

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 434 417**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01)

**A61K 31/5377** (2006.01)

**A61P 3/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.11.2008 E 11188373 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2013 EP 2463282**

54 Título: **Derivados del 4-bencilamino-1-carboxi acil-piperidina como inhibidores de CETP útiles para el tratamiento de enfermedades tales como hiperlipidemia o arteriosclerosis**

30 Prioridad:

**05.11.2007 US 985456 P**

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

**16.12.2013**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MOGI, MUNETO;  
YAMADA, KEN;  
YASOSHIMA, KAYO;  
KAWANAMI, TOSHIO;  
UMEMURA, ICHIRO;  
IWAKI, YUKI;  
QIN, HONGBO y  
IMASE, HIDETOMO**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

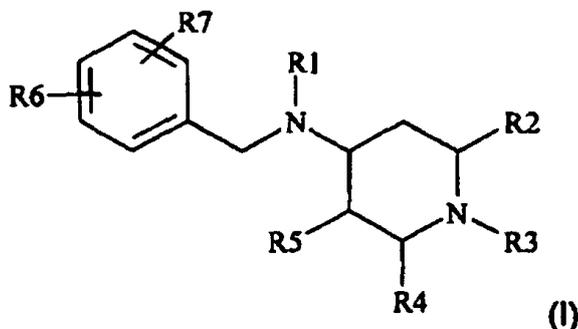
**ES 2 434 417 T3**

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 del 4-bencilamino-1-carboxi acil-piperidina como inhibidores de CETP útiles para el tratamiento de enfermedades tales como hiperlipidemia o arteriosclerosis.

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



5

en donde,

R1 es un alquilo (C1-C7)-O-C(O)-, (C1-C7)alcanoilo o heteroarilo, en donde dicho heteroarilo es opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, dialquilo (C1-C7)amino, alcoxi (C1-C7), o heterociclilo de 5- o 6-miembros en donde dicho heterociclilo además es opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados de hidroxilo o alcanoilo (C1-C7); y en donde

10

Heterociclilo es un grupo monocíclico saturado o insaturado, aromático o no aromático, de 4 a 7 miembros, que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y átomos de azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden ser también oxidados opcionalmente; y

El heteroarilo es un grupo heterociclilo aromático;

15 R2 es un alquilo (C1-C7);

R3 es HOC(O)-R9-C(O)-;

R4 es un alquilo (C1-C7) o (C6-C10) arilo-(C1-C7)alquilo opcionalmente sustituido por uno a tres alquilo (C1-C7) o halógeno;

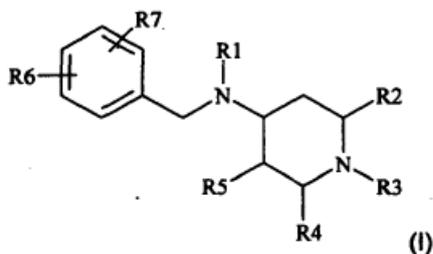
20

R5 es hidrógeno; R6 y R7 son independientemente halógeno, alquilo (C1-C7) o alcoxi (C1-C7), en donde dicho alquilo es opcionalmente sustituido por uno a tres halógenos; y

R9 es un alquilo (C1-C4), cicloalquilo (C3-C6), o cicloalquilo (C3-C6)--(C1-C7)alquilo; o

una sal farmacéuticamente aceptable de estos; o un isómero óptico de estos; o una mezcla de isómeros ópticos.

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



25 R1 es un alquilo (C1-C7)-O-C(O)-, o heteroarilo de 5- o 6-miembros, en donde dicho heteroarilo es opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, dialquilo (C1-C7)amino, alcoxi (C1-C7), o

heterociclilo de 5- o 6-miembros, en donde dicho heterociclilo además es opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados de alquilo (C1-C7), alcanoil (C1-C7) o hidroxilo; y en donde

5 Heterociclilo es un grupo aromático o no aromático, completamente saturado o insaturado, que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y átomos de azufre, en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden también ser oxidados opcionalmente; y

Heteroarilo es un grupo heterociclilo aromático;

R2 es un alquilo (C1-C7);

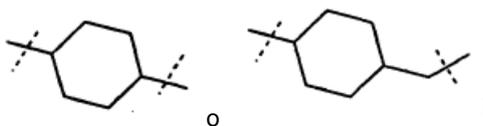
R3 es HOC(O)-R9-C(O)-;

R4 es un alquilo (C1-C7) o halógeno;

10 R5 es hidrógeno;

R6 y R7 son independientemente halógeno, alquilo (C1-C7) o alcoxi (C1-C7), en donde dicho alquilo es sustituido por uno a tres halógenos; y

R9 es



15 o

una sal farmacéuticamente aceptable de estos; o un isómero óptico de estos; o una mezcla de isómeros ópticos.

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

20 Extensivas investigaciones farmacológicas, han demostrado que los compuestos I y sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, tienen selectividad pronunciada en la inhibición de la CETP (proteína de transferencia de éster del colesterol). La CETP se involucra en el metabolismo de cualquier lipoproteína en organismos vivos, y tiene un papel principal en el sistema de transferencia del colesterol inverso. A saber, CETP ha llamado la atención como un mecanismo para prevenir la acumulación del colesterol en células periféricas y prevenir la arteriosclerosis. De hecho, con respecto a HDL que tiene un importante papel en este sistema de transferencia del colesterol inverso, un número de investigaciones epidemiológicas ha demostrado que una disminución en CE (éster del colesterol) de HDL en sangre es uno de los factores de riesgo de enfermedades de las arterias coronarias. También se ha clarificado que la actividad de CETP varía dependiendo de las especies de animales, en donde la arteriosclerosis debida a la carga del colesterol apenas se induce en animales con una menor actividad, y en sentido inverso, se induce fácilmente en animales con una mayor actividad, y que la hiper-HDL-emia y la hipo-LDL (lipoproteína de baja densidad)-emia se inducen en el caso de deficiencia de CETP, haciendo así, difícil el desarrollo de la arteriosclerosis, que a su vez conduce a la precognición de la significancia del HDL en sangre, así como el significado de CETP que media la transferencia de CE en HDL en LDL en sangre. Aunque, en los últimos años se han hecho muchos intentos para desarrollar un fármaco que inhiba tal actividad de CETP, aún no se ha desarrollado, un compuesto que tenga una actividad satisfactoria.

35 A los efectos de la interpretación de esta especificación, se aplicarán las siguientes definiciones.

Como se utiliza en este documento, el término "alquilo" se refiere a una fracción hidrocarburo completamente saturada ramificada o no-ramificada. El alquilo comprende de 1 a 7 átomos de carbono o 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3- metilhexilo, 2,2- dimetilpentilo, 2,3- dimetilpentilo y n-heptilo.

Como se utiliza en este documento, el término "alcoxi" se refiere a alquilo-O-, en donde alquilo se define anteriormente en este documento. Ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi,

propoxi, 2-propoxi, butoxi, ter-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, ciclopropiloxi-, ciclohexiloxi- y similares. Preferiblemente, los grupos alcoxi tienen aproximadamente 1-7, más preferiblemente aproximadamente 1-4 carbonos.

Como se utiliza en este documento, el término "alcanoil" se refiere a un alquilo-C(O)--, en donde alquilo es como se define en este documento.

5 Como se utiliza en este documento, el término "heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un grupo cíclico, aromático, no-aromático opcionalmente sustituido, completamente saturado o insaturado, que tiene al menos un heteroátomo en al menos un átomo de carbono que contiene el anillo. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y átomos de azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre también opcionalmente pueden ser oxidados. El grupo heterocíclico puede estar unido a un heteroátomo o un átomo de carbono.

10 Grupos heterocíclicos monocíclicos de ejemplo incluyen pirrolidinil, pirrolil, pirazolil, oxetanil, pirazolinil, imidazolil, imidazolinil, imidazolidinil, triazolil, oxazolil, oxazolidinil, isoxazolinil, isoxazolil, tiazolil, tiadiazolil, tiazolidinil, isotiazolil, isotiazolidinil, furil, tetrahidrofuril, tienil, oxadiazolil, piperidinil, piperazinil, 2-oxopiperazinil, 2-oxopiperidinil, 2-oxopirrotodinil, 2-oxoazepinil, azepinil, piperazinil, piperidinil, 4-piperidonil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, tetrahidropirranil, morfotil, tiamorfolinil, tiamorfolinil sulfóxido, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotienil, 1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il y similares.

15 Cuando el heterociclilo es aromático, esta fracción se conoce como "heteroarilo".

Los grupos heteroarilo típicos incluyen 2- o 3-tienil, 2- o 3-furil, 2- o 3-pirrolil, 2-, 4-, o 5-imidazolil, 3-, 4-, o 5-pirazolil, 2-, 4-, o 5-tiazolil, 3-, 4-, o 5-isotiazolil, 2-, 4-, o 5-oxazolil, 3-, 4-, o 5-isoxazolil, 3- o 5-1,2,4-triazolil, 4- o 5-1,2, 3-triazolil, tetrazolil, 2-, 3-, o 4-piridil, 3- o 4-piridazinil, 3-, 4-, o 5-pirazinil, 2-pirazinil, 2-, 4-, o 5-pirimidinil.

Como se usa aquí, el término "cicloalquilo" se refiere a grupos monocíclicos saturados o insaturados de 3-6 átomos de carbono. Grupos hidrocarburo monocíclicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, y ciclohexenilo y similares.

Como se utiliza en este documento, el término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo.

25 Como se utiliza en este documento, el término "dialquilamino" se refiere a un grupo amino que es di-sustituido por un alquilo, por el cual el alquilo puede ser igual o diferente, como se define en este documento. Preferiblemente el dialquilamino puede tener el mismo sustituyente alquilo. Los ejemplos no-limitantes de dialquilamino incluyen dimetilamino, dietilamino y diisopropilamino.

30 Como se usa aquí, el término "arilalquilo" es intercambiable por "aril-alquilo", en donde arilo y alquilo están definidos aquí.

Como se usa aquí, el término "cicloalquil-alquilo" es intercambiable por "cicloalquil alquilo", en donde cicloalquilo y alquilo están definidos aquí.

35 Como se utiliza en este documento, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular. También como se utiliza en este documento, el término "un isómero óptico" se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no-superponibles una de la otra. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares una de la otra. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S de nomenclatura Cahn- Ingold- Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro la estereoquímica en cada carbono quiral puede ser especificada por cualquiera R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida, se pueden diseñar (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levógiro), que rotan la luz polarizada plana en la longitud de onda de la línea de sodio D. Algunos de los compuestos descritos en este documento contienen uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros; y otras formas estereoisoméricas que pueden ser definidas, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. La presente invención se entiende que incluye todos los posibles isómeros citados, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Los isómeros (R)- y (S)- ópticamente puros se pueden preparar utilizando síntesis quirales o reactivos quirales, o se resuelven utilizando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, 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. Todas las formas tautoméricas también tienen la intención de ser incluidas.

Como se utiliza en este documento, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y, que no son biológicamente o de otra manera indeseables. Ejemplos no limitantes de las sales incluyen sales de adición de ácidos o bases inorgánicas u orgánicas, no tóxicas de los compuestos de la presente invención. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácidos y/o bases en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos de los cuales las sales se puedan derivar incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Los ácidos orgánicos de los cuales se pueden derivar 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 cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables, se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas de las cuales se puedan 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 los cuales se puedan derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, las aminas sustituidas incluyendo las aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas, y similares, específicamente tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, y etanolamina. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto original, una fracción ácida o básica, mediante productos químicos convencionales. Por lo general, tales sales se pueden preparar mediante la reacción de formas de ácido libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg, o K, o similares), o por la reacción de formas de base libres de este compuesto con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones por lo general se llevan a cabo en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, cuando sea posible. Las listas de apropiadas sales adicionales se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985), la cual se incorpora en este ejemplo como referencia.

Como se utiliza en este documento, el término "portador farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes tensoactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes, tales como materiales y combinaciones de estos, como sería conocido por un experto en la técnica (ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990. pp. 1289- 1329, incorporada en este documento como referencia). Excepto, en la medida que, cualquier portador convencional sea incompatible con el ingrediente activo, su uso se contempla en las composiciones farmacéuticas o terapéuticas.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" 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 la mejora de los síntomas, la reducción o retraso del progreso de la enfermedad, o previene una enfermedad, etc. En una modalidad preferida, la "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad que inhibe o reduce la expresión o la actividad de CETP.

Como se utiliza en este documento, 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, los seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En una modalidad preferida, el sujeto es un ser humano.

Como se utiliza en este documento, el término "un trastorno" o "una enfermedad" se refiere a cualquier trastorno mental 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 en este documento; el término "inhibición" o "que inhibe" se refiere a la reducción o supresión de una condición dada, síntoma, o trastorno, o enfermedad, o una disminución significativa en la actividad basal de una actividad o proceso biológico. Preferiblemente, la condición o síntoma o trastorno o enfermedad se media por la actividad de CETP o la sensibilidad a la inhibición de CETP.

Como se utiliza en este documento, el término "tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una modalidad, a la mejora de la enfermedad o trastorno (i.e., detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de estos). En otra modalidad "tratar" o "tratamiento" se refieren a mejorar al menos un parámetro físico, que puede no ser perceptible por el paciente. En incluso otra modalidad, "tratar" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma perceptible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambas. En incluso otra

modalidad, "tratar" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar el inicio o el desarrollo o progreso de la enfermedad o trastorno.

5 Las siguientes modalidades preferidas de las fracciones y símbolos en la fórmula I, se pueden emplear independientemente una de la otra para reemplazar las definiciones más generales y por lo tanto definir las modalidades especialmente preferidas de la invención, donde las definiciones restantes pueden disponer de una amplitud, tal como se define en las modalidades de la invención definidas anteriormente.

Definiciones preferidas para R2

10 Preferiblemente, R2 es una cadena recta o ramificada alquilo C1-C6 como se define aquí. Los ejemplos incluye, metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, isobutilo, n-butilo o sec-butilo, más preferiblemente etilo o isbutilo, más preferiblemente etilo.

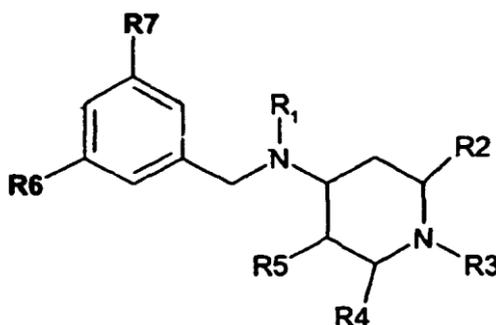
Definiciones preferidas para R4

Más preferiblemente, R4 es etilo o bencilo.

Definiciones Preferidas para R6 y R7

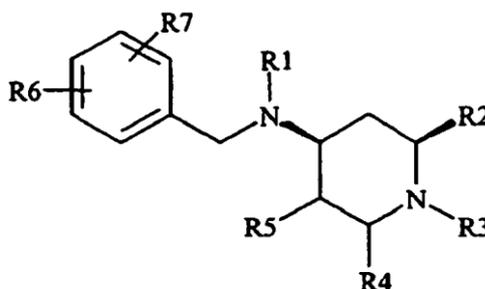
15 En otra modalidad preferida, tanto R6 y R7 son iguales y son como se definen en este documento, más preferiblemente trifluorometilo.

Las posiciones de R6 y R7, en el anillo fenilo son preferiblemente de la siguiente manera:



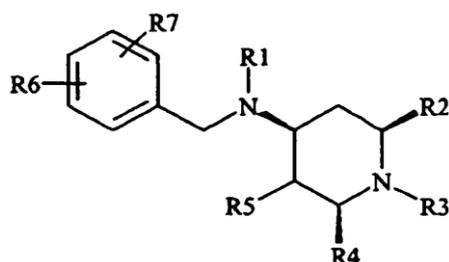
20 Cualquier átomo de carbono asimétrico en los compuestos de la presente invención, puede estar presente en la configuración (R)-, (S)- o (R,S)-, preferiblemente en la configuración (R)- o (S)-. Los sustituyentes en los átomos con enlaces insaturados, si es posible, pueden estar presentes en la forma cis- (Z)- o trans- (E)-. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden estar en la forma de uno de los posibles isómeros o mezclas de estos, por ejemplo, como isómeros geométricos (cis o trans) sustancialmente puros, diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de estos.

Los isómeros preferidos del compuesto de la presente invención se pueden representar por la siguiente fórmula:



25

en particular.



Cualquiera de las mezclas de isómeros resultantes, se puede separar basándose en de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puro, diastereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

- 5 Cualquiera de los racematos resultantes de productos finales o intermedios se puede resolver en los antípodas ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo, por separación de las sales diastereoméricas de estos, obtenidos con un ácido o base ópticamente activo, y liberación del compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, la fracción imidazolil de esta manera puede ser empleado para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticos, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido 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 resolución (HPLC) utilizando un adsorbente quiral.

- 15 Por último, se obtienen los compuestos de la presente invención en la forma libre, como una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

- 20 Cuando un grupo básico está presente en los compuestos de la presente invención, los compuestos se pueden convertir en sales de adición ácido de estos, en particular, sales de adición de ácido con la fracción imidazolil de la estructura, preferiblemente las sales farmacéuticamente aceptables de estos. Estas se forman, con ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos apropiados incluyen pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, un ácido fosfórico o hidrohálico. Los ácidos orgánicos apropiados incluyen pero no se limitan a, ácidos orgánicos, tales como ácidos alcano (C1-C4)carboxílicos que, por ejemplo, son no sustituidos o sustituidos por un halógeno, por ejemplo, ácido acético, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo, ácido oxálico, succínico, maleico o fumárico, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo, ácido glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico, tales como aminoácidos, por ejemplo, ácido aspártico o glutámico, ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos alquilo (C1-C4)sulfónicos, por ejemplo, ácido metanosulfónico; o ácidos arilsulfónicos que son no sustituidos o sustituidos, por ejemplo, por un halógeno. Las sales preferidas se forman con ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico y ácido maleico.

- 30 Cuando un grupo ácido está presente 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 tris(hidroximetil)metilamina, sales dicitclohexilamina y sales N-metil-D-glucamina; sales con aminoácidos como arginina, lisina y similares. Las sales se pueden formar utilizando métodos convencionales, ventajosamente en la presencia de un solvente etéreo o alcohólico, tal como un alcohol inferior. A partir de las soluciones de estas, se pueden precipitar las sales con éteres, por ejemplo, éter dietílico. Las sales resultantes se pueden convertir en los compuestos libres mediante el tratamiento con ácidos. Estas u otras sales también se pueden utilizar para la purificación de los compuestos obtenidos.

Cuando tanto un grupo básico como un grupo ácido están presentes en la misma molécula, los compuestos de la presente invención también pueden formar sales internas.

- 40 Además, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o incluir otros solventes utilizados para su cristalización.

- 45 Los compuestos de la presente invención tienen valiosas propiedades farmacológicas. Los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de la proteína de transferencia de éster del colesterol (CETP). La CETP es un glicopéptido de 74KD, se secreta por el hígado y es un jugador clave para facilitar la transferencia de lípidos entre las diversas lipoproteínas en plasma. La función primaria de CETP es redistribuir los ésteres del colesterol (CE) y los triglicéridos entre las lipoproteínas. Ver Assmann, G et al., "HDL colesterol and protective factors in atherosclerosis," *Circulation*, 109: 1118-1114 (2004). Debido a que la mayoría de los triglicéridos en plasma se originan en los VLDLs y la mayoría de CEs se forman en partículas de HDL, en la reacción catalizada por la

5 lecitina:colesterol aciltransferasa, la actividad de CETP resulta en una transferencia de masa neta de los triglicéridos de VLDLs a LDLs y HDLs y una transferencia de masa neta de CEes a partir de HDLs a VLDLs y LDLs. De esta manera, CETP disminuye potencialmente los niveles de HDL-C, aumenta los niveles de colesterol-LDL (LDL-C) y reduce el tamaño de las partículas HDL y LDL, y la inhibición de CETP podría ser una estrategia terapéutica para  
 10 aumentar el colesterol-HDL (HDL-C), tienen un impacto favorable en el perfil de lipoproteína, y reducen el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención como inhibidores de CETP son útiles para el retraso del progreso y/o tratamiento de un trastorno o enfermedad que se media por CETP o es sensible a la inhibición de CETP. Los trastornos, condiciones y enfermedades que se pueden tratar con los compuestos de la presente invención incluyen pero no se limitan a, hiperlipidemia, arteriosclerosis, aterosclerosis,  
 15 enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastorno cardiovascular, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad arterial coronaria, enfermedad vascular coronaria, angina, isquemia, isquemia cardíaca, trombosis, infarto cardíaco tal como infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión, restenosis después de la angioplastía, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes tal como diabetes mellitus de tipo II, complicaciones vasculares diabéticas, obesidad, infección o embrionación de huevos de schistosoma, o endotoxemia etc..

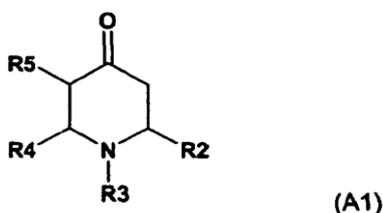
Adicionalmente, la presente invención proporciona:

- un compuesto de la presente invención como se describe anteriormente en este documento para utilizar como un medicamento;
- 20 - el uso de un compuesto de la presente invención como se describe anteriormente en este documento para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionados de hiperlipidemia, arteriosclerosis, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastorno cardiovascular, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad arterial coronaria, enfermedad  
 25 vascular coronaria, angina, isquemia, isquemia cardíaca, trombosis, infarto cardíaco tal como infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión, restenosis después de la angioplastía, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes tal como diabetes mellitus de tipo II, complicaciones vasculares diabéticas, obesidad o endotoxemia etc.

30 Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar mediante los procedimientos descritos en las siguientes secciones.

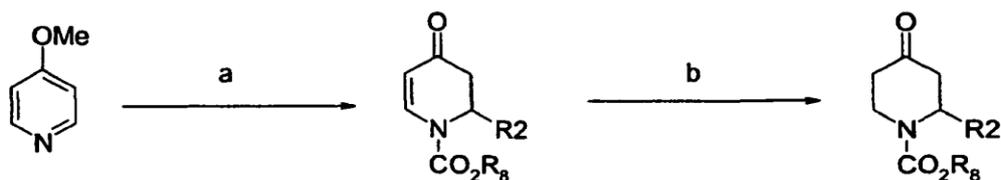
Por lo general, los compuestos de la fórmula (I), se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas y procedimientos generales. En todos estos Esquemas las variantes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 y R8 tienen el significado según se establece en este documento, a menos que se defina de otra manera.

