4$ , níquel Raney, NCS/TEMPO, un reactivo de yodo hipervalente (por ejemplo peryodinano Dess-Martin,  $\text{PhI}(\text{OAc})_2/\text{TEMPO}$ ), NCS/DMS/base o un reactivo con base en DMSO (por ejemplo DMSO/DCC/ $\text{H}_3\text{PO}_4$ , DMSO/cloruro de oxalilo/base o DMSO/ $\text{SO}_3$ /piridina).

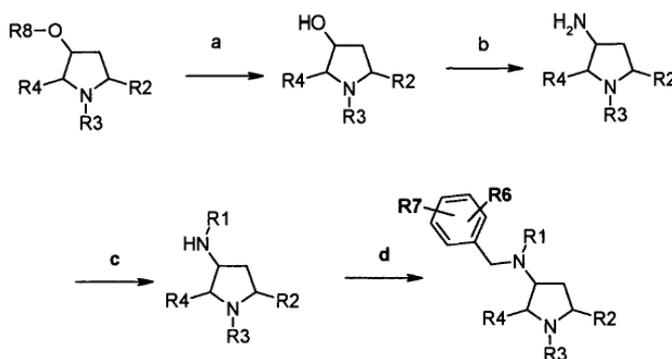
En la etapa c) se emplean métodos estándar para la introducción de la amina principal, tal como utilizando:

- un equivalente  $\text{NH}_3$  [por ejemplo  $\text{NH}_3/\text{EtOH}$ ,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{NH}_4\text{OH}$ ], un reactivo de anhídrido [por ejemplo  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  o una combinación de  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  con reactivos de hidruro tal como  $\text{NaBH}_4$ ]
  - i) tratamiento simultáneo con o tratamiento en forma de etapas por medio de la formación de imina con  $\text{BnNH}_2$ , un reactivo de anhídrido (ver anterior), ii) hidrogenación cat.
- 5
- un tratamiento con  $\text{BnNH}_2$  bajo condición de hidrogenación cat.
  - i) tratamiento simultáneo con o tratamiento en forma de etapas por medio de la formación de imina con  $\text{PMBNH}_2$ , reactivo de hidruro (ver anterior), ii)  $\text{CAN}$  o  $\text{DDQ}$  (desbencilación oxidativa) o  $\text{TFA}$
  - i) tratamiento simultáneo con o tratamiento en forma de etapas por medio de la formación de imina con  $\text{Ph}_2\text{CHNH}_2$  (benzhidrilamina), reactivo de hidruro (ver anterior), ii) desprotección con  $\text{TFA}/\text{Et}_3\text{SiH}$  o hidrogenación cat.
- 10
- i)  $\text{RONH}_2$  [formación de oxima] ii)  $\text{Na}$  o  $\text{BH}_3$  o hidrogenación cat. (por ejemplo  $\text{Ra-Ni}$ ,  $\text{Pd-C}$ ,  $\text{Pt-C}$ ) [reducción de oxima] por lo que  $\text{R}$  es por ejemplo bencilo, p-metoxibencilo, o alilo.
- 15
- i) un reactivo de anhídrido [reducción a alcohol] ii) condición Mitsunobu utilizando  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{DEAD}$ , anión  $\text{N}_3$  o mesilación con  $\text{MsCl}$  y base luego anión  $\text{N}_3$  o bromación con condiciones tal como  $\text{NBS}/\text{PPh}_3$ ,  $\text{PBr}_3/\text{PPh}_3$ ,  $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$  luego anión  $\text{N}_3$  o  $\text{PBr}_3/\text{PPh}_3$  luego anión  $\text{N}_3$  iii)  $\text{PR}_3$  o hidrogenación cat. [reducción de azide] por lo que  $\text{R}$  es por ejemplo etilo o fenilo.

En la etapas d) y e), el grupo  $\text{R}_1$  o el anillo bencilo sustituido, respectivamente, se introducen mediante la manipulación funcional usual en la amina, tal como alquilación, formación de carbamato, formación de urea, sustitución de  $\text{SRN1}$ , aminación de arilo y aminación reductiva para la etapa d) y preferiblemente alquilación y aminación reductiva para la etapa e).

- 20 El grupo  $\text{R}_3$  se puede modificar en una etapa apropiada por tener la definición deseada como se establece en las reivindicaciones mediante la química del grupo protector de nitrógeno estándar como se conoce en la técnica o como se describe aquí.

#### 1.16. Ruta AXVI:

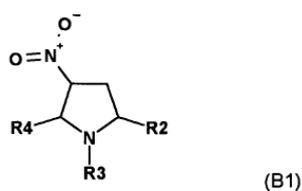


- 25 En la etapa a) la remoción de  $\text{R}_8$  se puede efectuar mediante la manipulación del grupo funcional estándar como se conoce bien en la técnica o como se describe específicamente aquí.

- 30 En la etapa b) se emplean métodos estándar para la introducción de la amina primaria, tal como utilizando: i) condición Mitsunobu utilizando  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{DEAD}$ , anión  $\text{N}_3$  o mesilación con  $\text{MsCl}$  y base luego anión  $\text{N}_3$  o bromación con condiciones tal como  $\text{NBS}/\text{PPh}_3$ ,  $\text{PBr}_3/\text{PPh}_3$ ,  $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$  luego anión  $\text{N}_3$  o  $\text{PBr}_3/\text{PPh}_3$  luego anión  $\text{N}_3$  ii)  $\text{PR}_3$  o hidrogenación cat. [reducción de azida].

En la etapas c) y d), el grupo  $\text{R}_1$  o el anillo bencilo sustituido, respectivamente, se introducen mediante la manipulación del grupo funcional usual en la amina, tal como alquilación, formación de carbamato, formación de urea, sustitución de  $\text{SRN1}$ , aminación de arilo y aminación reductiva para la etapa c) y preferiblemente alquilación y aminación reductiva para la etapa d).

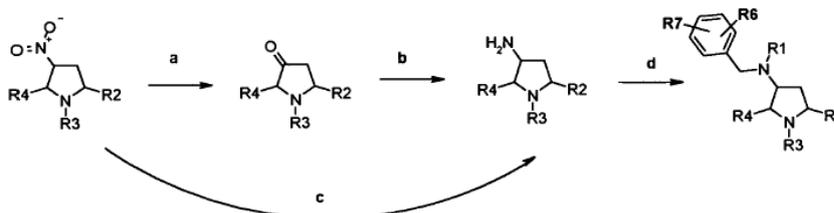
- 35 2. Procedimiento general B: utilizando nitropirrolidina B1



Los compuestos de la fórmula (B1) se pueden preparar siguiendo la ruta sintética bosquejada en Synlett, 2007, No. 15, pp.2355-2358 directamente o análogamente.