1. Procedimiento general A: utilizando piperidinona A1



35

Ruta A1, cuando R4 y R5 son hidrógeno:

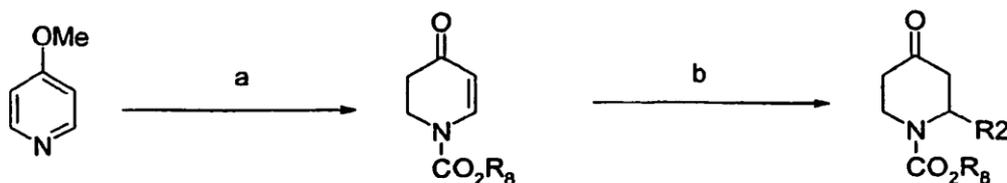


**a-1:**  $\text{ClCO}_2\text{R}_8$ ; luego  $\text{R}_2\text{Mx}$ , o  
**a-2:**  $\text{ClCO}_2\text{Ph}$ ; luego  $\text{R}_2\text{Mx}$ ; luego  $\text{KOR}_8$ , o  
**a-3:** Para  $\text{R}_8 = \text{t-Bu}$ , a-2 o  $\text{Boc}_2\text{O}$ ; luego  $\text{R}_2\text{Mx}$

en donde  $\text{R}_8$ , es como se define en este documento por ejemplo t-Bu, Bn, 2,2,2-tricloroetil, alil, Mx es por ejemplo MgBr, MgI, MgCl, Li, también la combinación con  $\text{ZnCl}_2$ .

5 En la etapa b), se pueden emplear las condiciones estándar para 1,4-reducciones, tales como Mg, alcohol;  $\text{CeCl}_3$ ,  $\text{NaBH}_4$ , o hidrogenación catalítica.

Ruta All, cuando  $\text{R}_4$  y  $\text{R}_5$  son hidrógeno:

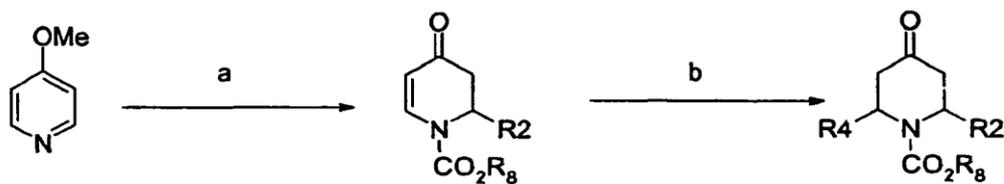


**a-1:**  $\text{ClCO}_2\text{R}_8$ ; luego agente hidruro, o  
**a-2:**  $\text{ClCO}_2\text{Ph}$ ; luego agente hidruro; luego  $\text{KOR}_8$ , o  
**a-3:** Para  $\text{R}_8 = \text{t-Bu}$ , a-2 o  $\text{Boc}_2\text{O}$ ; luego agente hidruro

10 en donde  $\text{R}_8$ , es como se define en este documento por ejemplo t-Bu, Bn, 2,2,2-tricloroetil, alil. Los agentes hidruro apropiados que se pueden utilizar son,  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ,  $\text{NaBH}(\text{CN})_3$ ,  $\text{NaBH}_4$ , o  $\text{LiBH}_4$ ,  $\text{K}(\text{O}i\text{Pr})\text{BH}$   $\text{NaB}[\text{CH}(\text{CH})\text{CH}]_2\text{H}$ , o  $\text{NaAlH}(\text{OCH}_2\text{CHO})_2$ .

En la etapa b), se emplean las condiciones estándar para 1,4-adiciones tales como  $\text{R}_2\text{MgX}$  ( $\text{X} = \text{halo}$ ),  $\text{CuI}$  o  $\text{R}_2\text{Zn}$ , cat. especie Cu.

Ruta AIII, cuando  $\text{R}_5$  es hidrógeno:

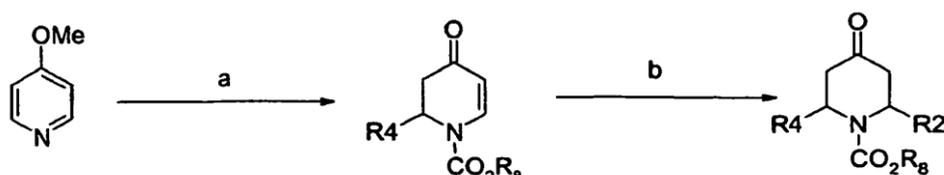


**a-1:**  $\text{ClCO}_2\text{R}_8$ ; luego  $\text{R}_2\text{Mx}$ , o  
**a-2:**  $\text{ClCO}_2\text{Ph}$ ; luego  $\text{R}_2\text{Mx}$ ; luego  $\text{KOR}_8$ , o  
**a-3:** Para  $\text{R}_8 = \text{t-Bu}$ , a-2 o  $\text{Boc}_2\text{O}$ ; luego  $\text{R}_2\text{Mx}$

en donde R8, es como se define en este documento por ejemplo t-Bu, Bn, 2,2,2-tricloroetil, alil, Mx es por ejemplo MgBr, Mgl, MgCl, Li, también la combinación con ZnCl2.

En la etapa b), se emplean las condiciones estándar para 1,4-adiciones tales como R4MgX (X= halo), CuI o R4Zn, cat. especie Cu.

5 Ruta AIV, cuando R5 es hidrógeno:

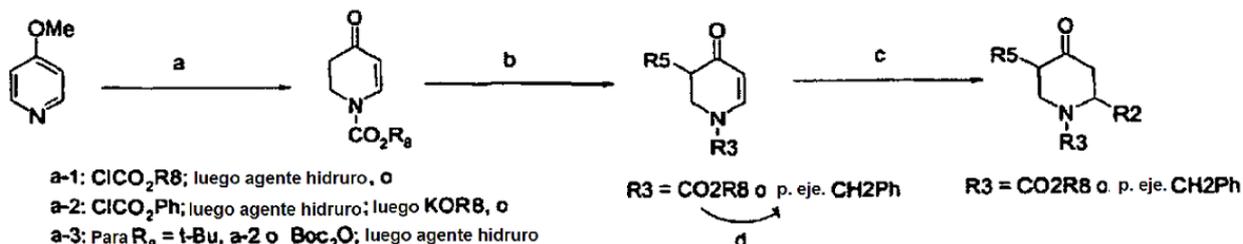


a-1:  $\text{ClCO}_2\text{R}_8$ ; luego  $\text{R}_4\text{Mx}$ , o  
 a-2:  $\text{ClCO}_2\text{Ph}$ ; luego  $\text{R}_4\text{Mx}$ ; luego  $\text{KOR}_8$ , o  
 a-3: Para  $\text{R}_8 = \text{t-Bu}$ , a-2 o  $\text{Boc}_2\text{O}$ ; luego  $\text{R}_4\text{Mx}$

en donde R8, es como se define en este documento por ejemplo t-Bu, Bn, 2,2,2-tricloroetil, alil, Mx es por ejemplo MgBr, Mgl, MgCl, Li, también la combinación con ZnCl2.

10 En la etapa b), se emplean las condiciones estándar para 1,4-adiciones tales como R2MgX (X= halo), CuI o R2Zn, cat. especie Cu.

Ruta AV, cuando R4 es hidrógeno:



a-1:  $\text{ClCO}_2\text{R}_8$ ; luego agente hidruro, o  
 a-2:  $\text{ClCO}_2\text{Ph}$ ; luego agente hidruro; luego  $\text{KOR}_8$ , o  
 a-3: Para  $\text{R}_8 = \text{t-Bu}$ , a-2 o  $\text{Boc}_2\text{O}$ ; luego agente hidruro

$\text{R}_3 = \text{CO}_2\text{R}_8$  o p. eje.  $\text{CH}_2\text{Ph}$

$\text{R}_3 = \text{CO}_2\text{R}_8$  o p. eje.  $\text{CH}_2\text{Ph}$

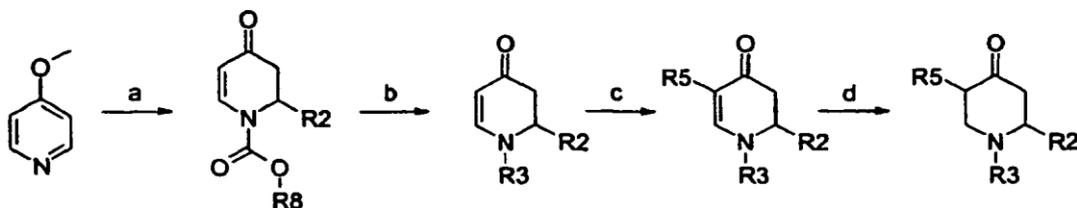
en donde R8, es como se define en este documento. Los agentes hidruro apropiados que se pueden utilizar son,  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ,  $\text{NaBH}(\text{CN})_3$ ,  $\text{NaBH}_4$ , o  $\text{LiBH}_4$ ,  $\text{K}(\text{O}i\text{Pr})\text{BH}$   $\text{Na}[\text{CH}(\text{CH})\text{CH}]_2\text{H}$ , o  $\text{NaAlH}(\text{OCH}_2\text{CHO})$ .

15 En la etapa b), se emplean las condiciones estándar para alquilaciones, tales como base fuerte y un haluro LDA, R5X o LHMDS o KHMDS, R5X (X = halógeno o OMs, OTs, OTf).

En la etapa c), se emplean las condiciones estándar para 1,4-adiciones, tales como R2MgX (X= halo), CuI. o R2Zn; cat. especie Cu.

20 La conversión de R3 se puede realizar mediante la manipulación del grupo funcional estándar como es bien conocido en la técnica o como se describe específicamente en este documento.

Ruta AVI cuando R4 es hidrógeno:



**a-1:**  $\text{ClCO}_2\text{R}_8$ ; luego  $\text{R}_2\text{Mx}$ , o  
**a-2:**  $\text{ClCO}_2\text{Ph}$ ; luego  $\text{R}_2\text{Mx}$ ; luego  $\text{KOR}_8$ , o  
**a-3:** Para  $\text{R}_8 = \text{t-Bu}$ , a-2 o  $\text{BOC}_2\text{O}$ ; luego  $\text{R}_2\text{Mx}$

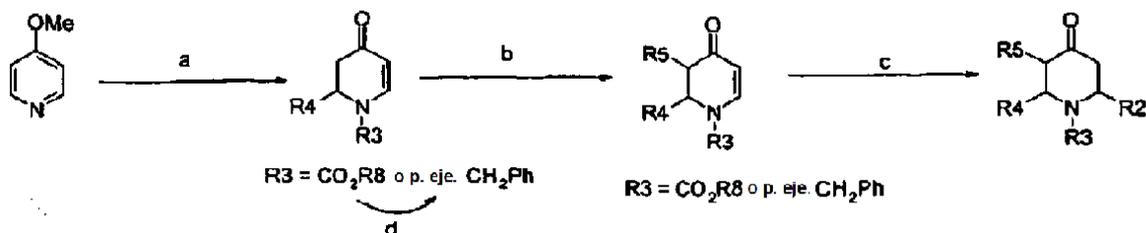
en donde  $\text{R}_8$  y  $\text{R}_3$ , son como se definen en este documento;  $\text{Mx}$  es por ejemplo  $\text{MgBr}$ ,  $\text{MgI}$ ,  $\text{MgCl}$ ,  $\text{Li}$ , también la combinación con  $\text{ZnCl}_2$ .

5 En la etapa b), la conversión de  $\text{R}_3$  se puede realizar mediante la manipulación del grupo funcional estándar como es bien conocido en la técnica o como se describe específicamente en este documento:

En la etapa c), se emplean las condiciones estándar para alquilaciones enamina, tales como  $\text{R}_5\text{X}$  ( $\text{X} = \text{halógeno}$  o  $\text{OMs}$ ,  $\text{OTs}$ ,  $\text{OTf}$ ); calor; o 12 y el uso de una base para formar un yoduro de vinilo seguido por condiciones de acoplamiento cruzado tales como Suzuki, Stille, Negishi o Kumada, como se describe por ejemplo libros de texto estándar.

10 En la etapa d), se pueden emplear las condiciones estándar para 1,4-reducciones, tales como  $\text{Mg}$ , alcohol;  $\text{CeCl}_3$ ,  $\text{NaBH}_4$ , o hidrogenación catalítica.

Ruta AVII:



**a-1:**  $\text{ClCO}_2\text{R}_8$ ; luego  $\text{R}_4\text{Mx}$ , o

15 **a-2:**  $\text{ClCO}_2\text{Ph}$ ; luego  $\text{R}_4\text{Mx}$ , luego  $\text{KOR}_8$ , o

**a-3:** Para  $\text{R}_8 = \text{t-Bu}$ , a-2 o  $\text{Boc}_2\text{O}$ ; luego  $\text{R}_4\text{Mx}$

en donde  $\text{R}_8$  y  $\text{R}_3$ , son como se definen en este documento;  $\text{Mx}$  es por ejemplo  $\text{MgBr}$ ,  $\text{MgI}$ ,  $\text{MgCl}$ ,  $\text{Li}$ , también la combinación con  $\text{ZnCl}_2$ .

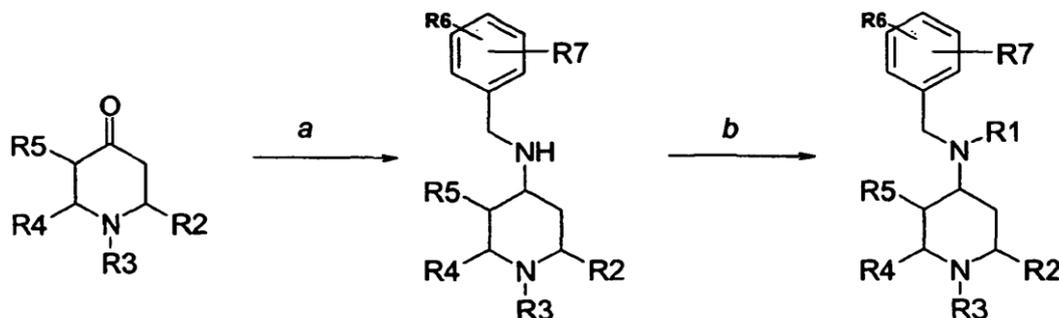
20 En la etapa b), se emplean las condiciones estándar para alquilaciones, tales como base fuerte y un haluro; por ejemplo  $\text{LDA}$ ,  $\text{R}_4\text{X}$  o  $\text{LHMDS}$  o  $\text{KHMDs}$ ,  $\text{R}_4\text{X}$  ( $\text{X} = \text{halógeno}$  o  $\text{OMs}$ ,  $\text{OTs}$ ,  $\text{Of}$ ).

En la etapa c), se emplean las condiciones estándar para 1,4-adiciones, tales como  $\text{R}_5\text{MgX}$  ( $\text{X} = \text{halo}$ );  $\text{CuI}$  o  $\text{R}_5\text{Zn}$ , cat. especie  $\text{Cu}$ .

En la etapa d), se puede realizar la conversión de  $\text{R}_3$ , mediante la manipulación del grupo funcional estándar, como es bien conocido en la técnica o como se describe específicamente en este documento.

25 Utilizando cualquiera de las anteriores rutas AI a AVII, la piperidona A1 se puede convertir en el compuesto de la fórmula (I) utilizando una de las rutas AVIII, AIX o AX mostradas a continuación.

Ruta AVIII:

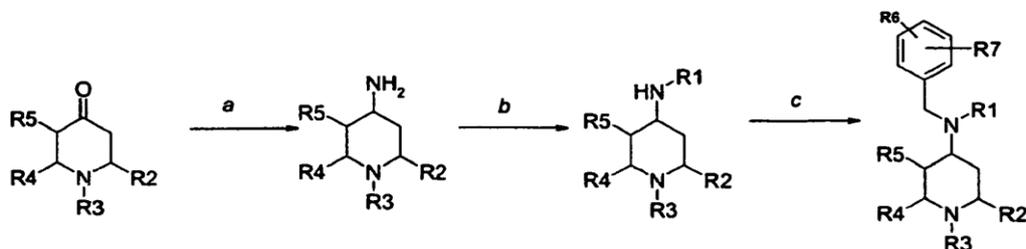


5 En la etapa a), se emplean métodos estándar para la aminación reductiva, tales como  $\text{ArCH}_2\text{NH}_2$ , reactivo de hidruro [ej.  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ,  $\text{NaBH}(\text{CN})_3$ ,  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{LiBH}_4$ ,  $\text{BH}_3$ , picolina borano, complejo borano-piridina]; o  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ ; a continuación el reactivo de hidruro tal como  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ,  $\text{NaBH}(\text{CN})_3$ ,  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{LiBH}_4$ , borano, picolina borano, complejo 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 la formación de imina catalizada o no catalizada por un ácido, seguida por la reducción mediante agentes hidruro (ver arriba).

10 En la etapa b), el grupo R1 se introduce mediante la manipulación del grupo funcional usual en la amina, tal como alquilación, formación del carbamato, formación de urea, sustitución de  $\text{SRN}_1$ , aminación del arilo y aminación reductora.

El grupo R3, se puede modificar en una etapa apropiada para tener la definición deseada como se establece en las reivindicaciones, mediante química del grupo protector del nitrógeno estándar como se conoce en la técnica o como se describe en este documento.

Ruta AIX:



15 En la etapa a), se emplean los métodos estándar para la introducción de la amina primaria, tal como se utiliza:  
 un equivalente de  $\text{NH}_3$  [por ejemplo  $\text{NH}_3/\text{EtOH}$ ,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{NH}_4\text{OH}$ ], un reactivo de hidruro [por ejemplo  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ,  $\text{NaBH}(\text{CN})_3$  o una combinación de  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  con agentes hidruro tal como  $\text{NaBH}_4$ ]  
 20 i) ya sea tratamiento simultáneo con o tratamiento por pasos a través de la formación de imina con  $\text{BnNH}_2$ , un reactivo de hidruro (ver arriba), o ii) hidrogenación cat.  
 i) ya sea tratamiento simultáneo con o tratamiento por pasos a través de la formación de imina con  $\text{PMBNH}_2$ , reactivo de hidruro (ver arriba), o ii) CAN o DDQ (dibenzilación oxidativa) o TFA  
 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 la cual R es por ejemplo bencilo, p-metoxibencilo, o alil.

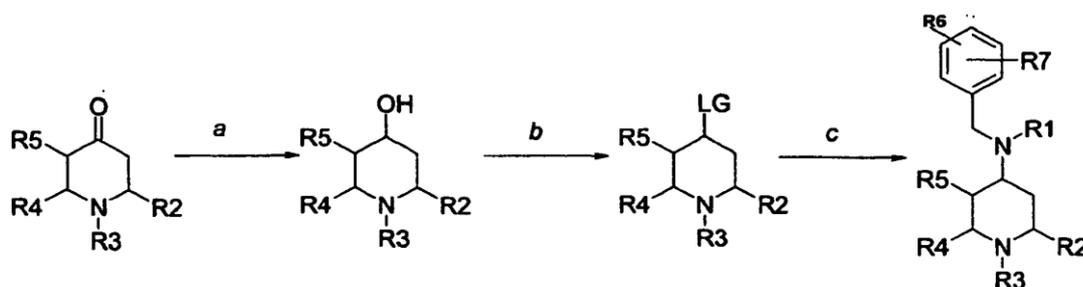
25 i) un reactivo de hidruro [reducción a alcohol] ii) condición Mitsunobu utilizando  $\text{PPh}_3$ , DEAD, anión N3 o mesilación con  $\text{MsCl}$  y base, luego anión N3 o brominación con condiciones tales como  $\text{NBS}/\text{PPh}_3$ ,  $\text{PBr}_3/\text{PPh}_3$ ,  $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$ , a continuación anión N3 o  $\text{PBr}_3/\text{PPh}_3$  luego anión N3 iii)  $\text{PR}_3$  o hidrogenación cat. [reducción de azida] en la que R es por ejemplo etilo o fenilo. En las etapas b) y c), el grupo R1 o el anillo bencilo, respectivamente, se introducen mediante la manipulación del grupo funcional usual en la amina, tal como alquilación, formación del carbamato,

formación de urea, sustitución de SRN1, aminación del arilo y aminación reductora para la etapa b) y preferiblemente alquilación y aminación reductora para la etapa c).

El grupo R3, se puede modificar en una etapa apropiada para tener la definición deseada como se establece en las reivindicaciones, mediante química del grupo protector del nitrógeno estándar como se conoce en la técnica o como se describe en este documento.

5

Ruta AX:



en donde LG es un grupo saliente tal como un mesilato, tosilato, triflato o bromuro.

En la etapa a), se emplean métodos estándar para reducir el grupo carbonilo, tal como el uso de un agente hidruro, por ejemplo NaBH<sub>4</sub> o K-Selectrida.

10

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<sub>2</sub> o NBS/PPh<sub>3</sub> o CBr<sub>4</sub>/PPh<sub>3</sub> o Tf<sub>2</sub>O utilizando condiciones bien conocidas en la técnica.

En la etapa c) la unidad amina se introduce utilizando química de sustitución estándar, por ejemplo empleando la amina secundaria y una base fuerte tal como NaH, KOt-Bu, LHMS.

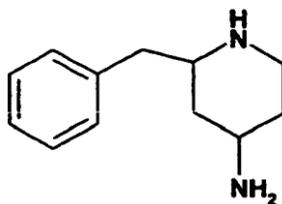
15

El grupo R3, se puede modificar en una etapa apropiada para tener la definición deseada como se establece en las reivindicaciones, mediante química del grupo protector del nitrógeno estándar como se conoce en la técnica o como se describe en este documento.

2. Procedimiento general B: utilizando química de tipo Ritter

Los detalles para preparar la piperidina B1 bencilo-sustituida, se pueden encontrar en bioorganic & Medical Chemistry Letters, Vol. 6, No. 24, pp.3029-3034, 1996. Los métodos descritos en esta, se podrían aplicar análogamente obteniendo las piperidinas sustituidas.

20



B1

Esta piperidina también se podría hacer reaccionar para formar un compuesto de la fórmula (I), mediante métodos de alquilación y manipulaciones del grupo protector nitrógeno como se describe anteriormente en el procedimiento A.

25

2. Procedimiento general C: utilizando química Dieckmann

Los compuestos de la fórmula (I), se pueden preparar siguiendo la ruta sintética descrita en Journal of Medicinal Chemistry, 2001, Vol. 44, No. 6, pp. 972-987, ya sea directa o análogamente.

30 2. Procedimiento general D: utilizando química Diels- Alder

Los compuestos de la fórmula (I), se pueden preparar siguiendo las rutas sintéticas descritas en Tetrahedron Letters, 1999, Vol. 55, No. 6, pp. 7601-7612 u Org. Lett., Vol. 9, No.21, 2002 pp. 3667-3670, ya sea directa o análogamente y convirtiendo la piperidinona obtenida por los métodos descritos en por ejemplo las rutas AVIII, AIX o AX arriba.

5 Los racematos y mezclas de diastereómeros obtenidos se pueden separar en los isómeros o racematos puros de una manera conocida en la base de las diferencias fisicoquímicas de los componentes, por ejemplo por cristalización fraccionada o mediante cromatografía quiral o separación por HPLC, utilizando fases estacionarias quirales. Adicionalmente, los racematos obtenidos se pueden resolver en los antípodas ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo por recristalización a partir de un solvente ópticamente activo, cromatografía sobre adsorbentes quirales, con la ayuda de microorganismos apropiados, por escisión con enzimas inmovilizadas específicas, vía la  
10 formación de compuestos de inclusión, por ejemplo utilizando éteres corona quirales, solamente un enantiómero que forma complejos, o mediante la conversión en sales diastereoméricas, por ejemplo por reacción de un racemato de la sustancia final básica con un ácido ópticamente activo, tal como un ácido carboxílico, por ejemplo ácido tartárico o málico, o ácido sulfónico, por ejemplo ácido canforsulfónico, y separación de la mezcla de los diastereómeros obtenidos de esta manera, por ejemplo basándose en sus diferentes solubilidades, entre los diastereómeros de los  
15 cuales el enantiómero deseado se puede liberar mediante la acción de agentes apropiados. El enantiómero más activo es ventajosamente aislado.

En los compuestos iniciales y los intermedios que se convierten a los compuestos de la invención de una manera descrita en este documento, los grupos funcionales presentes, tales como grupos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo, opcionalmente se protegen mediante grupos protectores convencionales, que son comunes en química orgánica preparativa. Los grupos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo protegidos son aquellos que se pueden convertir bajo  
20 condiciones moderadas en los grupos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo libres, sin que el marco molecular sea destruido u otras reacciones secundarias indeseadas tengan lugar.

El propósito de introducir los grupos protectores es, proteger los grupos funcionales de 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 mediante una reacción particular, se conoce por  
25 aquellos expertos en la técnica y depende de la naturaleza del grupo funcional que se protege (grupo hidroxilo, grupo amino, etc.), la estructura y estabilidad de la molécula de la cual el sustituyente es una parte y las condiciones de reacción.

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

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

La invención además incluye cualquier variante de los presentes procesos, en los cuales un producto intermedio que se obtiene en cualquier etapa de estos se utiliza como material inicial y las etapas restantes se llevan a cabo, o en  
40 los cuales los materiales iniciales se forman in situ bajo las condiciones de reacción, o en los cuales los componentes de reacción se utilizan en la forma de sus sales o antípodas ópticamente puros.

Los compuestos de la invención y los intermedios también se pueden convertir unos en otros de acuerdo con los métodos generalmente conocidos per se.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de  
45 la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formular para determinadas rutas de administración, tales como administración por vía oral, parenteral, y rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden hacer en una forma sólida incluyendo cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios, o en una forma líquida incluyendo soluciones, suspensiones o emulsiones. Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluentes inertes convencionales, agentes lubricantes,  
50 o agentes reguladores, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsificantes y soluciones reguladoras etc.

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

- a) diluentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- b) lubricantes, por ejemplo, silica, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; también para comprimidos
- 5 c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio de aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, sodio carboximetilcelulosa y/o polivinilpirrolidona; si se desea
- d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido aligínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o
- e) absorbentes, colorantes, sabores y edulcorantes.

10 Los comprimidos pueden ser recubiertos con película o recubrimiento entérico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Las composiciones apropiadas para la administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en la forma de comprimidos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, gránulos o polvos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste de agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones agradables al paladar y de buen gusto farmacéuticamente. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes no-tóxicos farmacéuticamente aceptables que son apropiados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido aligínico; agentes de enlace, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos son sin recubrir o cubiertos mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un largo periodo. Por ejemplo, un material de retardo del tiempo tal como gliceril monoestearato o gliceril diestearato se pueden emplear. 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 suave en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

15 Las composiciones inyectables son preferiblemente soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan ventajosamente a partir de suspensiones o emulsiones grasas. Dichas composiciones se pueden esterilizar y/o contienen adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsificantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o las soluciones reguladoras. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente 0.1-75%, preferiblemente aproximadamente 1-50%, de los ingredientes activos.

20 Las composiciones apropiadas para la aplicación transdérmica, incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con el portador. Los portadores ventajosos incluyen solventes absorbibles farmacológicamente aceptables para facilitar a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera que controla la velocidad de administración del compuesto en la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un periodo de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

25 Las composiciones apropiadas para la aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y a los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones pulverizables, por ejemplo, para administración mediante aerosol o similares. Tales sistemas de administración tópica, en particular serán apropiados para la aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para uso profiláctico en cremas solares, lociones, aerosoles y similares. Estás son particularmente apropiadas para utilizar en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticos, bien conocidos en la técnica. Dichas formulaciones pueden contener solubilizadores, estabilizantes, agentes mejoradores de la tonicidad, soluciones reguladoras y conservantes.

30 Además, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas anhidras y las formas de dosificación que comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, 5%) se acepta ampliamente en las técnicas farmacéuticas como medio para simular almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar las características tales como la vida en almacenamiento 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 compuestos. De esta manera, el efecto

del agua en una formulación puede ser de gran importancia dado que la humedad se encuentra comúnmente durante la fabricación, manipulación, envasado, almacenamiento, embarque, y uso de las formulaciones.

5 Las composiciones farmacéuticas anhidras y las formas de dosificación de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o que contienen baja humedad y condiciones de baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación que comprenden lactosa y al menos un ingrediente activo que comprende una amina primaria o secundaria son preferiblemente anhidros, si se espera el contacto sustancial con la humedad durante la fabricación, el envasado, y/o el almacenamiento.

10 Una composición farmacéutica anhidra debe ser preparada y almacenada de tal manera que su naturaleza anhidra se mantiene. Por consiguiente, preferiblemente las composiciones anhidras se almacenan utilizando materiales conocidos para prevenir la exposición al agua, de tal manera que se puedan incluir en apropiados kits de formulación. Ejemplos de un envases apropiados incluyen, pero no se limitan a, láminas selladas herméticamente, plásticos, contenedores de dosis unitarias (por ejemplo, viales), blísteres, y paquetes en tiras.

15 La invención además proporciona composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad por la cual el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo se descomponga. Tales agentes, que se denominan en este documento como "estabilizadores, incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, soluciones reguladoras de pH, o soluciones reguladoras de sales, etc.

La invención se relaciona igualmente con una combinación de un compuesto de la fórmula (I) respectivamente, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos con otro principio activo.

20 La combinación se puede hacer por ejemplo con los siguientes principios activos, seleccionados del grupo que consiste de un:

(i) inhibidor de la HMG-Co-A reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

(ii) antagonista del receptor de la angiotensina II o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

(iii) inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE) o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

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

(v) inhibidor de la sintasa de aldosterona o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

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

(vii) inhibidor de endopeptidasa neutra/enzima convertidora de angiotensina dual o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

30 (viii) antagonista del endotelio o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

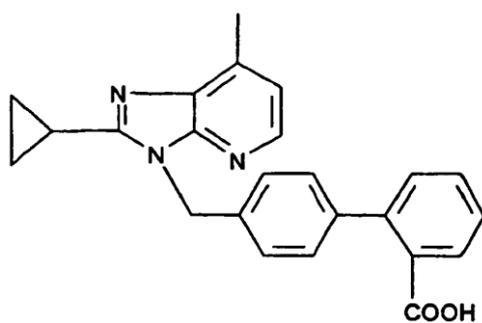
(ix) inhibidor de renina o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

(x) diurético o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y

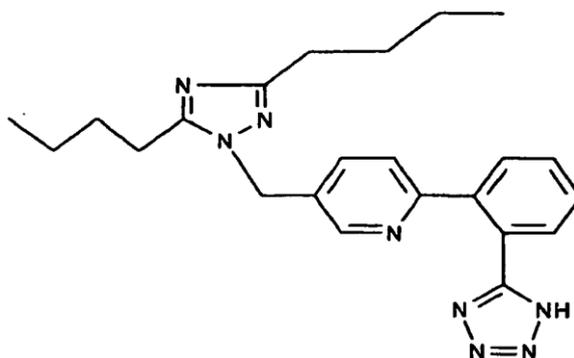
(xi) un mimético de ApoA-I.

35 Se entiende que un antagonista del receptor de la angiotensina II o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es un ingrediente activo que se une al subtipo del receptor AT1 del receptor de la angiotensina II, pero no da lugar a la activación del receptor. Como consecuencia de la inhibición del receptor AT1, estos antagonistas, por ejemplo, pueden ser empleados como antihipertensivos o para tratar la insuficiencia cardíaca congestiva.

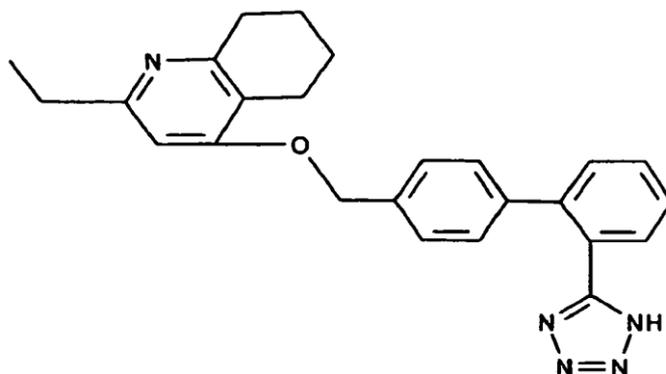
40 La clase de antagonistas del receptor AT1 comprende los compuestos que tienen diferentes características estructurales, se prefieren esencialmente los que no son peptídicos. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste de valsartan, losartan, candesartan, 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



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



5

o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Los antagonistas del receptor AT1 preferidos son aquellos agentes que han sido comercializados, el más preferido es el valsartan o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

10 Se entiende que los inhibidores de la HMG-Co-A reductasa (también llamados inhibidores de la h-hidroxi-h-metilglutaril-co-enzima-A reductasa) son aquellos agentes activos que pueden ser utilizados para bajar los niveles de lípidos incluyendo colesterol en sangre.

15 La clase de inhibidores de la HMG-Co-A reductasa 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, fluindostatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, mevastatina, pravastatina, rivastatina, simvastatina, y velostatina, o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Los inhibidores de la HMG-Co-A reductasa preferidos, son aquellos agentes que han sido comercializados, los más preferidos son fluvastatina y pitavastatina o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

5 La interrupción de la degradación enzimática de la angiotensina I a la angiotensina II, con los así llamados inhibidores ACE (también llamados inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina) es una variante de éxito para la regulación de la presión arterial y por lo tanto también hace disponible un método terapéutico para el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva.

10 La clase de inhibidores de 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 estos.

Los inhibidores de ACE preferidos son aquellos agentes que han sido comercializados, los más preferidos son benazepril y enalapril.

15 La clase de CCBs esencialmente comprende dihidropiridinas (DHPs) y no-DHPs tales como CCBs de tipo diltiazem y tipo verapamilo.

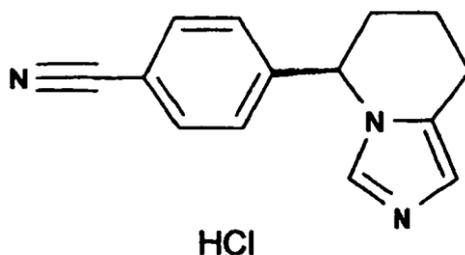
20 Un CCB útil en dicha combinación es preferiblemente un DHP representativo seleccionado del grupo que consiste de amlodipino, felodipino, riosidina, isradipino, lacidipino, nicardipino, nifedipino, niguldipino, niludipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino, y nivaldipino, y preferiblemente es un no-DHP representativo seleccionado del grupo que consiste de flunarizina, prenilamina, diltiazem, fendilina, gallopamilo, mibefradil, anipamilo, tiapamilo y verapamilo, y en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de estos. Todos estos CCBs se utilizan terapéuticamente, por ejemplo como fármacos anti-hipertensivos, anti-angina de pecho o anti-arritmicos. Los CCBs preferidos comprenden amlodipino, diltiazem, isradipino, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino, y verapamilo, o, por ejemplo dependiente del CCB específico, una sal farmacéuticamente aceptable de este. Especialmente preferido como DHP es el amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable; especialmente el besilato, de este. Un representante especialmente preferido de no-DHPs es el verapamilo o una sal farmacéuticamente aceptable, especialmente el clorhidrato, de este.

30 El inhibidor de la sintasa aldosterona es una enzima que convierte la corticosterona a aldosterona, mediante hidroxilación de la corticosterona para formar 18-OH-corticosterona y 18-OH-corticosterona a aldosterona. La clase de inhibidores de la sintasa de aldosterona se conoce por ser aplicada para el tratamiento de hipertensión y aldosteronismo primario comprende ambos inhibidores esteroidales y no-esteroidales de la sintasa de aldosterona, siendo más preferidos los últimos.

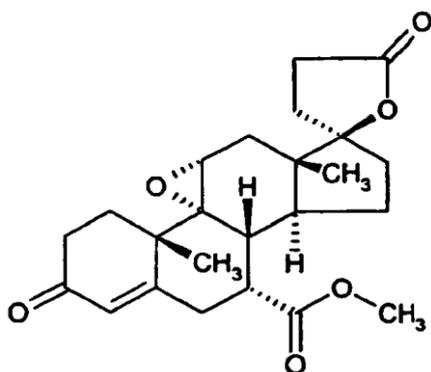
Se da preferencia a los inhibidores de la sintasa de aldosterona disponibles comercialmente o aquellos inhibidores de la sintasa de aldosterona que han sido aprobados por las autoridades de la salud.

35 La clase de inhibidores de la sintasa de 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 no-esteroidales de la aromatasa anastrozol, fadrozol (incluyendo el (+)-enantiómero de este), así como el inhibidor esteroide de la aromatasa exemestano, o, en cada caso cuando sea aplicable, una sal farmacéuticamente aceptable de este.

40 El inhibidor no-esteroide de la sintasa de aldosterona más preferido es el (+)-enantiómero del clorhidrato de fadrozol (US patents 4617307 y 4889861) de la fórmula



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

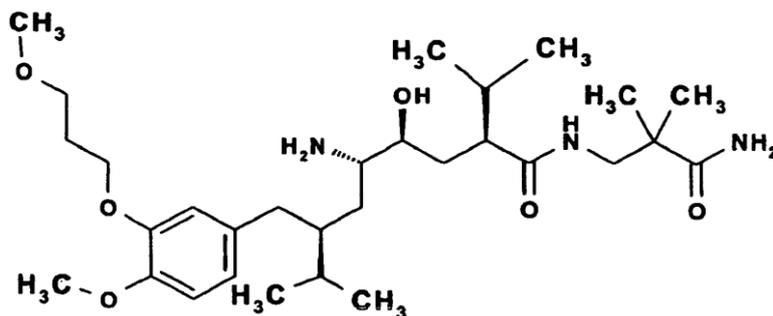


o

espirolactona.

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

Un antagonista del endotelio preferido es, por ejemplo, bosentano (cf. EP 526708 A), adicionalmente, tezosentano (cf. WO 96/19459), o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de este. Un inhibidor de renina es, por ejemplo, un inhibidor no-peptídico de la renina tal como el compuesto de la fórmula



10

definido químicamente 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)fenilo]-octanamida.

Este representante se revela específicamente en EP 678503 A. Se prefiere especialmente la sal hemi-fumarato de este.

15 Un diurético es, por ejemplo, un derivado de la tiazida seleccionado del grupo que consiste de clorotiazida, hidroclorotiazida, metilclotiazida, y clorotalidona. El más preferido es la hidroclorotiazida.

Un imitador de ApoA-1 es, por ejemplo, el péptido de D4F, especialmente de la fórmula D-W-F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F

20 Preferiblemente, las cantidades terapéuticamente efectivas de forma conjunta de los agentes activos de acuerdo con la combinación de la presente invención, se pueden administrar de forma simultánea o secuencialmente en cualquier orden, por separado o en una combinación fija.

25 La estructura de los agentes activos identificados por nombres genéricos o comerciales pueden ser tomados de la edición actual del compendio estándar "The Merck index" o a partir de bases de datos, por ejemplo IMS LifeCycle (por ejemplo IMS World Publications). El contenido correspondiente de este se incorpora en este documento como referencia. Cualquier experto en la técnica está totalmente capacitado para identificar los agentes activos y, basándose en estas referencias, igualmente está capacitado para la fabricación y las pruebas de las indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos de ensayo estándar, tanto in vitro como in vivo. Además, como se describe anteriormente las combinaciones, se pueden administrar a un sujeto vía administración (uso) simultánea, por separado o secuencial. La administración (uso) simultánea se puede realizar en la forma de un combinación fija con  
30 dos o más ingredientes activos, o mediante la administración simultánea de dos o más compuestos que se formulan

- independientemente. La administración (uso) secuencial preferiblemente significa la administración de uno (o más) compuestos o ingredientes activos de una combinación a un punto de tiempo, otros compuestos o ingredientes activos a un diferente punto de tiempo, es decir, de una manera crónica escalonada, preferiblemente de tal manera que la combinación muestra más eficiencia que los compuestos solos administrados independientemente (especialmente mostrando sinergismo). La administración (uso) por separado preferiblemente significa la administración de los compuestos o ingredientes activos de la combinación independientemente una de la otra a diferentes puntos de tiempo, preferiblemente significa que dos compuestos se administran de tal manera que ningún solapamiento de niveles sanguíneos medibles de ambos compuestos está presente de una manera superpuesta (en el mismo tiempo).
- 5
- 10 También las combinaciones de dos o más de administraciones secuenciales, por separado y simultáneas son posibles, preferiblemente de tal manera que la combinación compuesto-fármacos muestra un efecto terapéutico conjunto que excede el efecto encontrado cuando la combinación compuesto-fármacos se utiliza independientemente a intervalos de tiempo tan grandes que ningún efecto mutuo en su eficiencia terapéutica se puede encontrar, siendo especialmente preferido un efecto sinérgico.
- 15 Adicionalmente, la presente invención provee:
- Una composición o combinación farmacéutica de la presente invención para uso como medicamento;
  - El uso de una composición o combinación farmacéutica de la presente invención para el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionados de hiperlipidemia, arteriosclerosis, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetelipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hpercolesterolemia, hipertrigliceridemia,
- 20 hipercolesterolemia familiar, trastorno cardiovascular, enfermedad cardiaca coronaria, enfermedad de arteria coronaria, enfermedad vascular coronaria, angina, isquemia, isquemia cardiaca, trombosis, infarto cardiaco tal como infarto del miocardio, apoplejía, enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión, restenosis por angioplastia, hipertensión, fallo cardiaco congestivo, diabetes tal como diabetes Mellitus tipo II, complicaciones vasculares diabéticas, obesidad o endotoxemia, etc.
- 25 La composición farmacéutica o combinación de la presente invención puede ser en dosificación unitaria de aproximadamente 1-1000 mg de ingredientes activos para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, preferiblemente aproximadamente 5-500 mg de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de este, es dependiente de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y la condición individual, el trastorno o enfermedad o la severidad del mismo que se trata. Un médico, clínico o veterinario de ordinaria habilidad, puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes
- 30 activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o la enfermedad.
- Las propiedades de dosificación citadas anteriormente son demostrables en pruebas in vitro e in vivo utilizando ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de estos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar in vitro en la forma de soluciones, por ejemplo,
- 35 preferiblemente soluciones acuosas, e in vivo ya sea por vía enteral, parenteral, ventajosamente vía intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación in vitro puede oscilar entre concentraciones de aproximadamente 10<sup>-3</sup> molar y 10<sup>-9</sup> molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva in vivo, puede oscilar dependiendo de la ruta de administración, entre aproximadamente 0.1-500 mg/kg, preferiblemente entre aproximadamente 1-100 mg/kg.
- 40 El efecto inhibitorio de CETP de los compuestos de la presente invención se puede determinar, utilizando los modelos de prueba o ensayos conocidos en la técnica. Por ejemplo, EP1115695B1 describe ensayos de actividad tanto in vitro como in vivo de CETP, los contenidos de los cuales se incorporan aquí como referencia. En particular, se utilizan los siguientes ensayos.
- (1) ensayo in vitro de CETP:
- 45 El Kit de Actividad de CETP (#RB-RPAK) se adquirió de Roar Biochemical, Inc. (New York, NY, USA). A cada pozo de una placa de media-área de 96-pozos NBS (costar #3686), 1.2 ng/pozo de la solución donante, 1 µL de la solución aceptora y 5 µL de la solución del compuesto diluida en 100% de DMSO fueron adicionados en 38 µL de solución reguladora que contiene Tris 10 mM, NaCl 150 mM y EDTA 2 mM, pH 7.4. A continuación, la placa se selló con ThemowellTM Sealers (costar #6524) y seguido por una mezcla en un agitador de placa mediante un
- 50 MICROPLATE MIXER MPX-96 (IWAKI) a una potencia de 3 durante 10 seg a temperatura ambiente. Después de 10-min de incubación a 37°C, la reacción fue iniciada mediante la adición de 5 µL de solución rhCETP (Cardiovascular Target, New York, NY, USA) y se mezcló en el agitador de placa durante 10 seg, a continuación la intensidad de fluorescencia a 0 min se midió con un ARVO SX (Perkin Elmer, USA) a una longitud de onda de excitación de 465 nm y longitud de onda de emisión de 535 nm. Después de 120 de min de incubación a 37°C, la
- 55 intensidad de fluorescencia se midió otra vez. La inhibición de la actividad de rhCETP por un compuesto se calculó

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

5 Los valores de IC50 se determinan a partir de la curva dosis-efecto mediante el software Origin. Los valores de IC50, especialmente de aproximadamente 0.1nM a aproximadamente 50µM, se determinan para los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

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

10 Los efectos de los compuestos en el nivel de colesterol-HDL en hámsteres se investigan por el método reportado previamente con algunas modificaciones (Eur. J. Pharmacol, 466 (2003) 147-154). En resumen, hámsteres machos de la cepa Syrian (10-11 semanas de edad, SLC, Shizuoka, Japan) se alimentaron con una dieta alta en colesterol durante dos semanas. A continuación, los animales se dosificaron por separado con el compuesto suspendido con solución de carboximetilcelulosa. Los niveles de colesterol-HDL se miden, con el uso del kit disponible comercialmente (Wako Pure Chemical, Japan), después la precipitación de las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B (apoB) con 13% de polietilenglicol 6000.

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

El ADNc de pro-apoAI humana (número de acceso de NCBI: NM\_000039) se clona de ADNc Quick-Clone™ de hígado humano (Clontech, CA) y se inserta en un vector pET28a (Novagen, Germany) para expresión bacteriana. La proteína se expresa 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).