- 5 Utilizando la ruta anterior, la nitropirrolidina B1 se puede convertir en el compuesto de la fórmula (I) tal como utilizando la ruta BI mostrada adelante.

#### 2.1. Ruta BI:



En la etapa a) se emplean métodos estándar para la reacción Nef, tal como utilizando un reactivo de oxidación (por ejemplo  $\text{KMnO}_4$ , Ozono) y  $\text{H}_2\text{O}$  o una base seguido por un ácido prótico (por ejemplo  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{AcOH}$ ) y  $\text{H}_2\text{O}$ .

- 10 En la etapa b) se emplean métodos estándar para la introducción de la amina primaria como se describió anteriormente en el procedimiento A.

En la etapa c) se emplean métodos estándar para la reducción del grupo nitro para dar la amina primaria correspondiente, tal como utilizando  $\text{Zn}/\text{HCl}$ ,  $\text{Sml}_2$ ,  $\text{NiCl}_2/\text{NaBH}_4$ ,  $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ , o  $\text{Pd}/\text{C}$ .

- 15 En la etapa d) esta pirrolidina también se puede hacer reaccionar adicionalmente para formar un compuesto de la fórmula (I) mediante métodos de alquilación y manipulaciones del grupo protector de nitrógeno como se describió anteriormente en el procedimiento A.

#### 3. Procedimiento general C: utilizando la química Ynoate

- 20 Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar siguiendo la ruta sintética bosquejada en Synlett, 2004, No. 1, pp. 119-121, The Journal of Organic Chemistry, 2005, Vol. 70, No. 5, pp. 1791-1795 o The Journal of Organic Chemistry, 1992, Vol. 57, No. 5, pp. 1323-1324 directamente o análogamente.

#### 4. Procedimiento general D: utilizando la química de iones N-aciliminio

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar siguiendo la ruta sintética bosquejada en Chemistry Letters, 1991, Vol. 20, No. 1, pp. 81-84 directamente o análogamente.

#### 5. Procedimiento general E: preparación de pirrol sustituido

- 25 Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar a partir de pirrol sustituido análogamente y convertir la pirrolidina obtenida mediante métodos bosquejados en por ejemplo las rutas AXIV, AXV, AXVI o BI anteriores. Un ejemplo ilustrativo de la pirrolidina sustituida de pirrol se bosqueja en Journal of Organic Chemistry, 2002, Vol. 67, No. 10, pp. 3479-3486.

#### 6. Procedimiento general F: Utilizando la química de cicloadición 1,3-dipolar

- 30 Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar a partir de iluros azometina y una enamina análogamente. Un ejemplo ilustrativo de esta química se bosqueja en Tetrahedron, 1999, Vol. 55, No. 31, pp. 9535-9558.

#### 7. Procedimiento general G: Utilizando la química de ácido $\gamma$ -diamino

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar a partir de nitroolefina y - amino éster (o - amino amida) seguido por hidrogenólisis análogamente y convertir la pirrolidina obtenida mediante los métodos bosquejados en por ejemplo las rutas AXIV, AXV, AXVI o BI anteriores. Un ejemplo ilustrativo de esta química se bosqueja en Chemical Communications, 2001, No. 2, pp. 207-208.

- 5 Se pueden separar los racematos y las mezclas diastereoméricas en los isómeros puros o racematos en una forma conocida sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los componentes, por ejemplo mediante cristalización fraccional o mediante cromatografía quiral o separación de HPLC utilizando fases estacionarias quirales. Los racematos obtenidos se pueden resolver adicionalmente en las antípodas ópticas mediante métodos conocidos, por ejemplo mediante recristalización de un solvente ópticamente activo, cromatografía en adsorbentes quirales, con la ayuda de microorganismos adecuados, mediante división con enzimas inmovilizadas específicas, por medio de la formación de los compuestos de inclusión, por ejemplo utilizando éteres de corona quiral, solo se compleja un enantiómero, o mediante conversión en sales diastereoméricas, por ejemplo mediante la reacción de un racemato de sustancial final básico con un ácido ópticamente activo, tal como un ácido carboxílico, por ejemplo ácido tartárico o málico, o sulfónico, por ejemplo ácido canforsulfónico, y la separación de la mezcla de diastereómeros obtenida en esta forma, por ejemplo sobre la base de sus diferentes solubilidades, en los diastereómeros de los que el enantiómero deseado se puede liberar mediante la acción de los agentes adecuados. El enantiómero más activo se aísla ventajosamente.

La presente invención incluye todos los compuesto marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de la fórmula (I) en donde uno o más átomos se reemplazan mediante átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa usualmente encontrada en la naturaleza.

Ejemplos de isótopos adecuados para inclusión en los compuestos de la invención comprenden isótopos de hidrógeno, tal como  $^2\text{H}$  y  $^3\text{H}$ , carbono, tal como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ , cloro, tal como  $^{38}\text{Cl}$ , flúor, tal como  $^{18}\text{F}$ , yodo, tal como  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ , nitrógeno, tal como  $^{13}\text{N}$  y  $^{15}\text{N}$ , oxígeno, tal como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ , fósforo, tal como  $^{32}\text{P}$ , y azufre, tal como  $^{35}\text{S}$ .

La sustitución con los isótopos más pesados tal como deuterio, es decir  $^2\text{H}$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumenta la vida útil in vivo o reduce los requerimientos de dosificación, y por lo tanto se prefieren en algunas circunstancias.

Los compuestos marcados isotópicamente de la fórmula (I) de manera general se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en la técnica o mediante procesos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos y Secciones de Preparaciones que acompañan utilizando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

En los compuestos e intermedios de partida que se pueden convertir a los compuestos de la invención en una forma descrita aquí, los grupos funcionales presentes, tal como los grupos amino, tiol, carboxilo y hidroxilo, se protegen opcionalmente mediante métodos protectores convencionales que son comunes en la química orgánica preparativa. Los grupos amino, tiol, carboxilo y hidroxilo protegidos son aquellos que se pueden convertir bajo condiciones moderadas en grupos amino tiol, carboxilo e hidroxilo libres sin que se destruya la estructura molecular principal o que tengan lugar otras reacciones colaterales indeseadas.

El propósito de introducir los grupos protectores es para proteger los grupos funcionales de las reacciones indeseadas con los componentes de reacción bajo las condiciones utilizadas para llevar a cabo una transformación química deseada. La necesidad y elección de los grupos protectores para una reacción particular se conoce por aquellos expertos en la técnica y depende de la naturaleza del grupo funcional que se va a proteger (grupo hidroxilo, grupo amino, etc.), la estructura y estabilidad de la molécula de la que es parte el sustituyente y las condiciones de reacción.

Los grupos protectores bien conocidos que cumplen estas condiciones y su introducción y remoción se describen, por ejemplo, en McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, NY (1973); y Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., NY (1999).