20 (4) Preparación de la microemulsión donante

25 La microemulsión que contiene Pro-apoAI como una partícula donante se prepara siguiendo los reportes previos (J. Biol. Chem., 280:14918-22). Glicerol trioleato (62:5 ng, Sigma, MO), 3-sn-fosfatidilcolina (583 ng, Wako Pure Chemical Industries, Japan), y colesterol BODIPY® FL C12 (250 ng, Invitrogen, CA) se disuelven en 1 mL de cloroformo. La solución se evapora, a continuación el solvente residual se retira con vacío por más de 1 hr. La mezcla de lípidos seca se disolvió en 500 µL de la solución reguladora de ensayo (Tris-HCl 50 mM (pH7.4) que contiene NaCl 150 mM y EDTA 2 mM) y fue sonicada a 50°C con un microtip (MICROSON™ ULTRASONIC CELL DISRUPTOR, Misonix, Farmingdale, NY) a una potencia de salida 006 durante 2 min. Después de la sonicación, la solución se enfrió a 40°C, se adicionó a 100 µg de pro-apoAI humana, y fue sonicada a una potencia de salida 004 durante 5 min a 40°C. La solución, microemulsión BODIPY-CE como una molécula donante se almacena a 4°C después la filtración a través de un filtro PVDF de 0.45 µm.

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

35 Las muestras de plasma EDTA humano de hombres saludables se adquieren de New Drug Development Research Center, Inc. La solución donante se prepara mediante una dilución de la microemulsión donante con solución reguladora de ensayo. El plasma humano (50 µL), solución reguladora de ensayo (35 µL) y compuesto de prueba se disuelve en dimetilsulfóxido (1 µL) se adicionaron a cada pozo de placa de fondo plano negro de área media de 96 pozos. La reacción se inició mediante la adición de solución donante (14 µL) en cada pozo. Las intensidades de fluorescencia se miden cada 30 min a 37°C con una longitud de onda de excitación de 485 nm y una longitud de onda de emisión de 535 nm. La actividad de CETP (FI/min) se define como los cambios de intensidad de fluorescencia de 30 a 90 min. El valor de IC50 se obtiene por la ecuación logística  $(Y = \text{Fondo} + (\text{Parte superior} - \text{Fondo}) / (1 + (x/IC50)^{\text{Hill pendiente}}))$  utilizando el software Origin, versión 7.5 SR3. Los compuestos de la fórmula I presentan actividad inhibitoria con un valor de IC50, en el rango de aproximadamente entre 0.001 a 100 µM, especialmente entre 0.01 a 10 µM.

45 Los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, tienen una mayor actividad inhibitoria de CETP en mamíferos (por ejemplo, seres humanos, monos, bovinos, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares), y se pueden utilizar como actividad de inhibidores de CETP. Además, utilizando la actividad inhibitoria superior de CETP de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este, los compuestos de la presente invención son útiles como agentes farmacéuticos efectivos para la profilaxis o tratamiento o retraso del progreso manifiesto de las enfermedades en las cuales CETP se involucra (por ejemplo, hiperlipidemia, arteriosclerosis, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastorno cardiovascular, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad arterial coronaria, enfermedad vascular coronaria, angina, isquemia, isquemia cardíaca, trombosis, infarto cardíaco tal como infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión, restenosis después de la angioplastia, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes tal como diabetes mellitus de tipo II,

complicaciones vasculares diabéticas, obesidad o endotoxemia etc.), particularmente como agentes profilácticos o terapéuticos para la hiperlipidemia o las enfermedades arterioscleróticas.

Tabla 1: Actividad de Inhibición de los Compuestos

Compuesto	IC50 (nM)
Ejemplo 1-2	142
Ejemplo 1-5	135
Ejemplo 1-8	69
Ejemplo 1-11	63
Ejemplo 1-17	86
Ejemplo 1-19	98
Ejemplo 1-20	91
Ejemplo 1 22	99
Ejemplo 1-27	152
Ejemplo 4	68

5 Abreviaturas

Ac: Acetil

aq: acuoso

Ar: aromático

BBN: borabicyclo[3.3.1]nonano

10 dba:dibencilidenacetona

Bn: bencilo

Boc: ter-butoxicarbonilo

CAN: nitrato de amonio cérico

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

15 DEAD: dietil azodicarboxilato

DIPEA: N,N-diisopropiletilamina

DMAP: N,N-dimetilaminopiridina

DME: dimetoxietano

DMME: dimetoximetano

20 DMMIM: 1-butilo-3- metilimidazolio

- DMF: N,N-dimetilformamida
- DMSO: dimetil sulfóxido
- dppf: 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno
- EDTA: ácido etilenodiaminatetraacético
- 5 ESI: ionización por electrospray
- Et: etilo
- EtOAc: acetato de etilo
- h: horas
- HCl: cloruro de hidrógeno
- 10 HPLC: cromatografía líquida de alta resolución
- IPA: 2-propanol
- iPr: isopropilo
- IR: infrarojo
- KHMDS: hexametildisilamida de potasio
- 15 LC: cromatografía líquida
- LDA: diisopropilamida de litio
- LHMDS: hexametildisilamida de litio
- Me: metilo
- min: minutos
- 20 MS: espectrometría de masas
- Ms: mesilo
- NBS: N-bromosuccinimida
- NMR: resonancia magnética nuclear
- Ph: fenilo
- 25 PMB: p-metoxibencilo
- RP: fase reversa
- RT: temperatura ambiente
- s-Bu: sec-butilo
- Sia: siamilo
- 30 SFC: cromatografía de fluidos supercríticos
- TBAI: yoduro de tetrabutilamonio

Tf: triflato

TEA: ácido trifluoroacético

THF: tetrahidrofurano

TLC: cromatografía de capa delgada

5 Ts: tosilo

tBu: ter-butilo

tol: toliolo

### EJEMPLOS

10 Los siguientes ejemplos tienen la intención de ilustrar la invención y no deben ser interpretados como limitaciones al respecto. Las temperaturas se dan en grados centígrados. Si no se menciona de otra manera, todas las evaporaciones se realizan bajo presión reducida, preferiblemente entre aproximadamente 15 mm de Hg y 100 mm de Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales iniciales se confirma por métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, NMR. Las abreviaturas utilizadas son aquellas convencionales en la técnica. Se ha encontrado que los compuestos en los siguientes ejemplos tienen valores de IC50 en el rango de aproximadamente 0.1nM a aproximadamente 10,000nM para CETP.

Las condiciones para determinar los tiempos de retención son las siguientes:

Condición A (HPLC)

Columna: ACQUITY UPLCTM BEH C18 1.7  $\mu$ m, 50 x 2.1 mm.

20 Velocidad de flujo: 0.5 ml / min

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, a continuación gradiente lineal de 5% de B a 100% de B en 1.5 min, a continuación 100% de B en 1 min

Detección: UV a 215 nm

Condición B (HPLC)

25 Columna: ACQUITY UPLCTM BEH C18 1.7  $\mu$ m, 50 x 2.1 mm.

Velocidad de flujo: 0.5 ml / min

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, a continuación gradiente lineal de 5% de B a 100% de B en 5.0 min, a continuación 100% de B en 1.5 min

Detección: UV a 215 nm

30 Condición C (HPLC)

Columna: CombiScreen ODS-AM, 50 x 4.6 mm.

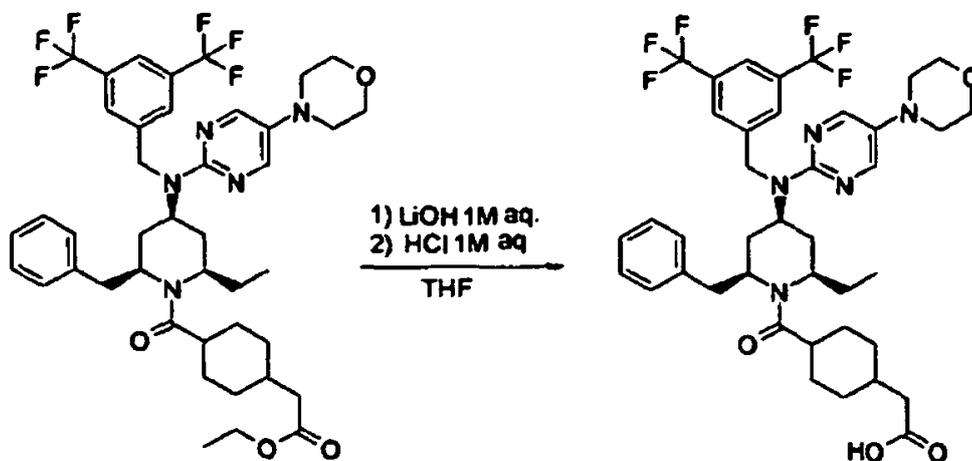
Velocidad de flujo: 2.0 ml / min

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 a continuación 100% de B en 2 min

35 Detección: UV at 215 nm

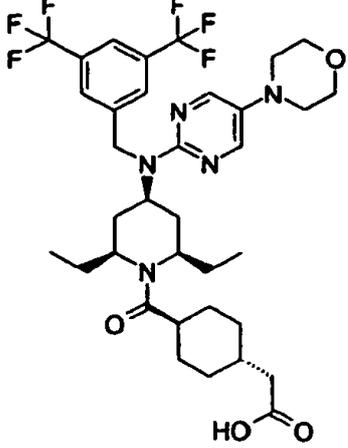
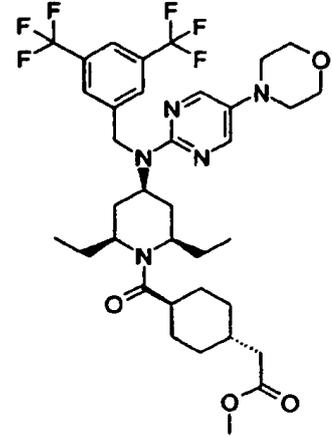
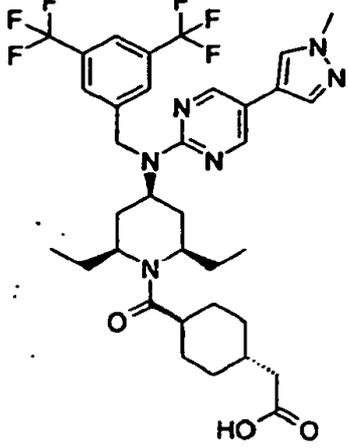
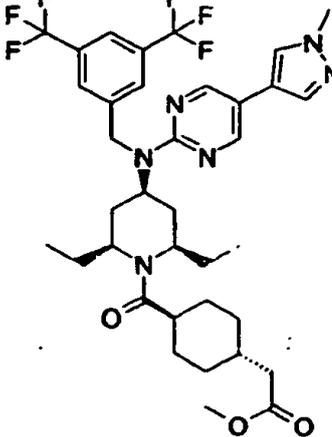
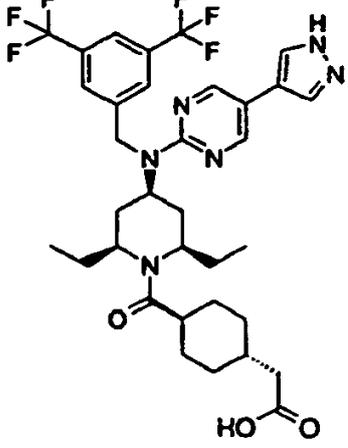
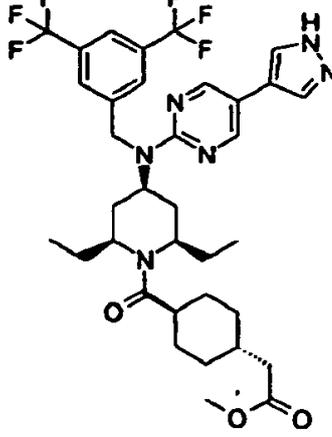
### EJEMPLOS

**Ejemplo 1:** Síntesis del ácido (4-{cis-2-bencil-4-1(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-(5-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-amino]-6-etilpiperidina-1-carbonil}ciclohexil)- acético



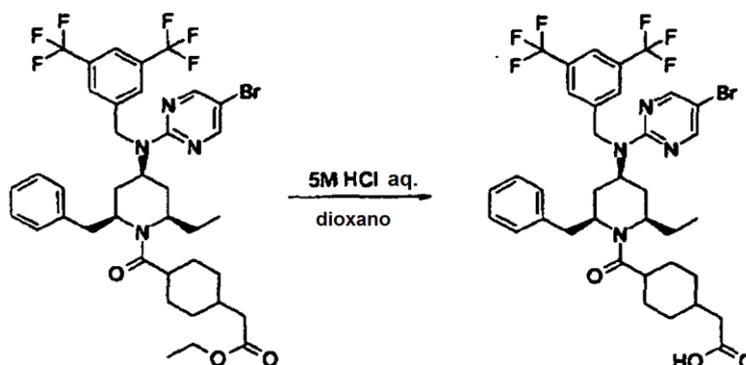
- 5 A una solución del ácido (4-{cis-2-bencil-4-[(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-(5-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-amino]-6-etilpiperidina-1-carbonil}-ciclohexil)- acético etil éster (41 mg, 0.0511 mmol) en THF (1.79 ml) y H<sub>2</sub>O (0.51 ml), se le adiciona LiOH 1 M acuoso (255  $\mu$ L) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. A la mezcla, se le adiciona HCl 1M acuoso (255  $\mu$ L) y H<sub>2</sub>O. La solución se extrae con diclorometano, y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica por HPLC de fase reversa para
- 10 proporcionar el ácido (4-{cis-2-bencil-4-[(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-(5-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-amino]-6-etilpiperidina-1-carbonil}-ciclohexil)- acético (24.1 mg, 60.8%); ESI-MS m/z: 776 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención 4.56 min (condición B).

Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1

No	Producto	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Material Inicial
1		714	2.17 (condición A)	
2		709	2.16 (condición A)	
3		695	2.10 (condición A)	

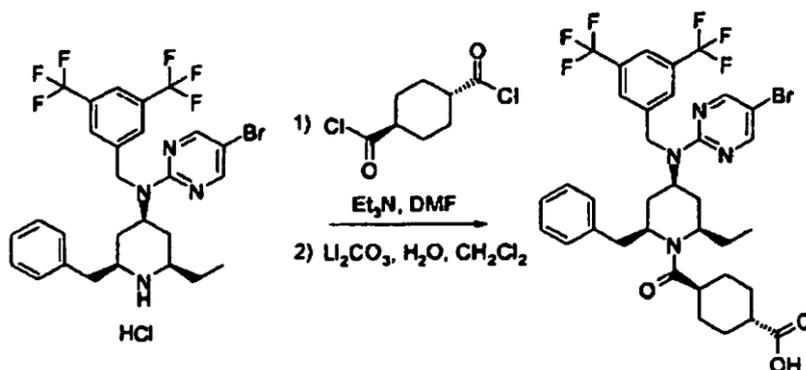
No.	<sup>1</sup> H NMR
2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0.79 - 0.95 (m, 6 H) 0.99 - 1.17 (m, 2 H) 1.36 - 1.49 (m, 1 H) 1.64 - 1.98 (m, 12 H) 2.08 - 2.31 (m, 4H) 2.41 - 2.52 (m, 1 H) 3.89 - 3.96 (m, 1 H) 4.01 (s, 3 H) 4.50 - 4.62 (m, 1 H) 4.64 - 4.76 (m, 1 H) 4.89 (d, J=3.28 Hz, 2 H) 7.60 (s, 1 H) 7.70 (s, 2 H) 7.77 (s, 2 H) 8.47 (s, 2H)
3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0.80 - 0.94 (m, 6 H) 1.00 - 1.15 (m, 2 H) 1.37 - 1.49 (m, 1 H) 1.57 - 2.00 (m, 13 H) 2.07 - 2.35 (m, 4 H) 2.41 - 2.53 (m, 1 H) 3.89 - 4.00 (m, 1 H) 4.52 - 4.63 (m, 1 H) 4.68 - 4.79 (m, 1 H) 4.90 (s,2H) 7.70 (s,2H) 7.77 (s, 1H) 7.96 (s,2H) 8.51 (s, 2 H)

5 **Ejemplo 2:** Síntesis del ácido (4-{cis-2-bencil-4-[(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-(5-bromopirimidin-2-il)-amino]-6-etilpiperidina-1-carbonil}-ciclohexil)- acético



10 A una solución del ácido (4-{cis-2-bencil-4-[(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-(5-bromopirimidin-2-il)-amino]-6-etilpiperidina-1-carbonil}-ciclohexil)- acético etil éster (13 mg 0.0163 mmol) en dioxano (1 mL) se le adiciona HCl 5M acuoso (1 mL). La mezcla se agita a 100 °C, durante 3 horas. El producto se purifica por HPLC de fase reversa para proporcionar el ácido (4-{cis-2-bencil-4-[(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-(5-bromopirimidin-2-il)-amino]-6-etilpiperidina-1-carbonil}-ciclohexil)- acético (2.3 mg, 18%); ESI-MS m/z: 769 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención 2.61 min (condición A).

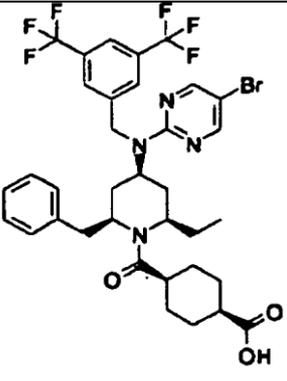
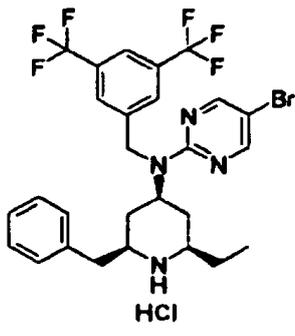
**Ejemplo 3:** Síntesis del ácido trans-4-{cis-2-bencil-4-[(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-(5-bromopirimidin-2-il)-amino]-6-etilpiperidina-1-carbonil}-ciclohexanocarboxílico



15  
20 A una solución del ácido trans-ciclohexano-1,4- dicarboxílico (135 mg, 0.784 mmol) en THF (2 mL), se le adiciona cloruro de tionilo (572 uL, 7.84 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, a continuación la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se adicionó a una solución de (cis-2-bencil-6-etilpiperidin-4-il)-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amina clorhidrato (50 mg, 0.0784 mmol), trietilamina (329 uL, 2.35 mmol) en DMF (2 mL). La mezcla se agita a 150 °C, durante 1 hora bajo irradiación de microondas. A la mezcla se le adiciona diclorometano (5 mL), H<sub>2</sub>O (5 mL), y Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (173 mg, 2.35 mmol). La

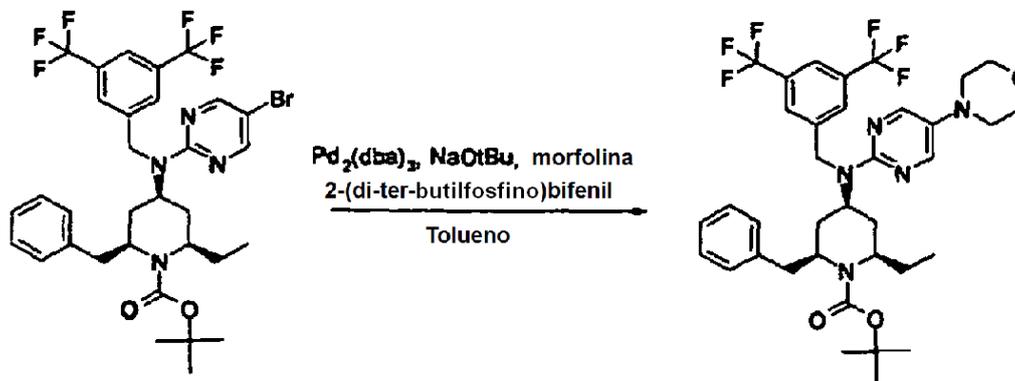
mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purifica por HPLC de fase reversa para proporcionar el ácido 4-(cis-2-bencil-4-[(3,5-bis(trifluorometil) bencil)-(5-bromopirimidin- 2-il)-amino]-6-etilpiperidina-1-carbonil)-ciclohexanocarboxílico (9.0 mg, 15%); ESI-MS m/z 755 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención 2.60 min (condición A).

5 El siguiente compuesto se prepara siguiendo el procedimiento del Ejemplo Referencia 3

No	Producto	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Material Inicial
1		755	2.65 (condición A)	

La preparación de los materiales iniciales se puede hacer de la siguiente manera.

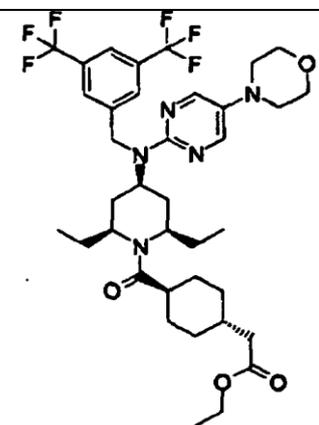
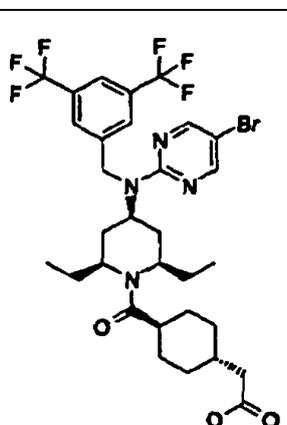
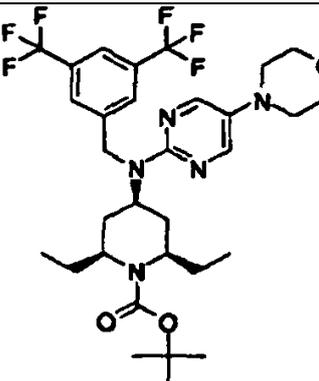
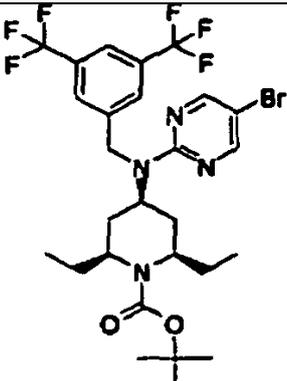
**Ejemplo intermedio 6:** Síntesis del ácido cis-2-bencil-4-[(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-(5-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-amino]-6-etilpiperidina-1-carboxílico ter-butil éster



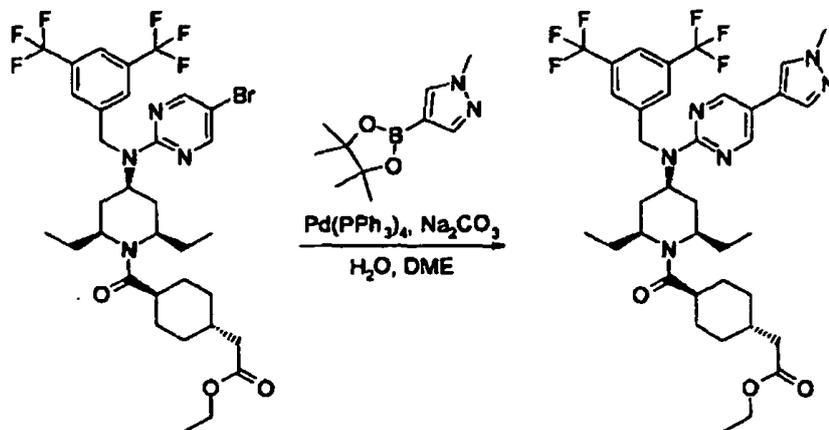
10 A una mezcla del ácido cis-2-bencil-4-[(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino]-6-etilpiperidina-1-carboxílico ter-butil éster (315 mg, 0.449 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (82.3 mg, 0.0900 mmol), 2-(di-ter-butilfosfino)bifenil (53.7 mg, 0.180 mmol), y sodio ter-butóxido (173 mg, 180 mmol) en tolueno, se le adiciona morfolina (78.5 uL, 0.898 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se agita a 100 °C, durante 3

15 horas. Después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se le adiciona NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado, y se extrae con AcOEt. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, se concentra bajo presión reducida, y se purifica mediante cromatografía de columna de silica gel, para proporcionar el ácido cis-2-bencil-4-[(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-(5-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-amino]-6-etilpiperidina-1-carboxílico ter-butil éster (265 mg, 83.4%); ESI-MS m/z 708 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención 2.61 min (condición A).