Las reacciones mencionadas anteriormente se llevan a cabo de acuerdo con los métodos estándar, en la presencia o ausencia de diluyente, preferiblemente, tal como son inertes a los reactivos y son solventes de los mismos, de catalizadores, agentes de condensación o dichos otros agentes, respectivamente y/o atmósferas inertes, a bajas temperaturas, temperatura ambiente o temperaturas elevadas, preferiblemente en o cerca al punto de ebullición de los solventes utilizados, y en presión atmosférica o super-atmosférica. Los solventes, catalizadores y condiciones de reacción preferidos se establecen en los Ejemplos ilustrativos adjuntos.

La invención incluye adicionalmente cualquier variante de los procesos actuales, en los que un producto intermedio que se puede obtener en cualquier etapa de los mismos se utiliza como material de partida y se llevan a cabo las etapas restantes, o en las que se forman los materiales de partida in situ bajo las condiciones de reacción, o en las que se utilizan los componentes de reacción en la forma de sus sales o antípodos ópticamente puros.

5 Los compuestos de la invención e intermedios también se pueden convertir entre sí de acuerdo con métodos de manera general conocidos per se.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formular para rutas particulares de administración tal como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, etc. Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden hacer en una forma sólida que incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios, o en una forma líquida que incluye soluciones, suspensiones o emulsiones. Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes, o agentes reguladores, así como también adyuvantes, tal como conservantes, 15 estabilizantes, agentes humectantes, emulsificantes y reguladores etc.

Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos y cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

20 b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también

c) ligadores, por ejemplo, silicato de aluminio y magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o povidona; si se desea

d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, sabores y endulzantes.

25 Los comprimidos pueden ser recubiertos con película o recubiertos entéricos de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica. Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en la forma de comprimidos, lozenges, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos dispersables o gránulos, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de 30 composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste de agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones agradables y farmacéuticamente elegantes. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tal como carbonato de calcio, 35 carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes de unión, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos son cubiertos o no cubiertos mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y por lo tanto proporcionan una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un 40 material de retraso en el tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

45 Las composiciones inyectables son preferiblemente soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y supositorios que se preparan ventajosamente en forma de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones se pueden esterilizar y/o contienen adyuvantes, tal como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsificantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores. Adicionalmente, ellas también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

50 Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos de mezcla convencional, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente 0.1-75 %, preferiblemente aproximadamente 1-50 %, del ingrediente activo.

- 5 Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con el portador. Los portadores ventajosos incluyen solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para asistir el pasaje a través de la piel del anfitrión. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de una banda que comprende un miembro de respaldo, un reservorio que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente un índice que controla la barrera para suministrar el compuesto de la piel del anfitrión en un índice controlado y predeterminado durante un periodo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.
- 10 Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones rociables, por ejemplo, para suministro mediante aerosol o similares. Tales sistemas de suministro tópico en particular serán apropiados para aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para uso profiláctico en protectores solares, lociones, rociadores y similares. Estos así son particularmente adecuados para uso en formulaciones tópicas, que incluyen formulaciones cosméticas, bien conocidas en la técnica. Estas pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes que mejoran la tonicidad, reguladores y conservantes.
- 15 La presente invención proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, debido a que el agua puede facilitar la degradación de algunos de los compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, 5 %) se acepta ampliamente en las técnicas farmacéuticas como un medio de estimular almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar las características tal como vida útil o la estabilidad de las formulaciones durante el tiempo. Ver, por ejemplo, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, N.Y., 1995, pp. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos de los compuestos. Sin embargo, el efecto del agua en una formulación puede ser de gran importancia debido a que la humedad se encuentra comúnmente durante la fabricación, manipulación, empaque, almacenamiento, envío, y uso de las formulaciones.
- 20 Las composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o que contienen humedad baja y condiciones de baja humectación o baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación que comprenden lactosa y por lo menos un ingrediente activo que comprende una amina primaria o secundaria son preferiblemente anhidras si se espera el contacto sustancial con la humedad durante fabricación, empaque, y/o almacenamiento.
- 25 Una composición farmacéutica anhidra se debe preparar y almacenar de tal manera que se mantiene su naturaleza anhidra. De acuerdo con lo anterior, las composiciones anhidras se empaquetan preferiblemente utilizando los materiales conocidos para evitar la exposición al agua de tal manera que se pueden incluir en equipos de formulación adecuados. Ejemplos de empaque adecuado incluyen, pero no se limitan a, bolsas de aluminio selladas herméticamente, plásticos, contenedores de dosis unitaria (por ejemplo, frascos), empaques alveolado, y empaques de tiras.
- 30 La invención proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen el índice mediante el cual se descomponerá el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Tales agentes, que se denominan aquí como "estabilizantes," incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tal como ácido ascórbico, reguladores de pH, o reguladores de sal, etc.
- 35 La invención de forma similar se relaciona con una combinación de un compuesto de la presente invención respectivamente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos con un principio activo adicional. La combinación se puede hacer por ejemplo con los siguientes principios activos, seleccionados del grupo que consiste de un:
- 40 (i) Inhibidor de reductasa HMG-Co-A o una sal farmacéuticamente aceptable de mismo,
- (ii) antagonista del receptor angiotensina II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- 45 (iii) inhibidor de enzima que se convierte a angiotensina (ACE) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- (iv) bloqueador del canal de calcio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- (v) inhibidor de sintasa aldosterona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- (vi) antagonista de aldosterona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- 50 (vii) inhibidor de endipeptidasa de enzima/neuro (ACE/NEP) que se convierte a angiotensina dual o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

(viii) antagonista de entotelina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

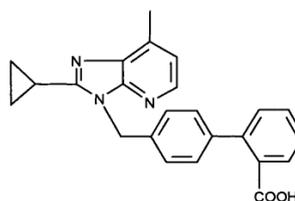
(ix) inhibidor renina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(x) diurético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

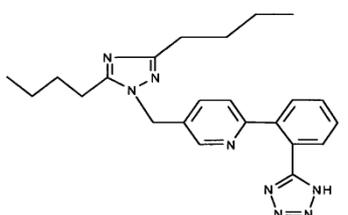
(xi) un imitador ApoA-I.

- 5 Un antagonista del receptor angiotensina II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se entiende que es un ingrediente activo que se une al subtipo de receptor AT1 de angiotensina II pero no resulta en la activación del receptor. Como una consecuencia de la inhibición del receptor AT1, estos antagonistas, por ejemplo, se pueden emplear como antihipertensivos o para tratar falla cardiaca congestiva.

- 10 La clase de los antagonistas del receptor AT1 comprende los compuestos que tienen diferentes características estructurales, se prefieren esencialmente las no peptídicas. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste de valsartan, losartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, saprisartan, tasosartan, telmisartan, el compuesto con la designación E-1477 de la siguiente fórmula

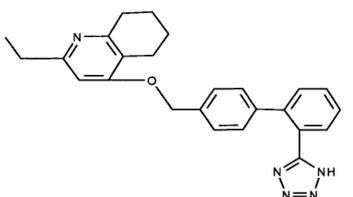


el compuesto con la designación SC-52458 de la siguiente fórmula



15

y el compuesto con la designación ZD-8731 de la siguiente fórmula



o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 20 El antagonista del receptor AT1 preferido son aquellos agentes que se han comercializado, se prefiere más valsartan o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

El inhibidor de reductasa HMG-Co-As (también llamado inhibidores de  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilglutaril-co-enzima-reductasa A) se entiende que son aquellos agentes activos que se pueden utilizar niveles de lípido inferiores que incluyen colesterol en sangre.

- 25 La clase de Inhibidor de reductasa HMG-Co-As comprende los compuestos que tienen diferentes características estructurales. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste de atorvastatina, cerivastatina, compactina, dalvastatina, dihidrocompactina, fludostatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, mevastatina, pravastatina, rivastatina, simvastatina, y velostatina, o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los inhibidores de reductasa HMG-Co-As preferidos son aquellos agentes que se han comercializado, se prefiere más fluvastatina y pitavastatina o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 La interrupción de la degradación enzimática de angiotensina I a angiotensina II con los inhibidores así llamados ACE (también llamados angiotensina que convierte los inhibidores de enzima) es una variante exitosa para la regulación de la presión sanguínea y también así hace disponible un método terapéutico para el tratamiento de falla cardiaca congestiva.

10 La clase de inhibidores ACE comprende los compuestos que tienen diferentes características estructurales. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste de alacepril, benazepril, benazeprilat, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltopril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, temocapril, y trandolapril, o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los inhibidores ACE preferidos son aquellos agentes que se han comercializado, se prefieren más benazepril y enalapril.

15 La clase de los CCB comprende esencialmente dihidropiridinas (DHP) y no DHP tal como los CCB del tipo diltiazem y el tipo verapamil.

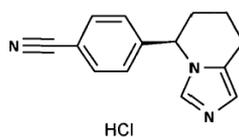
20 Un CCB útil en dicha combinación es preferiblemente un DHP representativo seleccionado del grupo que consiste de amlodipina, felodipina, riosidina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, y nivaldipina, y es preferiblemente un no DHP representativo seleccionado del grupo que consiste de flunarizina, prenilamina, diltiazem, fendilina, galopamil, mibefradil, anipamil, tiapamil y verapamil, y en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Todos estos CCB se utilizan terapéuticamente, por ejemplo como fármacos anti-hipertensivos, antiangina pectoris o anti-arritmicos. Los CCB preferidos comprenden amlodipina, diltiazem, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, y verapamil, o, por ejemplo dependiendo del CCB específico, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Especialmente el DHP preferido es amlodipina o una sal farmacéuticamente aceptable, especialmente el besilato, del mismo. Un representante especialmente preferido de los no DHP es verapamil o una sal farmacéuticamente aceptable, especialmente el clorhidrato, de los mismos.

30 El inhibidor de sintasa aldosterona es una enzima que convierte la corticosterona a aldosterona al hidroxilar la corticosterona para formar 18-OH-corticosterona y 18-OH-corticosterona a aldosterona. La clase de inhibidor de sintasa aldosterona se sabe que se aplica para el tratamiento de hipertensión y aldosteronismo primario que comprende el inhibidor esteroide y no esteroide de sintasa aldosterona, siendo el último el más preferido.

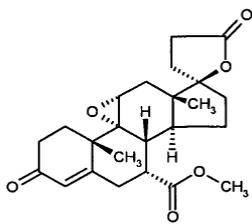
Se da preferencia a un inhibidor de sintasa aldosterona comercialmente disponible o aquellos inhibidores de sintasa aldosterona que se han aprobado por las autoridades sanitarias.

35 La clase de inhibidor de sintasa aldosterona comprende los compuestos que tienen diferentes características estructurales. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste de los inhibidores aromatasas no esteroides anastrozol, fadrozol (que incluyen el enantiómero (+) del mismo), así como también el exemastan o del inhibidor aromatasas esteroide, o, en cada caso donde sea aplicable, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los inhibidores de sintasa aldosterona no esteroides más preferidos son el enantiómero (+) del clorhidrato de fadrozol (patentes Estadounidenses 4617307 y 4889861) de la fórmula



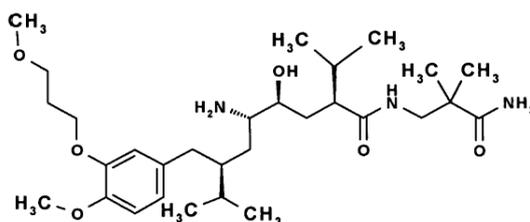
40 Un antagonista de aldosterona esteroide más preferido es eplerenona de la fórmula



o espironolactona.

5 Un inhibidor de endopeptidasa de enzima/neutro que convierte la angiotensina dual preferido (ACE/NEP) es, por ejemplo, omapatrilato (cf. EP 629627), fasidotril o fasidotrilato, o, si es apropiado, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un antagonista de entotelina preferido es, por ejemplo, bosentan (cf. EP 526708 A), adicionalmente, tezosentan (cf. WO 96/19459), o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Un inhibidor de renina es, por ejemplo, un inhibidor renina no peptídico tal como el compuesto de la fórmula



10 químicamente definido como 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)-2,7-di(1-metiletil) -4 -hidroxi-5-amino-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)fenil]-octanamida. Este representante se describe específicamente en la EP 678503 A. Especialmente se prefiere la sal de hemi-fumarato del mismo.

Un diurético es, por ejemplo, un derivado tiazida seleccionado del grupo que consiste de clorotiazida, hidrocloreotiazida, metilclorotiazida, y clorotalidón. El más preferido es hidrocloreotiazida.

15 Un imitador ApoA-I es, por ejemplo, el péptido D4F, especialmente de la fórmula D-W-F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F

Preferiblemente, las cantidades terapéuticamente afectivas unidas de los agentes activos de acuerdo con la combinación de la presente invención se pueden administrar simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden, separadamente o en una combinación fija.

20 La estructura de los agentes activos identificados como genéricos o de nombres comerciales se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de las bases de datos, por ejemplo IMS LifeCycle (por ejemplo IMS World Publications). Cualquier persona experta en la técnica permite completamente identificar los agentes activos y, con base en estas referencias, de forma similar permite fabricar y probar las indicaciones y propiedades farmacéuticas en los modelos de prueba estándar, in vitro e in vivo.