20 Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6

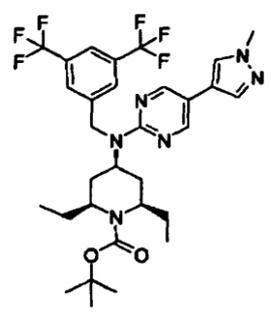
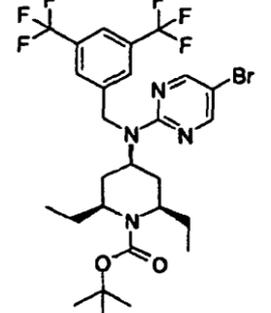
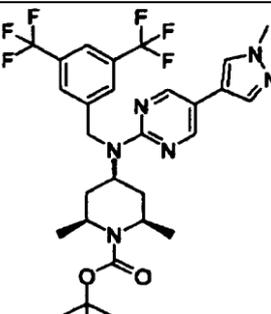
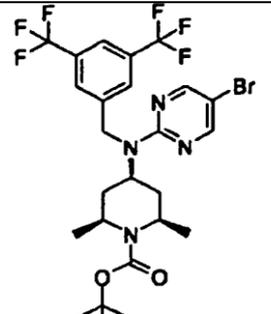
No	Producto	ESI-MS m/z [M+1] +	Tiempo de retención (min)	Material Inicial
1	 <p>racemato</p>	742	2.30 (condición A)	 <p>racemato</p>
2		646	2.43 (condición A)	

**Ejemplo intermedio 7:** Síntesis del ácido [trans-4-(cis-4-((3,5-bis(trifluorometil)bencil)-{5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il}-amino)-2,6-dietilpiperidina-1-carbonil)-ciclohexil]-acético etil éster

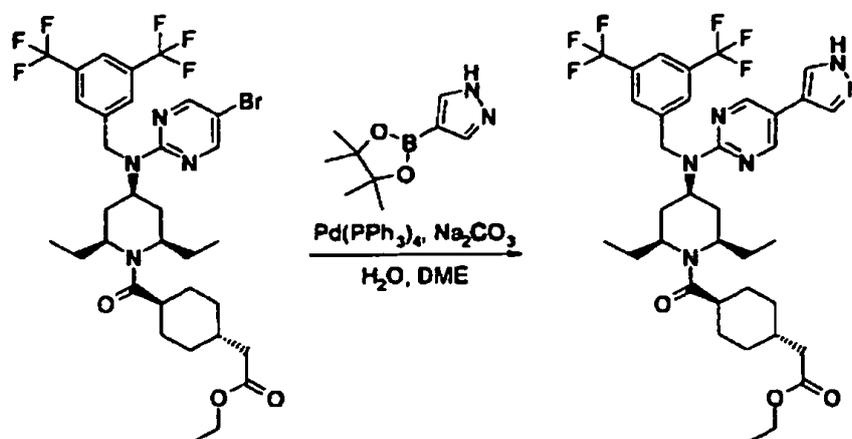


5 El ácido (trans-4-{cis-4-[(3,5-bis(trifluorometil)encil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino]-2,6-dietilpiperidina-1-carbonil}-ciclohexil)- acético etil éster (205 mg, 0.419 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2- il)-1H-pirazol (87.2 mg, 0.419 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (32.2 mg, 0.0279 mmol), y carbonato de sodio (59.1 mg, 0.558 mmol) se disuelven en H<sub>2</sub>O (0.54 mL) y DME (2.7 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a 95 °C, durante 3 horas, y se enfría a temperatura ambiente. A la mezcla se le adiciona agua y la solución se extrae con diclorometano. El solvente se retira bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna de silica gel, para proporcionar el ácido [trans-4-(cis-4-[(3,5-bis(trifluorometil)encil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin- 2-il]-amino]-2,6-dietilpiperidina-1-carbonil)-ciclohexil]- acético etil éster, ESI-MS m/z 737 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención 2.35 min (condición A).

10 Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo intermedio 7

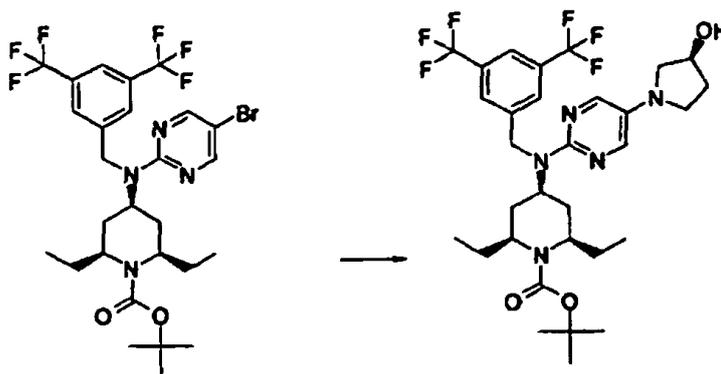
No	Producto	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Material Inicial
1		641	2.56 (condición A)	
2		613	4.90 (condición C)	

**Ejemplo intermedio 8:** Síntesis del ácido [trans4-(cis-4-[(3,5-bis(trifluorometil)encil)-[5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il] amino)-2,6-dietilpiperidina-1-carbonil]-ciclohexil]- acético etil éster



15 El ácido (trans-4-{cis-4-[(3,5-bis(trifluorometil)encil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino]-2,6-dietilpiperidina-1-carbonil}-ciclohexil)- acético etil éster (205 mg, 0.419 mmol), 1-(tetrahydro-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-

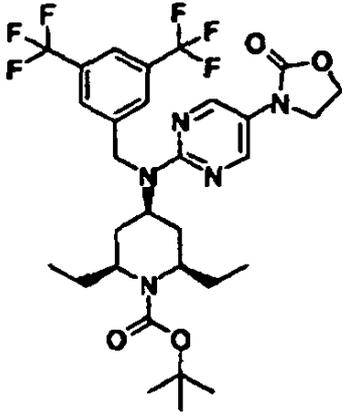
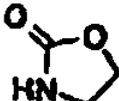
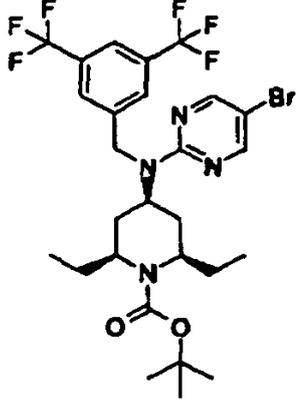
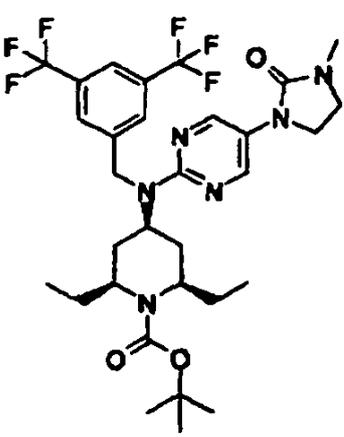
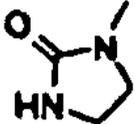
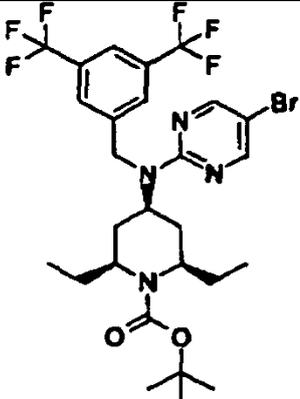
- 2-il)-1H-pirazol (116 mg, 0.419 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(O) (32.2 mg, 0.0279 mmol), y carbonato de sodio (59.1 mg, 0.558 mmol), se disuelven en H<sub>2</sub>O (0.54 ml) y DME (2.7 ml). La mezcla se agita a 95 °C, durante 2 horas y se enfría a temperatura ambiente. A la mezcla se le adiciona HCl 1 M en EtOH (6 mL), y la solución se agita a temperatura ambiente, durante 2 horas. A la mezcla se le adiciona HCl 4 M en dioxano (6 mL), y la solución se agita a temperatura ambiente, durante 2 horas. Se le adicionó NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado a la mezcla, y la solución se extrae con diclorometano. El solvente se retira bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna de silica gel, para proporcionar el ácido [trans-4-(cis-4-((3,5-bis(trifluorometil)encil)-[5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino)-2,6-dietilpiperidina-1-carbonil)-ciclohexil]- acético etil éster (140 mg 69.4%); ESI-MS m/z 723 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención 2.29 min (condición A).
- 10 **Ejemplo intermedio 9:** ácido cis-4-((3,5-Bis(trifluorometil)encil)-[5-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-pirimidin-2-il]-amino)-2,6-dietilpiperidina-1- carboxílico ter-butil éster



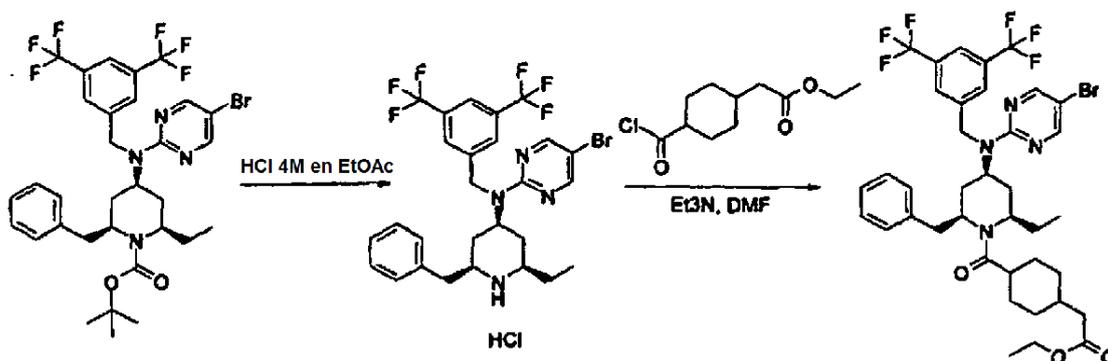
- Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (10.7 mg, 0.012 mmol) y 2-(di-ter-butilfosfino)bifenil (7.0 mg, 0.023 mmol) se disuelven en tolueno (2 mL). Después de enfriar, se adicionan ter-butoxido de sodio (90 mg, 0.940 mmol), (S)-(-)-3-benzoiloxipirrolidina (0.67 g, 5.5 mmol) y ácido cis-4-[(3,5-bis(trifluorometil)encil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino]-2,6-dietilpiperidina-1- carboxílico ter-butil éster (0.52 g, 2.2 mmol), y la mezcla de reacción se calienta a 100 °C, durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se adicionan MeOH (4 mL), THF(1 mL) y NaOH 5M acuoso, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 1 hora más. Después de adicionar NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado, la mezcla se extrae con EtOAc. Luego la capa orgánica combinada se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentra para obtener el ácido cis-4-((3,5-bis(trifluorometil)encil)-[5-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-pirimidin-2-il]-amino)-2,6-dietilpiperidina-1- carboxílico ter-butil éster como aceite incoloro (110 mg, 73%), después de la purificación mediante cromatografía de columna de silica gel.
- 20

Los siguientes compuestos se preparan utilizando el mismo procedimiento como se describe en el Ejemplo Referencia 3.

25

No	Producto	ESI-MS m/z [M+1] +	Tiempo de retención (min)	Material Inicial	Material Inicial
1		646	2.40 (condición A)		 <p data-bbox="1102 947 1430 1025">transciclohexano- 1,2-diamina en lugar del ácido dimetilaminoacético</p>
2		659	2.42 (condición A)		 <p data-bbox="1102 1514 1430 1592">transciclohexano- 1,2-diamina en lugar del ácido dimetilaminoacético</p>

**Ejemplo intermedio 10:** Síntesis del ácido (4-{cis-2-bencil-4-[(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino]-6-etilpiperidina-1-carbonil}-ciclohexil)- acético etil éster



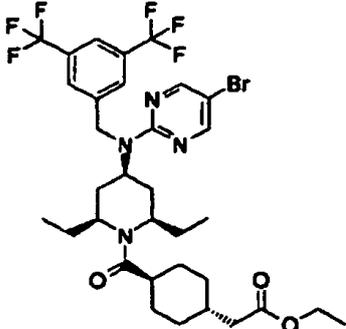
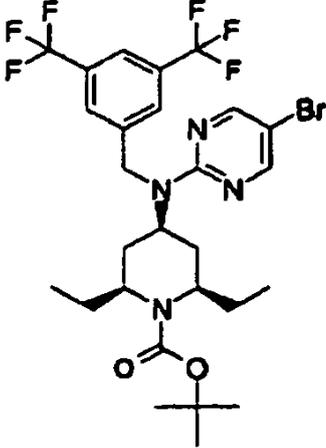
5 El ácido *cis*-2-bencil-4-[(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino]-6-etilpiperidina-1- carboxílico ter-butil éster (900 mg, 1.29 mmol), se disolvió en HCl 4 M en AcOEt. La solución se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, a continuación se retira bajo presión reducida. Al residuo obtenido se le adiciona éter dietílico, y los precipitados se filtran y lavan con éter. El sólido se seca bajo presión reducida para proporcionar *(cis*-2-bencil-6-etilpiperidin-4-il)-(3,5-bis(trifluorometil) bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amina clorhidrato (771 mg 93.6%); ESI-MS *m/z* 601 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención 2.14 min (condición A).

10 A una solución del ácido 4-etoxicarbonilmetil-ciclohexanocarboxílico (83.9 mg, 0.392 mmol) en THF, se le adiciona 1 mL de cloruro de tionilo (143 uL, 1.96 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 18 horas a continuación se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se adiciona a una solución de *(cis*-2-bencil-6-etilpiperidin-4-il)-[3,5-bis (trifluorometil)bencil]-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amina clorhidrato (50 mg, 0.0784 mmol), trietilamina (110 uL, 0.784 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla se agita a 150 °C, durante 1 hora, bajo irradiación de microondas. El producto se purifica por HPLC de fase reversa para proporcionar el ácido (4-{*cis*-2-bencil-4-[(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-(5-bromopirimidin-2-il)-amino]-6- etilpiperidina-1-carbonil}-ciclohexil)- acético etil éster (13mg, 20.8%); ESI-MS *m/z* 797 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención 2.79 min (condición A).

Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo intermedio 10, utilizando el ácido carboxílico correspondiente.

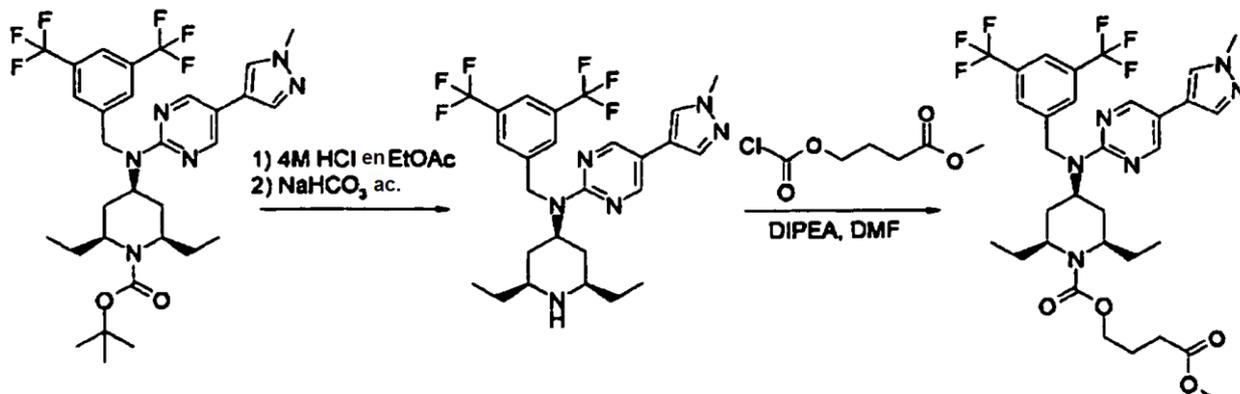
No	Producto	ESI-MS <i>m/z</i> [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Material Inicial
1		804	2.46 (condición A)	

(continuación)

No	Producto	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Material Inicial
2		735	2.54 (condición A)	

**Ejemplo intermedio 11:** Síntesis del ácido cis-4-((3,5-bis(trifluorometil)encil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino)-2,6-dietilpiperidina-1-carboxílico 3-metoxicarbonil-propil éster

5



El ácido cis-4-((3,5-bis(trifluorometil)encil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino)-2,6-dietilpiperidina-1-carboxílico ter-butil éster, se disolvió en HCl 4 M en AcOEt. La solución se agita a temperatura ambiente, durante 2 horas y los precipitados se recolectan por filtración.

10 Al sólido, se le adicionaron NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso y AcOEt, y la solución se extrae con AcOEt. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentra bajo presión reducida para proporcionar (3,5-bis(trifluorometil)encil)-(cis-2,6-dietilpiperidin-4-il)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (5.0 g, 91%); ESI-MS m/z 541 [M+1]<sup>+</sup>, tiempo de retención: 1.84 min (condición A).

15 Al ácido 4-hidroxi-butírico metil éster (43.7 mg, 0.370 mmol), se le adiciona secuencialmente una solución de trifosgeno (73.6 mg, 0.248 mmol) en diclorometano (2 mL) y una solución de piridina (31.4 uL, 0.388 mL) en diclorometano (2 mL), a 0 °C. La mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 3 horas. A la mezcla se le adiciona NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado, y la mezcla se extrae con diclorometano. El solvente se retira bajo presión reducida. El residuo obtenido se adiciona a una solución de (3,5-bis(trifluorometil)encil)-(cis-2,6-dietilpiperidin-4-il)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (100 mg, 0.185 mmol) en DMF(100 uL) a temperatura ambiente, a continuación se adiciona diisopropiletilamina (60 uL, 0.463 mmol). Después de la agitación a temperatura ambiente, durante 15 horas, se adiciona H<sub>2</sub>O, y la solución se extrae con diclorometano. La capa orgánica se concentra bajo presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna de sílica gel para proporcionar el ácido

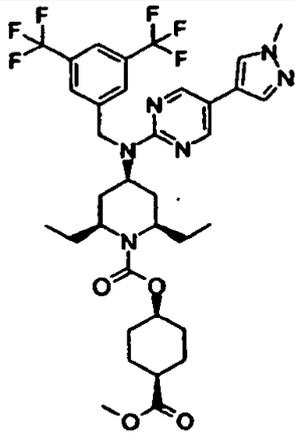
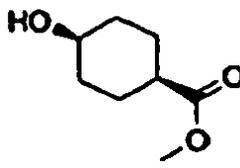
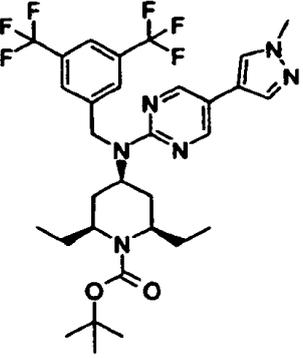
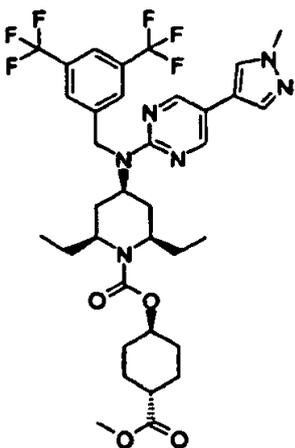
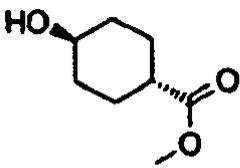
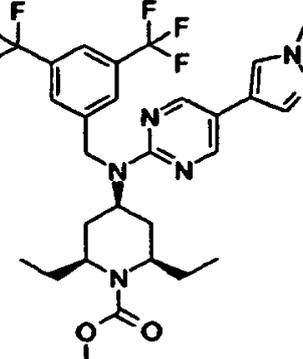
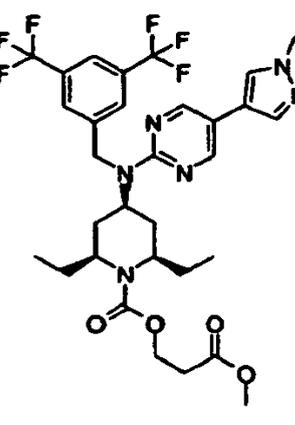
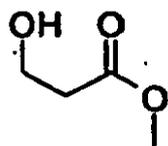
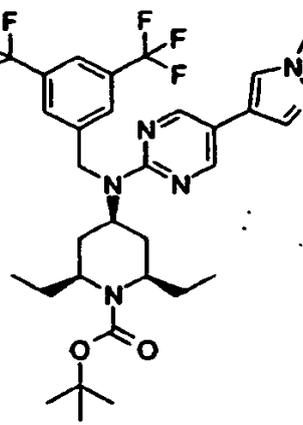
20

cis-4-((3,5-bis(trifluorometil)bencil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino)- 2,6-dietilpiperidina-1- carboxílico 3-metoxicarbonilpropil éster (121 mg, 95.4%); ESI-MS m/z 685 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención 2.29 min (condición A).