25 Adicionalmente, las combinaciones como se describió anteriormente se pueden administrar a un sujeto por medio de la administración simultánea, separada o secuencial (uso). La administración simultánea (uso) puede tener lugar en la forma de una combinación fija con dos o más ingredientes activos, o al administrar simultáneamente dos o más de los compuestos que se formulan independientemente. La administración secuencial (uso) significa preferiblemente la administración de uno (o más) de los compuestos o ingredientes activos de una combinación en un punto de tiempo, otros compuestos o ingredientes activos en un punto de tiempo diferentes, que es, en una forma crónicamente en etapas, preferiblemente de tal manera que la combinación muestra más eficiencia que los compuestos únicos administrados independientemente (especialmente que muestra sinergismo). La administración separada (uso) significa preferiblemente la administración de los compuestos o ingredientes activos de la combinación independientemente entre sí en diferentes puntos de tiempo, preferiblemente significa que se administran dos compuestos de tal manera que no se superponen los niveles sanguíneos medibles de ambos compuestos que están presentes en una forma superpuesta (al mismo tiempo).

También son posibles las combinaciones de dos o más de las administraciones secuenciales, separadas y simultáneas, preferiblemente de tal manera que la combinación de fármacos-compuestos muestran un efecto

terapéutico vinculado que excede el efecto encontrado cuando se utilizan la combinación de fármacos-compuesto independientemente en intervalos de tiempo tan grandes que no se puede encontrar efecto mutuo sobre su eficiencia terapéutica, se prefiere especialmente un efecto sinérgico.

Adicionalmente, la presente invención proporciona:

- 5 - una composición farmacéutica o combinación de la presente invención para uso como un medicamento;
- el uso de una composición farmacéutica o combinación de la presente invención para el retraso de la progresión y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediada por CETP o respuesta a la inhibición de CETP.
- 10 - el uso de una composición farmacéutica o combinación de la presente invención para el retraso de la progresión y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionada de hiperlipidemia, arteriosclerosis, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastorno cardiovascular, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad de arteria coronaria, enfermedad vascular coronaria, angina, isquemia, isquemia cardíaca, trombosis, infarto cardíaco tal como infarto del miocardio, apoplejía, enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión, reestenosis post-angioplastia, hipertensión, falla cardíaca congestiva, diabetes tal como diabetes mellitus tipo II,
- 15 complicaciones diabéticas vasculares, obesidad o endotoxemia etc.

La composición o combinación farmacéutica de la presente invención puede estar en dosificación unitaria de aproximadamente 1-1000 mg de los ingredientes activos para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, preferiblemente aproximadamente 5-500 mg de los ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de la misma, es dependiente de las especies del sujeto, el peso corporal, la edad y condición individual, el trastorno o enfermedad o la severidad de la misma que se va a tratar. Un médico o veterinario experto puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los

20 ingredientes activos necesarios para evitar, tratar o inhibir el progreso del trastorno o la enfermedad.

Las propiedades de dosificación mencionadas anteriormente son demostrables en pruebas in vitro e in vivo utilizando ventajosamente los mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos o órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar in vitro en la forma de soluciones, por ejemplo, preferiblemente soluciones acuosas, e in vivo entéricamente, parenteralmente, ventajosamente intravenosamente, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación in vitro puede variar entre aproximadamente concentraciones de  $10^{-3}$  molar y  $10^{-9}$  molar. Una cantidad terapéuticamente

25 afectiva in vivo puede variar dependiendo de la ruta de administración, entre aproximadamente 0.1-500 mg/kg, preferiblemente entre aproximadamente 1-100 mg/kg.

30

El efecto inhibitorio CETP de los compuestos de la presente invención se puede determinar utilizando los modelos de prueba o ensayos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la EP1115695B1 describe los ensayos de actividad CETP in vitro y in vivo. En particular, se utilizan los siguientes ensayos.

(1) Ensayo in vitro CETP:

35 El Equipo de Actividad CETP (#RB-RPAK) se compra de Roar Biochemical, Inc. (New York, NY, USA). A cada pozo de una placa de mitad de área NBS de 96 pozos (costar #3686), 1.2 ng/pozo de la solución donante, 1 mL de la solución receptora y 5 mL de solución del compuesto diluido en 100 % de DMSO se agregan a 38 mL de regulador que contiene 10 mM Tris, 150 mM NaCl y 2 mM EDTA, pH 7.4. Luego, la placa se sella con Selladores Themowell™ (costar #6524) y seguido por una mezcla en un agitador de placa mediante MICROPLATE MIXER MPX-96 (IWAKI)

40 en potencia 3 durante 10 seg a temperatura ambiente. Después de 10 min de incubación a 37° C, la reacción se inicia al agregar 5 mL de solución rhCETP (Cardiovascular Target, New York, NY, USA) y se mezcla en el agitador de placa durante 10 seg, luego la intensidad de fluorescencia a 0 min se mide mediante un ARVO SX (Perkin Elmer, USA) en longitud de onda de excitación de 465 nm y longitud de onda de emisión de 535 nm. Después de incubación de 120 min a 37° C, se mide de nuevo la intensidad de fluorescencia. La inhibición de la actividad

45 rhCETP mediante un compuesto se calcula mediante el siguiente cálculo. % de inhibición=  $\{1 - (F_{120} - F_0) / (f_{120} - f_0)\} \times 100$  F: mide la intensidad de fluorescencia con el compuesto a 0 o 120 min. f: mide la intensidad de fluorescencia sin el compuesto a 0 o 120 min.

Se determinan los valores  $IC_{50}$  de la curva de efecto de dosis mediante el software Origin. Los valores  $IC_{50}$ , especialmente de aproximadamente 0.1 nM a aproximadamente 50 mM, se determinan para los compuestos de la

50 presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

(2) Efectos en los niveles de HDL en plasma en hámster:

Los efectos de los compuestos en el nivel de colesterol en HDL en hámsters se investigan mediante el método reportado previamente con algunas modificaciones (Eur. J. Pharmacol, 466 (2003) 147-154). En resumen, hámsters Sirios macho (10-11 semanas de edad, SLC, Shizuoka, Japón) se alimentan con dieta alta en colesterol durante dos semanas. Luego, los animales se dosifican únicamente con el compuesto suspendido con solución de carboxil metil celulosa. Los niveles de colesterol HDL se miden al utilizar el equipo comercialmente disponible (Wako Pure Chemical, Japón) después de la precipitación de lipoproteínas que contienen la apolipoproteína B (apoB) con 13 % de polietilenglicol 6000.

(3) Preparación de una pro-apolipoproteína AI humana (pro-apoAI)

El cADN de pro-apoAI humano (número de acceso NCBI: NMR\_000039) se clona del cADN de hígado humano Quick- Clone™ (Clontech, CA) y se inserta en un vector pET28a (Novagen, Alemania) para expresión bacteriana. La proteína expresada como una proteína de fusión con 6xHis Tag en el terminal N en BL-21 Gold (DE3) (Stratagene, CA) se purifica utilizando HiTrap Chelating (GE Healthcare, CT).

(4) Preparación de la microemulsión donante

La microemulsión que contiene Pro-apoAI como una partícula donante se prepara luego de reportes previos (J. Biol. Chem., 280:14918-22). Se disuelven gliceril trioleato (62.5 ng, Sigma, MO), 3-sn-fosfatidilcolina (583 ng, Wako Pure Chemical Industries, Japón), y colesterol BODIPY® FL C12 (250 ng, Invitrogen, CA) en 1 mL de cloroformo. La solución se evapora, luego que se retira el solvente residual en vacío más de 1 hr. La mezcla de lípido seca se disuelve en 500 mL del regulador de ensayo (50 mM Tris-HCl (pH7.4) que contiene 150 mM NaCl y 2 mM EDTA) y se somete a sonicación a 50° C con una micropunta (MICROSON™ ULTRASONIC CELL DISRUPTOR, Misonix, Farmingdale, NY) una potencia de salida 006 durante 2 min. Después de sonicación, la solución se enfría a 40° C, se agrega a 100 mg de pro-apoAI humano, y se somete a sonicación en potencia de salida 004 durante 5 min a 40° C. La solución, la microemulsión BODIPY-CE como una molécula donante se almacena a 4° C después de filtración a través de un filtro de PVDF de 0.45 mm.

(5) Ensayo de actividad in vitro CETP en plasma humano

Muestras de plasma EDTA humano de hombres saludables se compran de NewDrug Development Research Center, Inc. Se prepara la solución donante mediante una dilución de la microemulsión de donante con regulador de ensayo. El plasma humano (50 mL), regulador de ensayo (35 mL) y el compuesto de prueba disuelto en dimetilsulfóxido (1 mL) se agregan a cada pozo de la placa de fondo plano negro de mitad de área de 96 pozos. La reacción se inicia mediante la adición de la solución donante (14 mL) en cada pozo. Las intensidades de fluorescencia se miden cada 30 min a 37° C con longitud de onda de excitación de 485 nm y longitud de onda de emisión de 535 nm. La actividad CETP (FI/min) se define como los cambios de la intensidad de fluorescencia de 30 a 90 min. El valor IC<sub>50</sub> se obtienen mediante ecuación logística (Y= Fondo + (Superior-Fondo)/(1+(x/IC<sub>50</sub>)^pendiente Hill)) utilizando el software Origin, versión 7.5 SR3. Los compuestos de la fórmula I exhiben actividad inhibitora con un valor IC<sub>50</sub> en el rango de aproximadamente de 0.001 a 100 mM, especialmente de 0.01 a 10 mM.

Los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos tiene actividad inhibitora CETP superior en mamíferos (por ejemplo, humano, mono, bovino, caballo, perro, gato, conejo, rata, ratón y similares), y se puede utilizar como inhibidores de actividad CETP. Adicionalmente, utilizando la actividad inhibitora CETP superior de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, los compuestos de la presente invención son útiles como agentes farmacéuticos efectivos para la profilaxis o el tratamiento de o retraso de la progresión palpable de las enfermedades en las que está implicado el CETP (por ejemplo, hiperlipidemia, arteriosclerosis, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastorno cardiovascular, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad de arteria coronaria, enfermedad vascular coronaria, angina, isquemia, isquemia cardíaca, trombosis, infarto cardíaco tal como infarto del miocardio, apoplejía, enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión, reestenosis post-angioplastia, hipertensión, falla cardíaca congestiva, diabetes tal como diabetes mellitus tipo II, complicaciones diabéticas vasculares, obesidad o endotoxemia etc.), particularmente como agentes terapéuticos o profilácticos para hiperlipidemia o enfermedades arterioscleróticas.

Tabla 1: Actividad Inhibidora de los Compuestos

Ejemplo No	IC50 (nM)
9	53
9-6	70

Abreviaturas

Ac: Acetilo

ac: acuoso

Ar: aromático

5 BBN: borabicyclo[3.3.1]nonano

dba:dibencilidenoacetona

Bn: bencilo

Boc: tert-butoxicarbonilo

Bu: n-butilo

10 CAN: nitrato de amonio cérico

DDQ: 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona

DEAD: dietil azodicarboxilato

DIPEA: N,N-diisopropiletilamina

DMAP: N,N-dimetilaminopiridina

15 DME: 1,2-dimetoxietano

DMF: N,N-dimetilformamida

DMSO: dimetil sulfóxido

dppf: 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno

EDTA: ácido etilendiaminatetraacético

20 ESI: ionización de electrorociado

Et: etilo

EtOAc: acetato de etilo

h: horas

HCl: cloruro de hidrógeno

25 HOAt: 1-hidroxi-7-azabenzotriazol

HOBt: 1-hidroxibenzotriazol

HPLC: cromatografía líquida de alta presión

IPA: 2-propanol

iPr: isopropilo

30 IR: infrarojo

KHMDS: hexametildisilazanida de potasio

LC: cromatografía líquida

LDA: diisopropilamida de litio

LHMDS: hexametildisilazanida de litio

Me: metilo

5 min: minutos

MS: espectrometría de masa

Ms: mesilo, metanosulfonilo

NBS: N-bromosuccinimida

RMN: resonancia magnética nuclear

10 Ph: fenilo

PMB: p-metoxibencilo

RP: fase inversa

TA: temperatura ambiente

s-Bu: sec-butilo

15 Sia: siamilo

SFC: cromatografía fluida supercrítica

Tf: triflato

TFA: ácido trifluoroacético

THF: tetrahidrofurano

20 TLC: Cromatografía de capa delgada

Ts: tosilo

tBu: tert-butilo

tol: tolilo

WSCD: carbodiimida soluble en agua, 1-etil-3-(3-dimetilamino propil) carbodiimida

## 25 EJEMPLOS

Las temperaturas se dan en grados centígrados. Si no se menciona otra cosa, todas las evaporaciones se realizan bajo presión reducida, preferiblemente entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son aquellas convencionales en la técnica. Se ha encontrado que los compuestos en los siguientes ejemplos tienen valores  $IC_{50}$  en el rango de aproximadamente 0.1 nM a aproximadamente 10,000 nM para CETP.

Las condiciones para medir los tiempos de retención son como sigue:

Condición A (HPLC)

Columna: ACQUITY UPLCTM BEH C18 1.7 um, 50 x 2.1 mm.