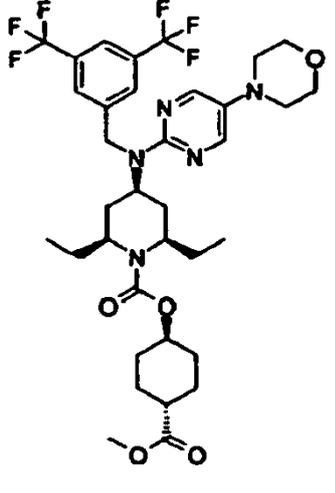
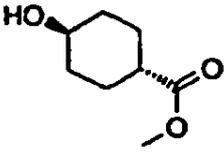
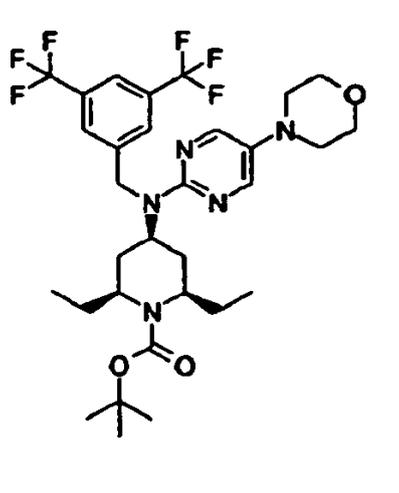
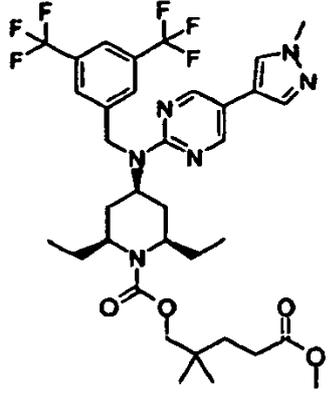
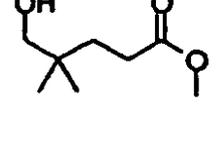
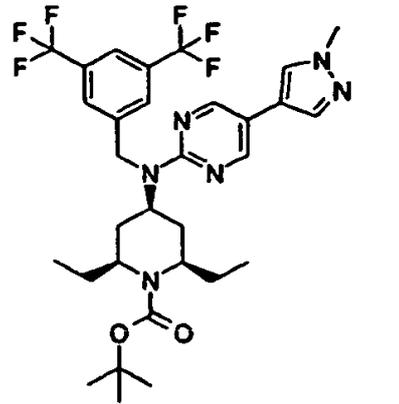
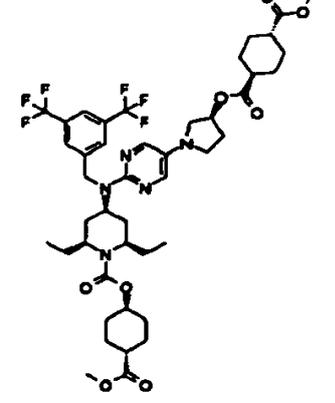
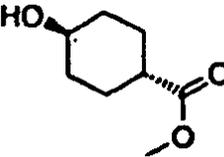
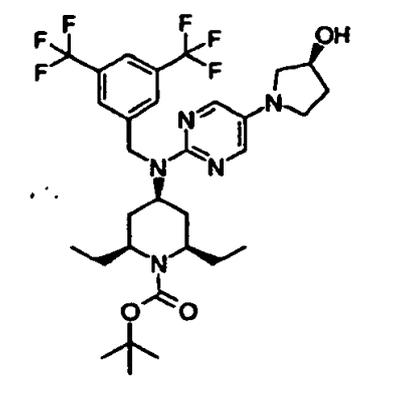
Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo intermedio 11, utilizando el alcohol correspondiente.

No	Producto	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Material Inicial	Material Inicial
1		699	2.32 (condición A)		
2		699	2.34 (condición A)		

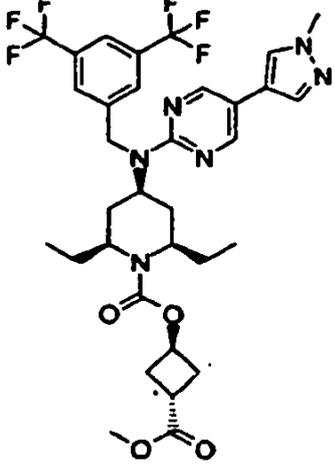
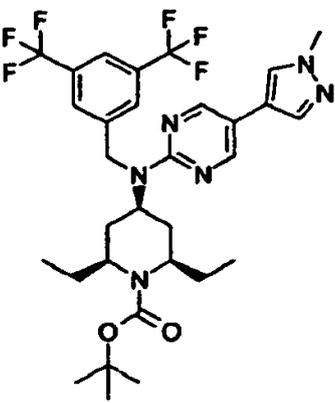
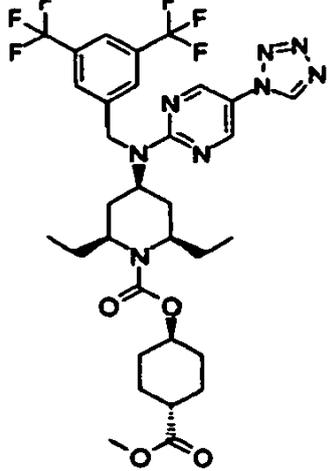
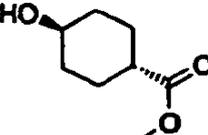
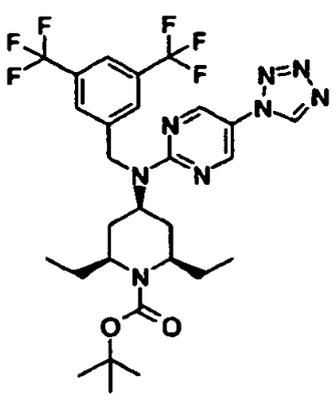
(continuación)

No	Producto	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Material Inicial	Material Inicial
3		725	2.35 (condición A)		
4		725	2.39 (condición A)		
5		671	2.25 (condición A)		

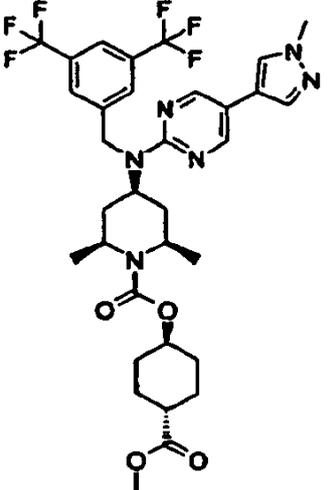
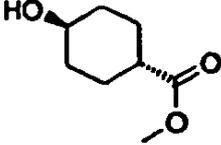
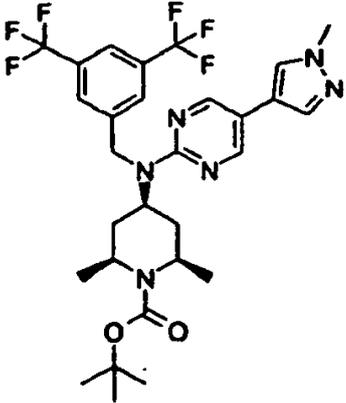
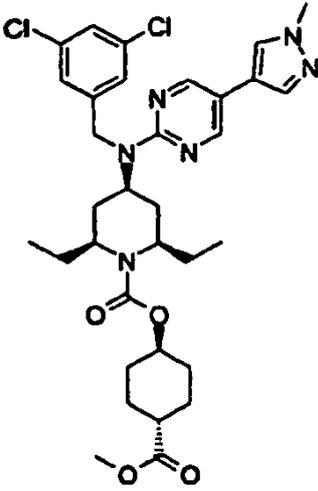
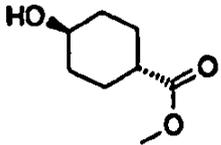
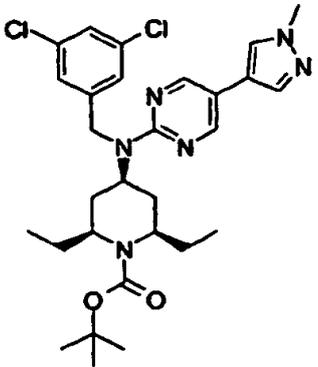
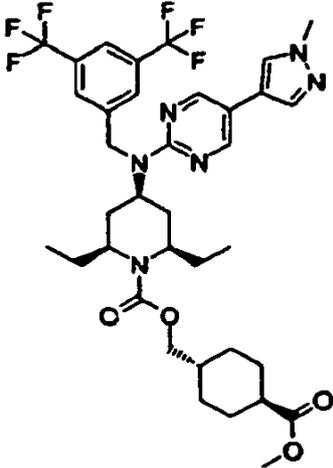
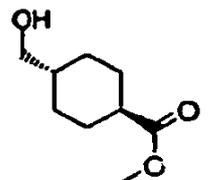
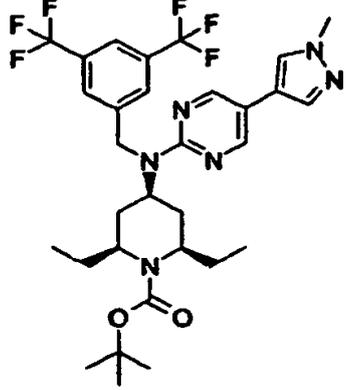
(continuación)

No	Producto	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Material Inicial	Material Inicial
6		730	2.39 (condición A)		
7		723	2.36 (condición A)		
8		913	5.26 (condición B)		

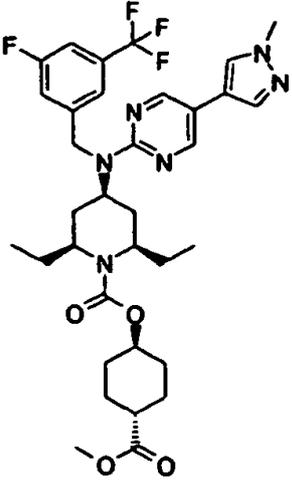
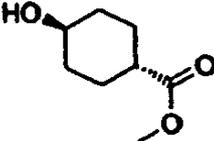
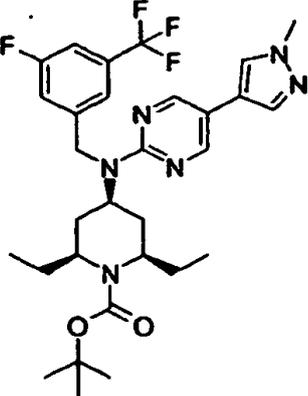
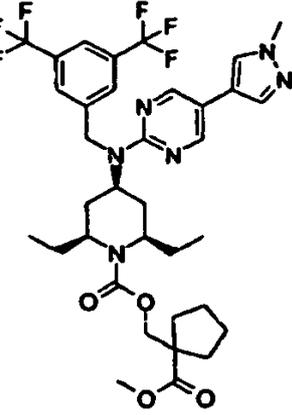
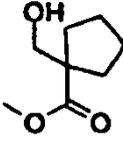
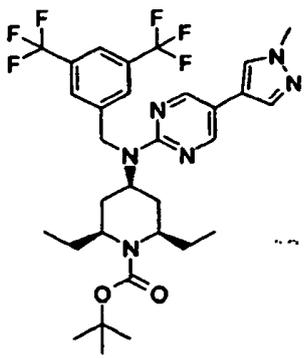
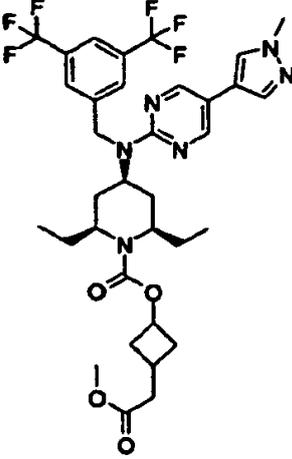
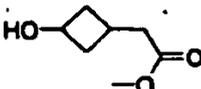
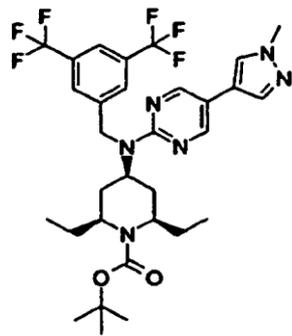
(continuación)

No	Producto	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Material Inicial	Material Inicial
9		697	2.33 (condición A)		
10		713	2.33 (condición A)		

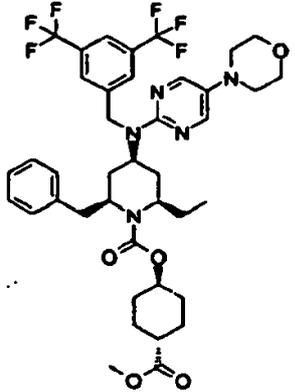
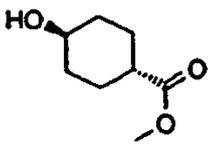
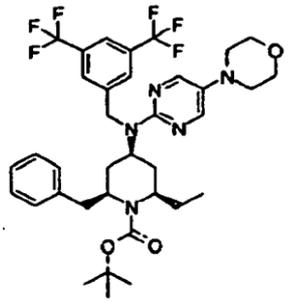
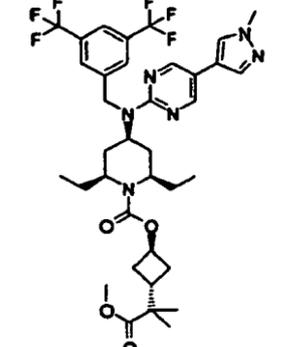
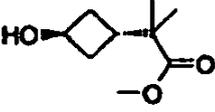
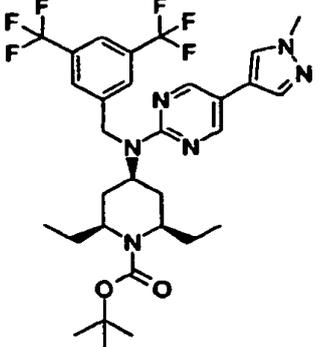
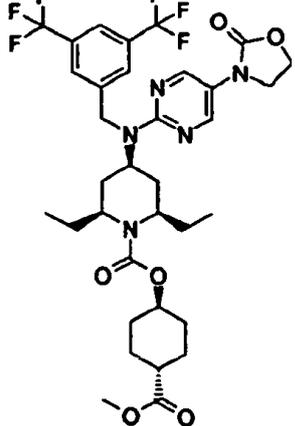
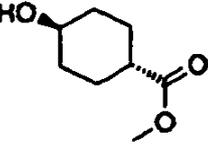
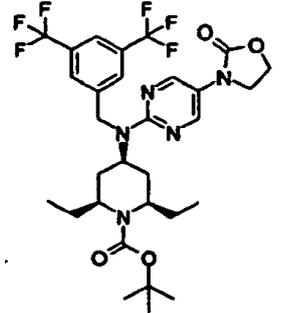
(continuación)

No	Producto	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Material Inicial	Material Inicial
11		697	2.36 (condición A)		
12		657	5.25 (condición B)		
13		738	2.48 (condición A)		

(continuación)

No	Producto	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Material Inicial	Material Inicial
14		675	5.26 (condición B)		
15		725	2.59 (condición A)		
16		711	2.41 (condición A)		

(continuación)

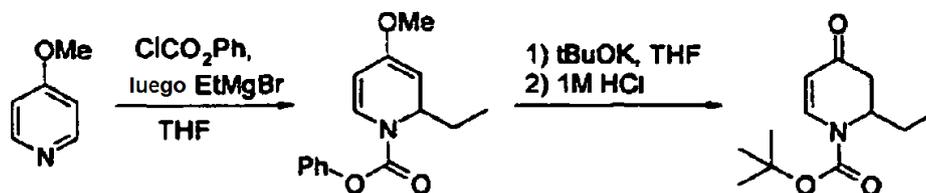
No	Producto	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Material Inicial	Material Inicial
17		792	2.51 (condición A)		
18		739	2.53 (condición A)		
19		730	2.34 (condición A)		

(continuación)

No	Producto	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Material Inicial	Material Inicial
20		743	2.36 (condición A)		
21		751	2.63 (condición A)		

**Ejemplo intermedio 12**

1) Síntesis del ácido 2-etil-4-oxo-3,4-dihidro-2H-piridina-1- carboxílico ter-butil éster



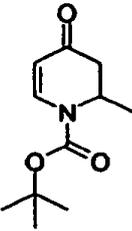
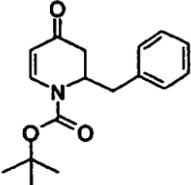
5

A una solución de 4-metoxipiridina (15.6 g, 143 mmol) en THF seco (1 L) fría a -35 °C, se le adiciona ClCO<sub>2</sub>Ph (22.7 g, 144 mmol). Después de la agitación de la suspensión durante 1 hora, se adiciona EtMgBr (150 mL, 150 mmol) lentamente durante 30 min. La mezcla se calienta a 10 °C, durante 2 horas, a continuación se apaga con H<sub>2</sub>O. La mezcla de reacción se extrae dos veces con Et<sub>2</sub>O (1 L), la capa orgánica combinada se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y el solvente se retira bajo presión reducida. A una solución del aceite incoloro resultante en THF seco (500 mL) a -78 °C se le adiciona t-BuOK (64 g, 572 mmol). La mezcla de reacción se agita durante la noche y se calienta a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con Et<sub>2</sub>O, se apaga con hielo, se somete a partición, y la capa orgánica se lava tres veces con NaOH acuoso 1.5 N y a continuación con salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentra a presión reducida, para proporcionar el ácido 2-etil-4-oxo-3,4-dihidro-2H-piridina-1- carboxílico ter-butil éster como un aceite de color amarillo pálido (27.8 g, 86% de producción); ESI-MS m/z: 226 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención 1.64 min (condición A).

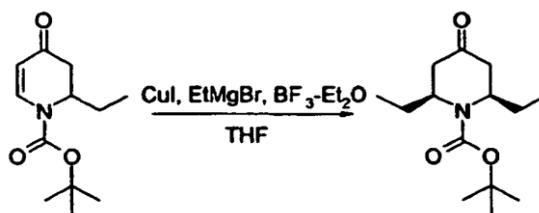
10

15

Los siguientes materiales se preparan siguiendo el procedimiento anterior.

Nombre	Estructura	Reactivo
ácido 2-Metil-4-oxo-3,4-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico ter-butil éster		MeMgBr en lugar de EtMgBr
ácido 2-Benzil-4-oxo-3,4-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico ter-butil éster		BnMgBr en lugar de EtMgBr

## 2) Síntesis del ácido 2,6-dietil-4-oxo-piperidina-1-carboxílico ter-butil éster



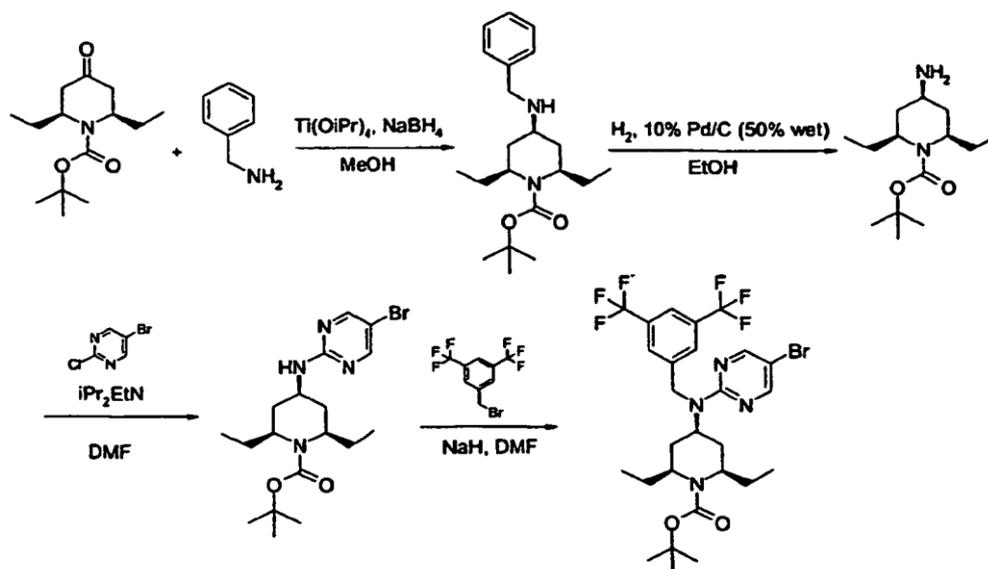
- 5 A CuI (0.82 mmol, 156 mg) en un matraz purgado con N<sub>2</sub>, se le adiciona solución de EtMgBr tetrahidrofurano 1.00 M (0.82 mmol, 0.82 ml) a -78 °C. Después de la agitación de la suspensión durante 30 min, se adiciona BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (0.41 mmol, 57.9 mg) y se agita durante 10 min a la misma temperatura. A la suspensión se le adiciona solución en tetrahidrofurano (3.3 mL) del ácido 2-etil-4-oxo-3,4-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico ter-butil éster (0.41 mmol, 92.7 mg) a -78 °C, a continuación la mezcla se deja agitar durante 1.5 horas y a continuación se deja agitar a -40 °C, durante 2 horas. La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se apaga con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran, se concentran bajo presión reducida, y se purifican mediante cromatografía de columna de sílica gel (eluyente: hexano/EtOAc = 10/1) y se separan los isómeros cis y trans del ácido 2,6-dietil-4-oxo-piperidina-1-carboxílico ter-butil éster racémico (50 mg, 50%); ESI-MS m/z: 200 [M-tBu+2]<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3.51 min. (condición A).
- 10

Los siguientes materiales se preparan siguiendo el procedimiento anterior.

15

Nombre	Estructura	Material Inicial
Ácido 2-bencil-6-etilo-4-oxo-piperidina-1- carboxílico ter-butil éster		
Ácido 2,6-dimetil-4-oxo-piperidina-1- carboxílico ter-butil éster		 MeMgBr en lugar de EtMgBr

3) Síntesis del ácido cis-4-((5-bromo-pirimidin-2-il)[3,5-bis(trifluorometilbencil)]]amino-2,6-dietil-piperidina-1-carboxílico ter-butil éster



5

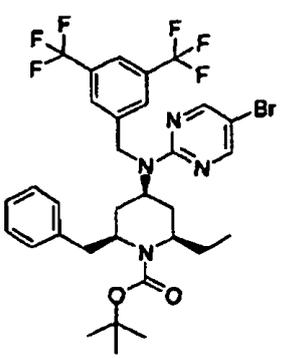
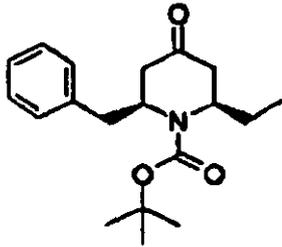
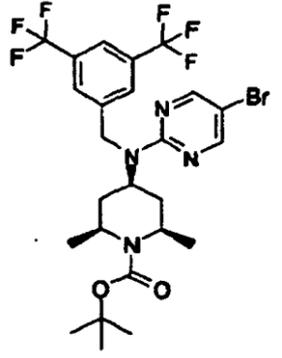
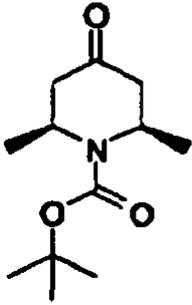
A una mezcla del ácido cis-2,6-dietil-4-oxo-piperidina-1- carboxílico ter-butil éster (11.1g, 44 mmol) en MeOH (150 mL), se le adiciona bencilamina (7.1 mL, 65 mmol) y titanio tetraisopropóxido (26 mL, 87 mmol) a 0°C. La mezcla se agita durante la noche mientras se calienta a temperatura ambiente. Después de la adición de tetraborohidruro de sodio (2.5g, 65 mmol), la mezcla se agita por 1 hora más, a temperatura ambiente. Se adicionan a la mezcla H<sub>2</sub>O y EtOAc, y el precipitado resultante se retira por filtración. El filtrado se lava secuencialmente con NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso y salmuera. La capa acuosa se extrae con EtOAc, y después la capa orgánica combinada se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentra para obtener después de la purificación el ácido cis-4-bencilamino-2,6-dietil-piperidina-1-carboxílico ter-butil éster, como un aceite claro (13.9 g, 92%). ESI-MS m/z: 346 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención 1.80 min (condición A). El ácido cis-4-bencilamino-2,6-dietil-piperidina-1- carboxílico ter-butil éster (4.0 g, 11.4 mmol) se disolvió en EtOH (80 mL). En presencia de Pd/C al 10% (400 mg), la mezcla de reacción se agita durante 5 horas a 55°C bajo hidrógeno. Después de la eliminación del catalizador, el solvente se evapora para obtener el ácido cis-4-

15

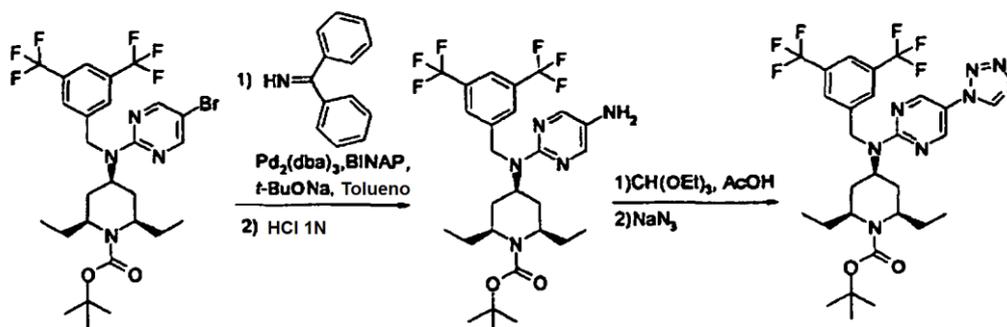
amino-2,6-dietil-piperidina-1- carboxílico ter-butil éster como un aceite claro (2.9 g, 99%), el cual se utiliza para la siguiente etapa sin otra purificación. ESI-MS m/z: 256 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención 1.61 min (condición A).