Índice de flujo: 0.5 ml/min

Fase móvil: A) TFA / agua (0.1 / 100, v / v), B) TFA / acetonitrilo (0.1 / 100, v / v)

5 Gradiente: 5 % de B en 0.5 min, luego gradiente lineal de 5 % de B a 100 % de B en 1.5 min luego 100 % de B en 1 min

Detección: UV a 215 nm

Condición B (HPLC)

Columna: ACQUITY UPLCTM BEH C18 1.7 um, 50 x 2.1 mm.

Índice de flujo: 0.5 ml / min

10 Fase móvil: A) TFA / agua (0.1 / 100, v / v), B) TFA / acetonitrilo (0.1 / 100, v / v)

Gradiente: 5 % de B en 0.5 min, luego gradiente lineal de 5 % de B a 100 % de B en 5.0 min luego 100 % de B en 1.5 min

Detección: UV a 215 nm

Condición C (HPLC) Columna: CombiScreen ODS-AM, 50 x 4.6 mm.

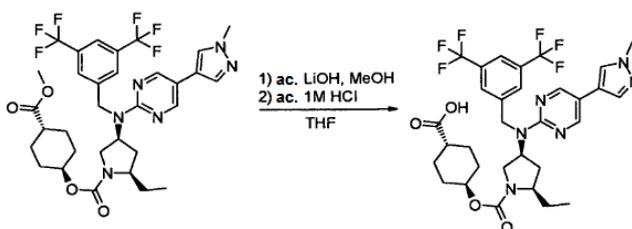
15 Índice de flujo: 2.0 ml / min

Fase móvil: A) TFA / agua (0.1 / 100, v / v), B) TFA / acetonitrilo (0.1 / 100, v / v)

Gradiente: gradiente lineal de 5 % de B a 100 % de B en 5 min luego 100 % de B en 2 min

Detección: UV a 215 nm

20 **Ejemplo de referencia 4: Síntesis de 4-carboxi-ciclohexil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2-il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico**

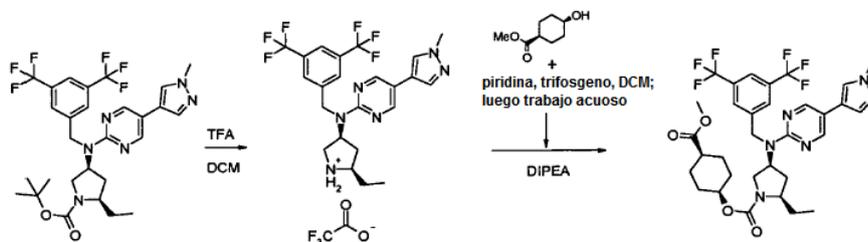


25 Se disuelven trans -4 -metoxicarbonil -1 -ciclohexil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1-carboxílico (0.101 mmol; 69 mg) y monohidrato de hidróxido de sodio (0.381 mmol; 16 mg) en THF (1mL), agua (0.5 mL) y MeOH (0.1 mL). La solución se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detiene con HCl 1M acuoso (0.95 mL) y se agita durante 15 minutos. A la mezcla se agrega diclorometano y la capa orgánica se separa y luego se concentra bajo presión reducida. El producto deseado, 4-carboxi-ciclohexil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2-il]- amino} -2 -etilpirrolidina -1 -carboxílico, se obtiene en 90% de rendimiento (60 mg); ESI-MS m/z: 669 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención 2.13 min (condición A).

30 El siguiente compuesto se prepara siguiendo el procedimiento del Ejemplo de Referencia 4. Ejemplo 4-9: 4-carboximetil-ciclohexilmetil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina -1-carboxílico

No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo retención (min)	Material de partida
4-9		697	2.20 (condición A)	

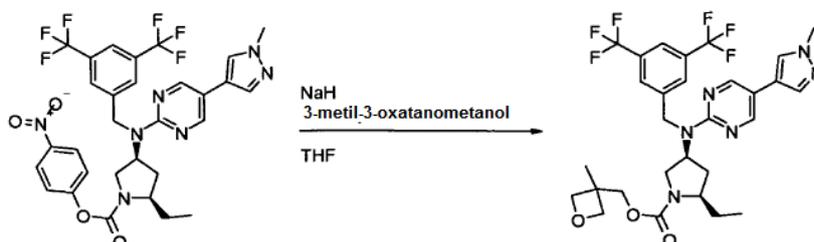
**Ejemplo de referencia 7: Síntesis de cis -4 -metoxicarbonilciclohexil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2-il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico**



- 5 A una solución de tert- butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino)- 2-etil-pirrolidina -1 -carboxílico (0.117 mmol; 70 mg) en diclorometano (1.2 mL) se agrega ácido trifluoroacético (0.4 mL). La mezcla se agita durante 1 hora, y luego se concentra bajo presión reducida para dar el trifluoroacetato de amonio crudo; ESI-MS m/z: 499 [M-CF<sub>3</sub>COO+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención 1.82 min (condición A).
- 10 A una solución de metil éster de ácido cis -4 -Hidroxiciclohexanocarboxílico (4.05 mmol; 640 mg) y trifosgeno (2.70 mmol; 801 mg) en diclorometano (20 mL) se agrega lentamente una solución de piridina (4.25 mmol; 336 mg) en diclorometano (20 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas a temperatura ambiente, y luego se detiene con solución de cloruro de amonio acuosa saturada, se extrae dos veces con diclorometano. La capa orgánica combinada se lava con solución salina, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, se concentra bajo presión reducida para dar el material crudo (848 mg).
- 15 Luego, una mezcla de 52 mg del residuo obtenido y el volumen completo del trifluoroacetato de amonio crudo y N,N -diisopropil-etilamina (0.936 mmol; 121 mg) se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con diclorometano y agua. La capa orgánica después de secado se separa para concentrar bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/EtOAc) para dar cis- 4-metoxicarbonilciclohexil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina -1 -carboxílico (76 mg, 95 %); ESI-MS m/z: 683 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención 2.26 min (condición A).
- 20 El siguiente compuesto se prepara siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 7 utilizando los alcoholes correspondientes.

- 25 **Ejemplo 7-12: 4-etoxicarbonilmetil-ciclohexilmetil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina- 1-carboxílico**

7-12		725	2.47 (condición A)	
------	--	-----	--------------------	--

**Ejemplo 9: Síntesis de 3 -metil -oxetan-3-ilmetil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2-il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico**

5 A una mezcla de 3 -metil -3-oxetanometanol (0.202 mmol; 20.6 mg) e hidruro de sodio (60% de dispersión de aceite en aceite mineral; 8.1 mg) en THF(0.5 mL) se agrega una solución de 4-nitro-fenil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico (0.101 mmol; 67 mg) en THF (0.5 mL). La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, luego se detiene con cloruro de amonio acuoso saturado. El producto se extrae tres veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con solución salina, se seca sobre Na<sub>2</sub>S<sub>4</sub>, se filtra, se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/EtOAc), seguido por otra cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol) para dar 3 -metil -oxetan-3-ilmetil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2-il]- amino}-etilpirrolidina -1 -carboxílico (40.7 mg, 64 %); ESI-MS m/z: 626 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención 2.19 min (condición A).