5 Una mezcla del ácido cis-4-amino-2,6-dietil-piperidina-1- carboxílico ter-butil éster (7.29 mmol, 1.87 g), 5-bromo-2-cloropirimidina (8.02 mmol, 1.55 g), i-Pr<sub>2</sub>NEt (14.0 mmol, 2.54 mL) y DMF (20 mL) se agita a 120 °C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluye con EtOAc y se lava con H<sub>2</sub>O y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. El sólido resultante se recristaliza a partir de i-Pr<sub>2</sub>O y n-hexano para proporcionar el ácido cis-4-(5- bromo-pirimidin-2-ilamino)-2,6-dietilpiperidina-1- carboxílico ter-butil éster, como un sólido de color blanco; ESI-MS m/z: 414 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención 2.29 min. (condición A).

10 A una solución del ácido cis-4-(5-bromo-pirimidin-2-ilamino)-2,6-dietilpiperidina-1- carboxílico ter-butil éster (14.6 mmol, 6.05 g) en DMF (60 mL), se le adiciona NaH (60% en aceite, 17.6 mmol, 0.70 g) a 0 °C. Después de la agitación durante 1 hora, se le adiciona 3,5- bis(trifluorometil)bencil bromuro (17.6 mmol, 3.23 mL), y la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente. Después de la agitación durante 20 minutos, la reacción se apaga con H<sub>2</sub>O a 0 °C. La mezcla se extrae con EtOAc, se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna de sílica gel, para proporcionar el ácido 4-((5-bromo-pirimidin-2-il)[3,5-bis(trifluorometil)bencil])amino-2,6-dietilpiperidina-1- carboxílico ter-butil éster (8.02 g, 86%) como un aceite de color amarillo; ESI-MS m/z: 639[M+]<sup>+</sup>, Tiempo de retención 6.27 min. (Condición B).

Producto	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Material Inicial
	701	5.84 (Condición B)	
	611	5.50 (Condición C)	

**Ejemplo intermedio 13:** Síntesis del ácido cis-4-[(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-(5-tetrazol-1-il-pirimidin-2-il)-amino]-2,6-dietilpiperidina-1- carboxílico ter-butil éster



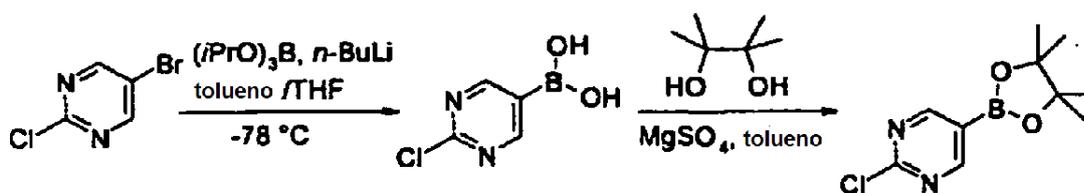
Un matraz de fondo redondo, se carga con Pd(dba)<sub>3</sub> (17 mg, 0.019 mmol) y BINAP (35 mg, 0.057 mg) y se purga con nitrógeno. Al matraz se le adiciona el ácido 4-[(3,5-bis(trifluorometil)encil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino]-2,6-dietilpiperidina-1-carboxílico ter-butil éster (120 mg, 0.19 mmol), benzofenona imina (38 uL, 0.23 mmol), ter-butóxido de sodio (27 mg, 0.29 mmol) y tolueno (2 mL), y la mezcla se calienta a 110 °C, durante 3 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con Et<sub>2</sub>O, se filtra, y se concentra para proporcionar el aceite de color marrón, el cual se utiliza para la siguiente etapa sin otra purificación.

A una solución del aducto de imina en THF (1 mL), se le adiciona HCl 2M acuoso (1 mL). Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se basificó con NaOH 2M acuoso. La mezcla se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica con cromatografía de columna de sílica gel, para proporcionar el ácido cis-4-[(5-amino-pirimidin-2-il)-(3,5-bis(trifluorometil)encil)-amino]-2,6-dietilpiperidina-1-carboxílico ter-butil éster (69 mg, 0.12 mmol, 60%).

Al ácido cis-4-[(5-amino-pirimidin-2-il)-(3,5-bis(trifluorometil)encil)-amino]-2,6-dietilpiperidina-1-carboxílico ter-butil éster en ácido acético (1 mL), se le adiciona trietil ortoformato (30 uL, 0.18 mmol) bajo nitrógeno, y la mezcla se calienta a 75 °C. Después de agitar durante 30 min a 75 °C, se adiciona NaN<sub>3</sub> (24 mg, 0.21 mmol) y se agita durante 3 horas. La mezcla se basifica con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrae con EtOAc, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se purifica mediante cromatografía de sílica gel, para proporcionar 23 mg del ácido (0.06 mmol, 52%) cis-4-[(3,5-bis(trifluorometil)encil)-(5-tetrazol-1-il-pirimidin-2-il)-amino]-2,6-dietilpiperidina-1-carboxílico ter-butil éster.

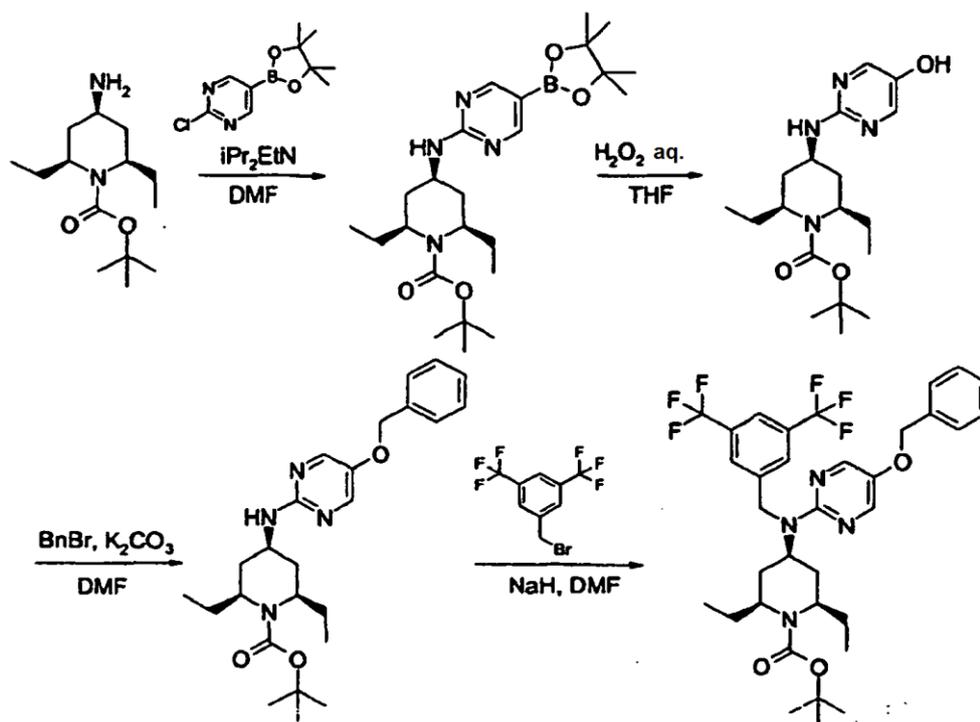
#### Ejemplo intermedio 14:

1) Síntesis del 2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidina



A una solución de 5-bromo-2-cloro-pirimidina (10 mmol, 1.93 g) y borato de triisopropilo (12 mmol, 2.8 mL) en tolueno (16 mL) y THF (4 mL), se le adiciona n-butil-litio en hexano (1.58 M, 12 mmol, 7.6 mL) gota a gota a -78 °C, durante 45 min y se agita a -78 °C, durante 1 hora. La mezcla se calienta a -20 °C, a continuación se le adiciona HCl 1M acuoso (20 mL). La mezcla se calienta a temperatura ambiente. El precipitado se recolecta y se lava con hexano para proporcionar un polvo incoloro (808 mg, 51%). Una mezcla del polvo (3.63 mmol, 575 mg), pinacol (3.81 mmol, 450 mg) y MgSO<sub>4</sub> (18.15 mmol, 2.2 g) en tolueno (10 mL), se agita a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se filtra y la solución se concentra bajo presión reducida. El sólido resultante, se lava con agua para proporcionar el 2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidina (875 mg, cuant); ESI-MS m/z: 159 [M+1-pinacol]<sup>+</sup>, Tiempo de retención 1.75 min (condición A).

2) Síntesis del ácido cis-4-[(5-Benciloxi-pirimidin-2-il)-(3,5-bis(trifluorometil)encil)-amino]-2,6-dietilpiperidina-1-carboxílico 4-metoxicarbonil-ciclohexil éster

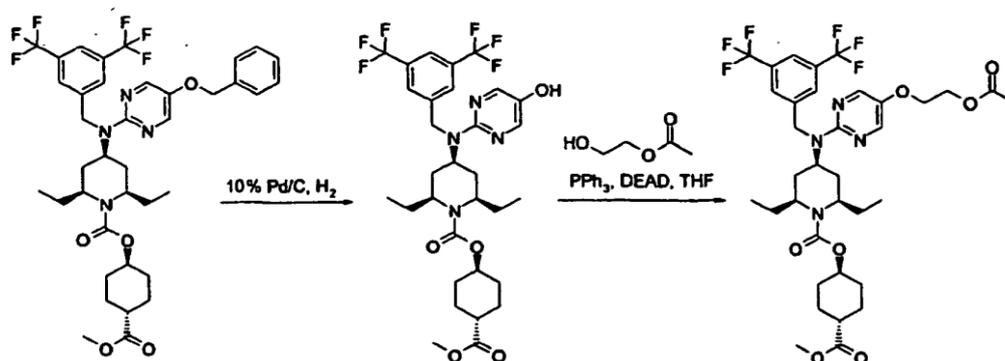


Una solución del ácido 4-amino-2,6-dietilpiperidina-1- carboxílico ter-butil éster (3.9 mmol, 1 g), 2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidina (4.7 mmol, 1.1 g) y N,N-diisopropiletilamina (5.9 mmol, 1.1 mL) en DMF (12 ml) se deja calentar a 120 °C y se agita durante 3 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y a continuación, se le adiciona agua. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida.

El residuo obtenido se disolvió en THF (15 mL) y se adiciona H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> acuoso (35%, 1.14 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 2 horas. La mezcla se enfría hasta 0 °C y se apaga con tiosulfato de sodio saturado acuoso. La mezcla se extrae con EtOAc, y la capa orgánica combinada se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna de sílica gel (eluyente: hexano/EtOAc), para proporcionar el ácido 2,6-dietil-4-(5-hidroxi-pirimidin-2-ilamino)-piperidina-1- carboxílico ter-butil éster (1.12 g, 83%); ESI-MS m/z: 351 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención 1.75 min (condición A).

A una mezcla del ácido 2,6-dietil-4-(5-hidroxi-pirimidin-2-ilamino)-piperidina-1- carboxílico ter-butil éster (1.72 mmol, 580 mg) y carbonato de potasio (3.23 mmol, 1.12 g) en DMF (12 mL), se le adiciona bencilamina (3.53 mmol, 0.42 mL) a temperatura ambiente y se agita durante 2 horas. Se adiciona agua a la mezcla, y el precipitado se recolecta y se lava con hexano para proporcionar el ácido 4-(5-benciloxi-pirimidin-2-ilamino)-2,6-dietilpiperidina-1- carboxílico isopropil éster (1.26 g, 74%), como un sólido incoloro. A una solución del ácido 4-(5-benciloxi-pirimidin-2-ilamino)-2,6-dietilpiperidina-1- carboxílico isopropilo éster (2.86 mmol, 1.26 g) en DMF (28 mL), se le adiciona hidruro de sodio (60% de suspensión oleosa, 5.72 mmol, 230 mg) a 0 °C y se agita a temperatura ambiente durante 20 min. A la mezcla se le adiciona 1-bromometil-3,5-bis(trifluorometil) benceno (4.29 mmol, 0.79 mL) a 0 °C y se agita a temperatura ambiente durante 17 horas. A la mezcla se le adiciona hidruro de sodio (60% de suspensión oleosa, 2.86 mmol, 115 mg) y 1-bromometil-3,5-bis(trifluorometil)benceno (2.73 mmol, 0.5 mL) a 0 °C y se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla se le adiciona agua, y se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna de sílica gel (eluyente: n-hexano/EtOAc) para proporcionar el ácido cis-4-[(5-benciloxi-pirimidin-2-il)-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-amino]-2,6-dietilpiperidina-1- carboxílico 4-metoxycarbonil-ciclohexil éster (880 mg, 46%); ESI-MS m/z: 667 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención 2.69 min (condición A).

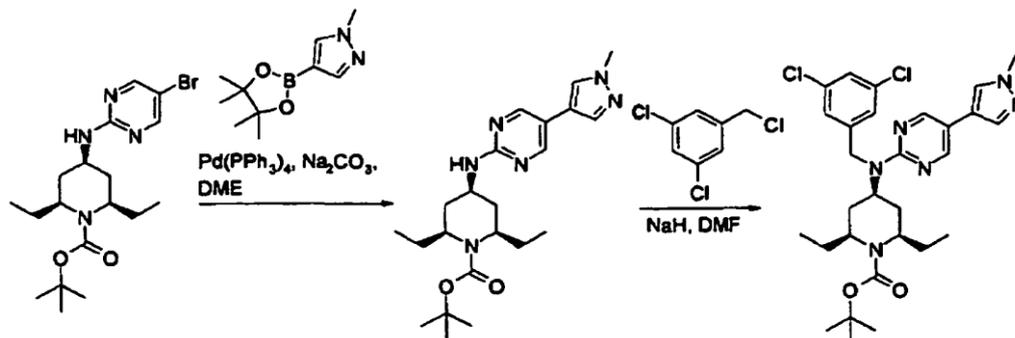
3) Síntesis del ácido cis-4-[[5-(2-acetoxi-etoxi)-pirimidin-2-il]-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-amino]-2,6-dietil-piperidina-1- carboxílico trans-4-metoxycarbonil-ciclohexil éster



5 El ácido cis-4-[[5-Benciloxi-pirimidin-2-il]-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-amino]-2,6-dietilpiperidina-1- carboxílico trans-4-metoxicarbonil-ciclohexil éster (0.72 mmol, 540 mg) y Pd/C al 10% en MeOH se hidrogena durante 30 min. La solución se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna de silica gel (eluyente: hexano/EtOAc), para proporcionar el ácido cis-4-[[5-(2-acetoxi-etoxi)-pirimidin-2-il]-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)- amino]-2,6-dietilpiperidina-1- carboxílico trans-4-metoxicarbonil-ciclohexil éster (335 mg, 70%); ESI-MS m/z: 661 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención 2.39 min (condición A).

10 A una mezcla del ácido cis-4-[[5-(2-acetoxi-etoxi)-pirimidin-2-il]-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-amino]-2,6-dietilpiperidina-1- carboxílico trans-4-metoxicarbonil-ciclohexil éster (0.15 mmol, 100 mg), ácido acético 2-hidroxi-etil éster (0.225 mmol, 21 uL) y trifenilfosfina (0.225 mmol, 59 mg) en THF (0.75 mL), se le adiciona DEAD (0.225 mmol, 33 uL) a temperatura ambiente y a continuación se agita durante 15 horas. A la mezcla se le adiciona agua, y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica combinada se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna de silica gel (eluyente: hexano/EtOAc) para proporcionar el ácido 4-[[5-(2-acetoxi-etoxi)-pirimidin-2-il]-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-amino]-2,6-dietilpiperidina-1- carboxílico trans-4-metoxicarbonil-ciclohexil éster (45 mg, 40%); ESI-MS m/z: 747 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención 2.54 min (condición A).

**Ejemplo intermedio 15:** Síntesis del ácido cis-4-[[4-(1-Metilpirazol-4-il)pirimidin-2-il]-(3,5-diclorobencil)amino]-2,6-dietilpiperidina-1- carboxílico ter-butil éster

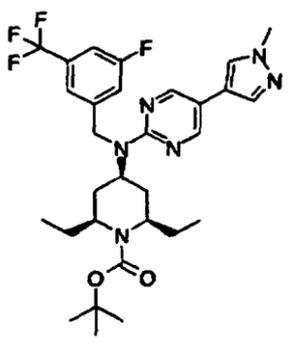
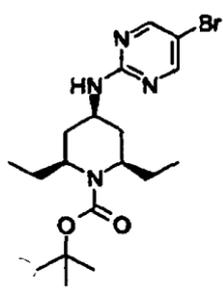


20 Una mezcla del ácido cis-4-(5-bromo-pirimidin-2-ilamino)-2,6-dietil-piperidina-1- carboxílico ter-butil éster (2.42 mmol, 1.00 g), ácido 1-metil-pirazol-4-borónico pinacol éster (3.14 mmol, 654 mg), tetrakis (trifenilfosfina)paladio (0.242 mmol, 280 mg), carbonato de sodio (3.63 mmol, 385 mg), H<sub>2</sub>O (1.9 mL) y DME (10 mL) se agita con una atmósfera de N<sub>2</sub> a 90 °C. Después de la agitación durante 6 horas, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se diluye con EtOAc. La mezcla resultante se lava con H<sub>2</sub>O y salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. El residuo obtenido se purifica por cromatografía instantánea de columna de silica gel (eluyente: MeOH/diclorometano=1/8) y el sólido resultante se recristaliza a partir de i-Pr<sub>2</sub>O y n-hexano para proporcionar el ácido cis-2,6-dietil-4-[[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-ilamino]-piperidina-1- carboxílico ter-butil éster (793 mg, 79%), como un sólido de color blanco; ESI-MS m/z: 415 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención 3.12 min. (condición A).

30 A una solución de NaH (60% en aceite mineral, 0.022 g, 0.55 mmol) en DMF seco (1 mL) se enfría a 0 °C, se le adiciona ácido cis-4-[[4-(1-metilpirazol-4-il)pirimidin-2-il]-(3,5-diclorobencil)amino]-2,6-dietilpiperidina-1- carboxílico ter-butil éster (0.15 g, 0.36 mmol). Después de la agitación, la solución resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos, se adiciona 3,5-diclorobencilcloruro (0.13 g, 0.54 mmol), y la mezcla resultante se agita, durante 2 horas. La mezcla se apaga con HCl 1 M, a continuación se extrae dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran, se concentran bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna de silica gel para suministrar el ácido cis-4-[[4-(1-metilpirazol-4-il)pirimidin-2-

ii] (3,5-diclorobencil)amino}-2,6-dietilpiperidina-1- carboxílico ter-butil éster (0.10 g, 48 %). <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.85 (t, 6H), 1.40-1.55 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.75-1.83 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.07-4.14 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.73-4.83 (m, 1 H), 7.12 (d, 2H), 7.22 (t, 1 H), 7.53 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.43 (s, 2H).

Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo intermedio 15

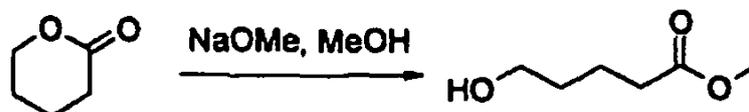
No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Material Inicial
1		591	2.39 (condición B)	

5

#### Ejemplo intermedio 16:

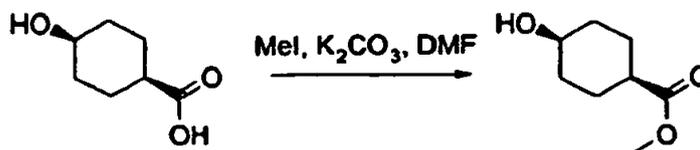
Preparación del alcohol.

1) Síntesis del ácido 5-hidroxi-pentanoico metil éster



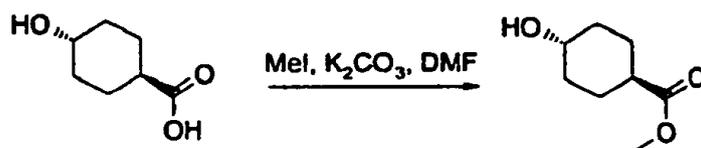
10 A una solución de metóxido de sodio (71.3 mg, 1.32 mmol) en MeOH anhidro (4 ml), se le adiciona tetrahidro-piran-2-ona (1.32 g, 13.2 mmol), gota a gota a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se agita a 50°C durante 4 horas y se filtran a través de una columna corta de silica gel (eluyente: éter dietílico). El filtrado recolectado se concentra bajo presión reducida, para proporcionar el ácido 5-hidroxi-pentanoico metil éster; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-d) h ppm 1.57-1.76 (m, 4H), 2.35 (m, 2H), 3.65 (m, 5H).