15 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 0.84 (t, J=7.30 Hz, 3 H) 1.32 (br s, 3 H), 1.50 - 1.60 (m, 1 H), 1.71 - 1.79 (m, 1 H) 1.84 - 2.15 (m, 1 H) 2.31 (br s, 1 H) 3.16 - 3.21 (m, 1 H) 3.81 - 3.95 (m, 5 H), 4.15 (br s, 2 H) 4.36 - 4.39 (m, 2 H) 4.51 - 4.54 (m, 2 H) 4.89 - 4.99 (m, 2 H) 5.17 - 5.26 (m, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.66 (s, 3 H) 7.77 (s, 1 H) 8.44 (s, 2 H)

El siguiente compuesto se prepara siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9 utilizando los alcoholes correspondientes.

**20 Ejemplo 9-6: 3-etil-oxetan-3-ilmetil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina -1-carboxílico**

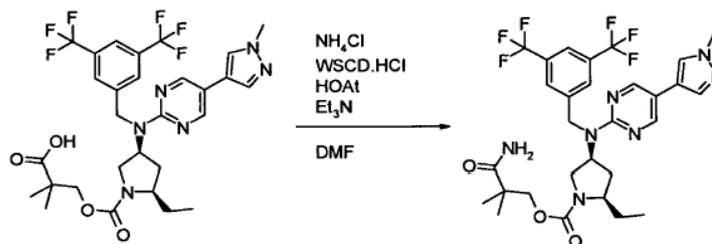
No	Producto	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	tiempo retención (min)	Material de partida	Material de partida
9-6		641	2.24 (condición A)		

Las reacciones (Nº 1, 4 & 5 en la tabla anterior) se llevan a cabo a 60°C.

**Ejemplo 9-6**

25 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 0.84 (t, J=7.30 Hz, 3 H), 0.91 (t, J=7.56 Hz, 3 H), 1.51 - 1.58 (m, 1 H), 1.70 - 1.79 (m, 3 H), 1.84 - 2.16 (m, 1 H), 2.31 (br s, 1 H), 3.18 (t, J=10.32 Hz, 1 H), 3.81 - 4.00 (m, 5 H), 4.20 (br s, 2 H), 4.34 - 4.39 (m, 2 H), 4.47 - 4.49 (m, 2 H), 4.89 - 4.99 (m, 2 H), 5.17 - 5.26 (m, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.67 (s, 3 H), 7.77 (s, 1 H), 8.44 (s, 2 H)

**30 Ejemplo de referencia 13: Síntesis de 2-carbamoilo-2 -metil -propil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2-il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico**



- 5 A una solución de 2-carboxi -2 -metilpropil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} 2-etil-pirrolidina -1 -carboxílico (0.016 mmol; 10 mg), cloruro de amonio (0.032 mmol; 1.7 mg), clorhidrato de WSCD (0.032 mmol; 7.3 mg), HOAt (0.032 mmol; 4.4 mg) en DMF (0.4 ml) se agrega trietilamina (0.080 mol; 8.1 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 18.5 horas a la misma temperatura, y luego se detiene con agua. El producto se extrae tres veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con solución salina, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía preparativa de capa delgada sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano / MeOH) para dar 2-carbamoilo-2 -metil -propil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{ (3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina -1 -carboxílico (4.1 mg, 40 %); ESI-MS m/z: 642 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención 2.04 min (condición A).

Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 13 utilizando las aminas correspondientes.

- 15 **Ejemplo 13-1: 2 -metil -2 -metilcarbamoilo-propil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina- 1-carboxílico**

**Ejemplo 13-2: 1-dimetilcarbamoilo -1 -metiletil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina- 1-carboxílico**

No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo retención (min)	Material Partida	Material Partida
13-1		656	2.08 (Condición A)	H <sub>2</sub> N-	
13-2		656	4.20 (Condición B)		

**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto seleccionado del grupo consistente de:

(4-carboximetil-ciclohexilmetil éster del ácido (2R,4S)-4-((3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino)-2-etil-pirrolidin-1-carboxílico (Ex. 4-9);

5 3-metil-oxetan-3-ilmetil éster del ácido (2R,4S)-4-((3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino)-2-etil-pirrolidin-1-carboxílico (Ej 9);

4-etoxicarbonilmetil-ciclohexilmetil éster del ácido (2R,4S)-4-((3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino)-2-etil-pirrolidin-1-carboxílico (Ej 7-12);

10 3-etil-oxetan-3-ilmetil éster del ácido (2R,4S)-4-((3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino)-2-etil-pirrolidin-1-carboxílico (Ej 9-6);

2-metil-2-metilcarbamoil-propil éster del ácido (2R,4S)-4-((3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino)-2-etil-pirrolidin-1-carboxílico (Ej 13-1); y

Ácido (2R,4S)-4-((3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino)-2-etil-pirrolidin-1-carboxílico acid 1-dimetilcarbamoil-1-metil-etil éster (Ej 13-2);

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una composición farmacéutica, que comprende:

una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

3. Una composición farmacéutica, que comprende:

20 una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y

uno o más agentes terapéuticamente activos seleccionados del grupo que consiste de un:

(i) Inhibidor de reductasa HMG-Co-A o una sal farmacéuticamente aceptable de mismo,

(ii) antagonista del receptor angiotensina II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(iii) inhibidor de enzima que se convierte a angiotensina (ACE) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

25 (iv) bloqueador del canal de calcio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(v) inhibidor de sintasa aldosterona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(vi) antagonista de aldosterona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(vii) inhibidor de endopeptidasa de enzima/neutro (ACE/NEP) que se convierte a angiotensina dual o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

30 (viii) antagonista de entotelina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(ix) inhibidor de renina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(x) diurético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

(xi) un imitador ApoA-1.

4. Un compuesto de de acuerdo con la reivindicación 1 para uso como un medicamento.

5. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediado por CETP o la respuesta a la inhibición de CETP, en donde el trastorno o la enfermedad se selecciona de hiperlipidemia, arteriosclerosis, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastorno cardiovascular, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad de arteria coronaria, enfermedad vascular coronaria, angina, isquemia, isquemia cardíaca, trombosis, infarto cardíaco tal como infarto del miocardio, apoplejía, enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión, reestenosis post-angioplastia, hipertensión, falla cardíaca congestiva, diabetes tal como diabetes mellitus tipo II, complicaciones diabéticas vasculares, obesidad o endotoxemia.