15 2) Síntesis del ácido cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxílico metil éster



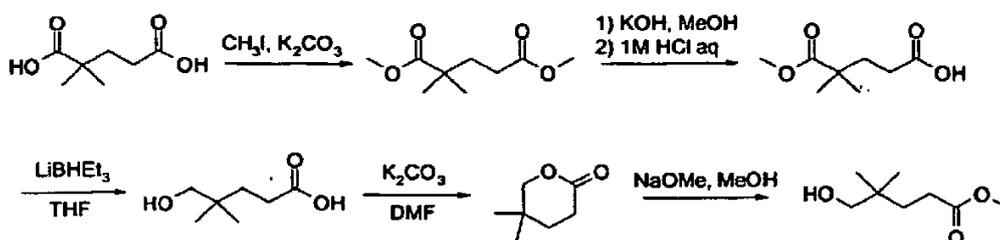
20 A una solución del ácido trans-4-hidroxiciclohexanocarboxílico (5.0 mmol, 721 mg), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15.0 mmol, 2.07 g) en DMF (17 mL), se le adiciona yodometano (6.0 mmol, 0.374 mL). Después de la agitación durante 2h, la mezcla se diluye con EtOAc. La mezcla se lava con H<sub>2</sub>O y salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. El residuo se utiliza para la siguiente reacción sin otra purificación (643 mg, 81%). ; ESI-MS m/z: 159 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención 1.34 min. (condición A).

3) Síntesis del ácido trans-4-hidroxi-ciclohexanocarboxílico metil éster



5 A una solución del ácido trans-4-hidroxyciclohexanocarboxílico (14.7 mmol, 2.12 g), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17.6 mmol, 2.44 g) en DMF (15 mL), se le adiciona yodometano (17.6 mmol, 1.10 mL). Después de la agitación, durante 2 horas, la mezcla se diluye con EtOAc. La mezcla se lava con H<sub>2</sub>O y salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. El residuo obtenido se utiliza en la siguiente reacción sin otra purificación (1.62 g, 70%); 1H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.24-1.33 (m, 2H), 1.45-1.53 (m, 2H), 1.98-2.28 (m, 4H), 2.21-2.29 (m, 1H), 3.57-3.64 (m, 1H), 3.67 (s, 3H).

#### 4) Síntesis del ácido 5-hidroxi-4,4-dimetil-pentanoico metil éster



10 A una solución del ácido 2,2-dimetil-pentanodioico (3.0 g, 19 mmol), se le adiciona K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.49 g, 47 mmol) y yodometano (2.5 ml, 39 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. A la mezcla, se le adiciona H<sub>2</sub>O y la solución se extrae con AcOEt. La capa orgánica se lava con H<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso y salmuera, y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. El solvente se retira bajo presión reducida para proporcionar el ácido 2,2-dimetilpentanodioico dimetil éster (2.49 g, 70%); TLC (hexano/AcOEt, 3:1) R<sub>f</sub> 0.50, 1 H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1.19 (s, 6H), 1.88 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 3.67 (s, 6H).

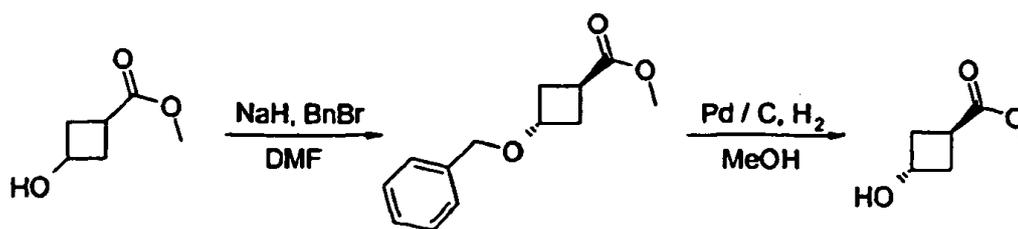
15 A una solución del ácido 2,2-dimetil-pentanodioico dimetil éster (2.40 g, 12.8 mmol) en MeOH (15 ml), se le adiciona hidróxido de potasio (0.788g, 14.0 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas y se somete a reflujo, durante 2 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. Al residuo obtenido, se le adiciona HCl acuoso 1M (14 ml) y la solución se extrae con éter. La capa orgánica se lava con H<sub>2</sub>O, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el ácido 2,2-dimetil-pentanodioico 1-metil éster (1.97 g, 88%); 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1.20 (s, 6H), 1.87-1.91 (m, 2H), 2.32-2.36 (m, 2H), 3.67 (s, 3H).

25 A una suspensión del ácido 2,2-dimetil-pentanodioico 1-metil éster (1.00 g, 5.75 mmol) en THF (3 mL), se le adiciona LiBHET<sub>3</sub> 1M en THF (38.0 ml, 38.0 mmol) gota a gota manteniendo la temperatura por debajo de 10°C, bajo nitrógeno. La mezcla se agita a 10 °C, durante 1 hora. A la mezcla, se le adicionan 50% de AcOH (4.6 mL) y H<sub>2</sub>O. La solución se extrae con AcOEt, y la capa orgánica se lava con H<sub>2</sub>O, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el ácido 5-hidroxi-4,4-dimetil-pentanoico (850 mg, cuant.); 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1.06 (s, 6H), 1.70 (t, 2H), 2.56 (t, 2H), 3.98 (s, 2H).

30 A una solución del ácido 5-hidroxi-4,4-dimetil-pentanoico (300 mg, 2.05 mmol) en DMF (5 ml), se le adicionan K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (369 mg, 2.87 mmol) y yodometano (154 ul, 2.47 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 15 horas. A la mezcla, se le adiciona H<sub>2</sub>O y la solución se extrae con AcOEt. La capa orgánica se lava con H<sub>2</sub>O, y salmuera, y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de silica gel, para proporcionar la 5,5-dimetil-tetrahydro-piran-2-ona (150 mg, 47%); TLC (hexano/AcOEt, 2:1) R<sub>f</sub> 0.40, 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1.06 (s, 6H), 1.70 (t, 2H), 2.56 (t, 2H), 3.97 (s, 2H).

35 A una solución de metóxido de sodio (6.32 mg, 0.117 mmol) en MeOH anhidro (346 mL), se le adiciona gota a gota 5,5-dimetil-tetrahydro-piran-2-ona (150 mg, 1.17 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se agita a 50°C por 4 horas y se filtra a través de una columna corta de silica gel (eluyente: éter dietílico). El filtrado se concentra bajo presión reducida para proporcionar el ácido 5-hidroxi-4,4-dimetil-pentanoico metil éster (175 mg, 93%); TLC (hexano/AcOEt, 2: 1) R<sub>f</sub> 0.27, 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 0.89 (s, 6H), 1.63 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 3.28 (d, 2H), 3.68 (s, 3H).

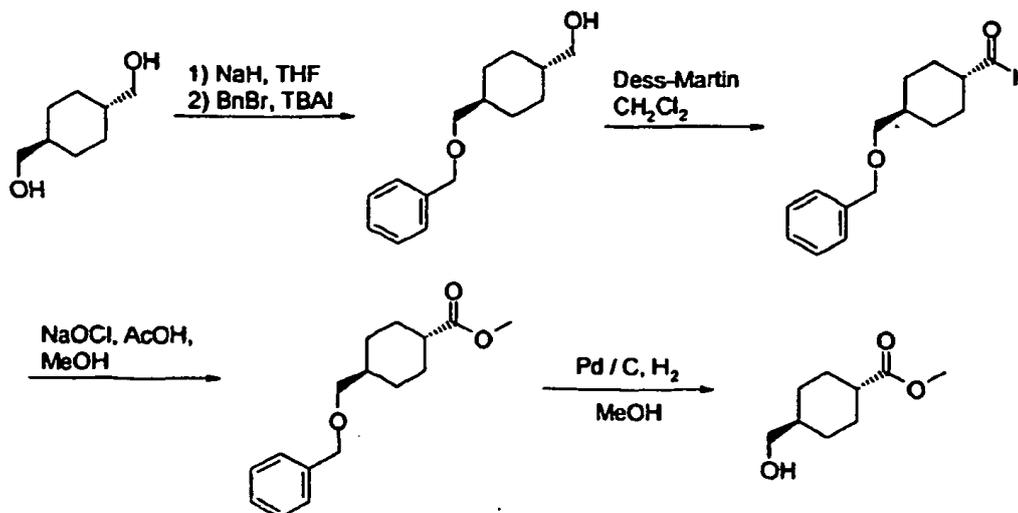
#### 5) Síntesis del ácido trans-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico metil éster



A una solución de mezcla cis-trans del ácido 3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico metil éster (1.30 g, 10 mmol) en DMF 13 mL, se le adiciona NaH (50% en aceite, 720 mg, 15 mmol) a 0 °C. Después de la agitación a 0 °C, durante 15 minutos, se le adiciona bromuro de bencilo (1.43 ml, 12 mmol) a 0 °C. La mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 2 horas y se apaga con H<sub>2</sub>O. La solución se extrae con AcOEt. La capa orgánica se lava con H<sub>2</sub>O y salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de sílica gel, para proporcionar el ácido trans-3-benciloxi-ciclobutanocarboxílico metil éster (340 mg, 15.4%); TLC (hexano/AcOEt, 5:1) R<sub>f</sub> 0.40, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2.26-2.34 (m, 2H), 2.48-2.52 (m, 2H), 3.02-3.06 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.26-4.33 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 7.27-7.35 (m, 5H).

Una solución del ácido trans-3-benciloxi-ciclobutanocarboxílico metil éster (680 mg, 3.09 mmol) como una solución 0.05 M en MeOH se bombea a través del hidrogenador de flujo H-Cube<sup>TM</sup> equipado con un cartucho de catalizador Pd/C al 10% mol caliente a 40 °C a 10 bares. La velocidad de flujo se fija a 1 ml/min. El solvente se retira bajo presión reducida para proporcionar el trans ácido 3-hidroxi-ciclobutanecarboxílico metil éster (380 mg, 94.5%); TLC (hexano/AcOEt, 1:1) R<sub>f</sub> 0.38, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2.18-2.25 (m, 2H), 2.55-2.61 (m, 2H), 3.01-3.08 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.53-4.61 (m, 1H).

#### 6) Síntesis del ácido cis-4-hidroximetil-ciclohexanocarboxílico metil éster



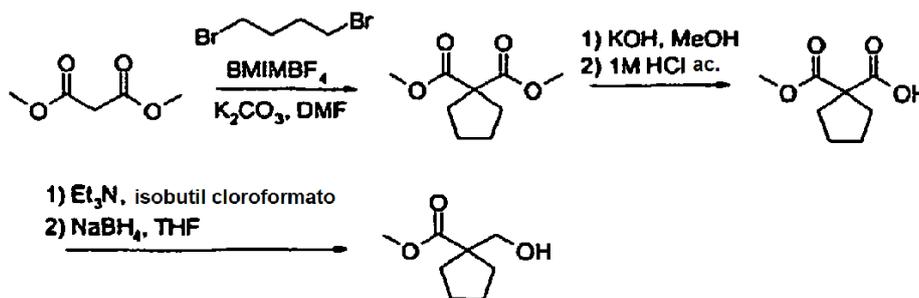
A una suspensión de NaH (440mg, 11mmol) en THF (22mL), se le adiciona trans-1,4-ciclohexanodimetanol (1.44g, 10mmol) a 0 °C, y la mezcla se agita durante 1 hora, mientras se calienta a temperatura ambiente. Se adiciona gota a gota bencil bromuro (1.2mL, 10mmol), seguido por TBAI (185mg, 0.5mmol). La reacción se calienta a 60 °C, durante 15 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se adiciona H<sub>2</sub>O, y la mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada después se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentra para obtener después de la purificación el (4-benciloximetil-ciclohexil)-metanol como un aceite claro (1.40g, 60%).

A una mezcla de (4-benciloximetil-ciclohexil)-metanol (1.40g, 6mmol) en diclorometano, se le adicionan 28 mL de periodinato Dess-Martin (2.53g, 6mmol) a 0 °C, y la mezcla se agita durante 0.5 horas, mientras se calienta a temperatura ambiente. Después de la adición de NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso, la mezcla se extrae con EtOAc. Después la capa orgánica combinada se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentra para obtener el 4-benciloximetil-ciclohexanocarbaldehído como un aceite claro (1.07g, 79%) después de la purificación.

El 4-benciloximetil-ciclohexanocarbaldehído (1.70 g, 2.0 mmol) se disolvió en ácido acético (0.24 mL) y 2 mL de metanol. La mezcla de reacción se enfrió de 0 °C a 5 °C y se agita mientras se adiciona gota a gota una solución al 10% de NaOCl (2.5mL, 4 mmol), durante 20 minutos. El baño de enfriamiento se retira, y la mezcla se deja llegar a temperatura ambiente. Después de la adición de NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso, la mezcla se extrae con EtOAc.

Después la capa orgánica combinada se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentra para obtener después de la purificación, el ácido 4-benciloximetil-ciclohexanocarboxílico metil éster como un aceite claro (343 mg, 65%). El ácido 4-benciloximetil-ciclohexanocarboxílico metil éster (340 mg, 1.30 mmol) se disuelve en MeOH (15 mL). En presencia de una cantidad catalítica de Pd/C al 10%, la mezcla de reacción se agita durante 3 horas bajo hidrógeno (10 bares).  
 5 Después de retirar el Pd/C al 10%, el solvente se evapora para obtener después de la purificación, el ácido trans-4-hidroximetil-ciclohexanocarboxílico metil éster como aceite incoloro (160 mg, 72%). 1 H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm): 0.99 (m, 2H), 1.47 (m, 3H), 1.88 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 3.46 (d, 2H), 3.66 (s, 3H).

#### 7) Síntesis del ácido 1-hidroximetil-ciclopentanocarboxílico metil éster

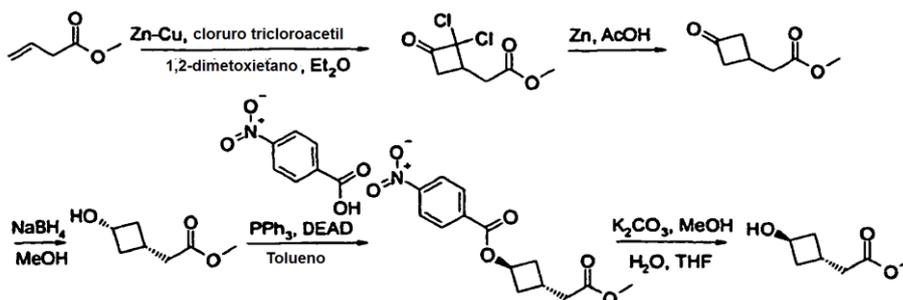


10 A una solución del ácido malónico dimetil éster (5.28 g, 40 mmol) en DMF (100 ml), se le adicionaron 1,4-dibromobutano (5.26 ml, 44 mmol), K<sub>2</sub>C<sub>03</sub> (13.8 g, 100 mmol), 1-butyl-3-metilimidazolio tetrafluoroborato (0.904 g, 4.0 mmol), a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 15 horas. A la mezcla, se le adiciona agua y la solución se extrae con AcOEt. La capa orgánica se lava con H<sub>2</sub>O y salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de silica gel para  
 15 proporcionar el ácido ciclopentano-1,1- dicarboxílico dimetil éster (6.13 g, 82%); TLC (hexano/AcOEt, 5:1) R<sub>f</sub> 0.48, 1 H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1.67-1.71 (m, 4H), 2.17-2.21 (m, 4H), 3.72 (s, 6H).

A una solución del ácido ciclopentano-1,1- dicarboxílico dimetil éster (4.0 g, 21.5 mmol) en MeOH (25 mL), se le adiciona hidróxido de potasio (1.32 g, 23.7 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 horas y se concentra bajo presión reducida. Al residuo obtenido, se le adiciona HCl 1M acuoso (50 mL) y la solución se extrae con AcOEt. La capa orgánica se lava con H<sub>2</sub>O, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentra bajo presión reducida para  
 20 proporcionar el ácido ciclopentano-1,1- dicarboxílico metil éster (3.72 g, cuant.); TLC (diclorometano/MeOH, 10:1) R<sub>f</sub> 0.25, 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1.67-1.74 (m, 4H), 2.17-2.25 (m, 4H), 3.75 (s, 3H).

A una solución del ácido ciclopentano-1,1- dicarboxílico metil éster (1.00 g, 5.81 mmol) y trietilamina (808 uL, 5.81 mmol) en THF (15 mL), se le adiciona isobutil cloroformato (750 uL, 5.81 mmol) a 0 °C. La mezcla se agita a 0 °C durante 20 minutos. La mezcla se filtra, y el filtrado se adiciona a una suspensión de NaBH<sub>4</sub> (242 mg) en THF (15 ml) a 0 °C. La mezcla se agita a 0 °C, durante 3 horas y a temperatura ambiente durante 12 horas. A la mezcla, se le adiciona H<sub>2</sub>O y la mezcla se extrae con AcOEt. La capa orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna de silica gel para proporcionar  
 25 el ácido 1-hidroximetil-ciclopentanocarboxílico metil éster (433 mg, 47%); TLC (hexano/AcOEt, 1:1) R<sub>f</sub> 0.43, 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1.61-1.77 (m, 6H), 1.93-2.00 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 3.57 (d, 2H), 3.72 (s, 3H).  
 30

#### 8) Síntesis del ácido trans-(3-hidroxi-ciclobutil)- acético metil éster



A una mezcla del ácido but-3-enoico metil éster (1.00 g, 10 mmol) y zinc-cobre acoplados (1.97 g) en 1,2-dimetoxietano (4.89 ml) y éter dietílico (37 ml), se le adiciona cloruro tricloroacetil (2.98 ml, 26.7 mmol), a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se filtra y se lava con éter dietílico. El filtrado se concentra bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna de sílica gel, para proporcionar el ácido (2,2-dicloro-3-oxo-ciclobutil)- acético metil éster (2.93 g, cuant.); TLC (hexano/AcOEt, 3:1) Rf 0.35, <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2.68-2.74 (m, 1H), 2.94-3.00 (m, 1H), 3.06-3.13 (m, 1H), 3.33-3.41 (m, 1H), 3.51-3.57 (m, 1 H), 3.75 (s, 3H).

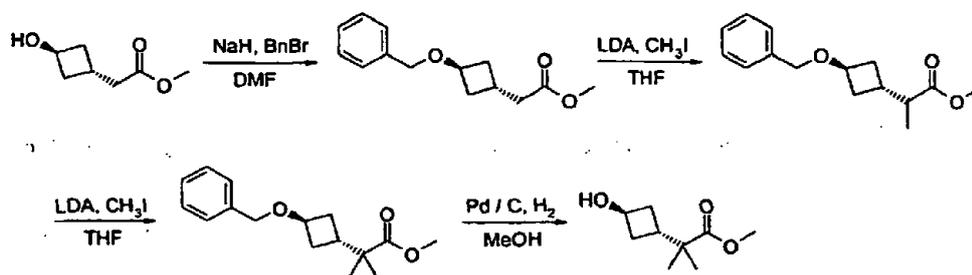
A una solución del ácido (2,2-dicloro-3-oxo-ciclobutil)- acético metil éster (2.93 g, 13.8 mmol) en AcOH (100 ml), se le adiciona polvo de zinc (4.51 g, 69.0 mmol). La mezcla se agita a 100 °C, durante 15 horas. La mezcla se filtra y se lava con AcOH. El filtrado se concentra bajo presión reducida, y el residuo se disuelve en AcOEt, y se lava con NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso y salmuera. La capa orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el ácido (3-oxo-ciclobutil)- acético metil éster (710 mg, 36%); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ: ppm 2:64-2.66 (m, 2H), 2.78-2.86 (m, 3H), 3.22-3.32 (m, 2H), 3.70 (s, 3H).

A una solución del ácido (3-oxo-ciclobutil)- acético metil éster (700 mg, 4.92 mmol) en MeOH (20 ml), se le adiciona NaBH<sub>4</sub> (205 mg, 5.41 mmol) a 0 °C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla, se le adiciona H<sub>2</sub>O y una porción de MeOH se retira bajo presión reducida. La mezcla se extrae con AcOEt y la capa orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna de sílica gel, para proporcionar el ácido cis (3-hidroxi-ciclobutil)- acético metil éster (578 mg, 80%); TLC (hexano / AcOEt, 1:1) Rf 0.38, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1.56-1.65 (m, 1H), 1.76 (m, 1 H), 2.08-2.16 (m, 2H), 2.44 (d, 2H), 2.51-2.59 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.16 (m, 1 H).

A una solución del ácido cis-(3-hidroxi- ciclobutil)- acético metil éster (570 mg, 3.96 mmol), trifenilfosfina (2.08 g, 7.92 mmol), y ácido 4-nitrobenzoico (1.32 g, 7.92 mmol) en THF seco (50 mL), se le adiciona dietil azodicarboxilato en tolueno al 40% (1.42 mL, 7.92 mmol), a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 horas. El solvente se retira bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna de sílica gel, para proporcionar el ácido trans-4-nitro-benzoico 3- metoxycarbonilmetil- ciclobutil éster (558 mg, 48%); TLC (hexano/AcOEt, 3: 1) Rf 0.31, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2.28-2.35 (m, 2H), 2.44-2.51 (m, 2H), 2.56 (d, 2H), 2.82-2.87 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 5.33-5.40 (m, 1 H).8.18-8.30 (m, 4H).

A una solución del ácido trans-4-nitro- benzoico 3- metoxycarbonilmetil- ciclobutil éster (540 mg, 1.84 mmol) en MeOH (20 mL), se le adiciona H<sub>2</sub>O (2.4 mL), THF (10 mL), y K<sub>2</sub>C<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (255 mg, 1.84 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos. El solvente se retira bajo presión reducida. Se adiciona agua al residuo obtenido, y la mezcla se extrae con diclorometano. La capa orgánica se concentra bajo presión reducida, a continuación se purifica mediante cromatografía de columna de sílica gel para proporcionar el ácido trans-(3-hidroxi-ciclobutil)- acético metil éster (230 mg, 87%); TLC (hexano/AcOEt, 1:1) Rf 0.40, <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1.69-1.70 (m, 1H), 2.07-2.19 (m, 4H), 2.44-2.46 (d, 2H), 2.41-2.69 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 4.39-4.47 (m, 1 H).

#### 9) Síntesis del ácido trans-2-(3-hidroxi-ciclobutil)-2-metil-propiónico metil éster



A una solución del ácido trans-(3-hidroxi-ciclobutil)- acético metil éster (168 mg, 1.17 mmol) en DMF (1.5 mL), se le adiciona NaH (60% en aceite, 70 mg, 1.75 mmol) a 0 °C. Después de la agitación a 0 °C durante 15 minutos, se adiciona bromuro de bencilo (167 uL, 1.40 mmol) a 0 °C. La mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 2 horas y se apaga con H<sub>2</sub>O. La mezcla se extrae con diclorometano, y la capa orgánica se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna de sílica gel para proporcionar el ácido trans-(3-benciloxi-ciclobutil)- acético metil éster (110 mg, 40%); ESI-MS m/z 235 [M+1]<sup>+</sup>, tiempo de retención 1.97 min (condición A).

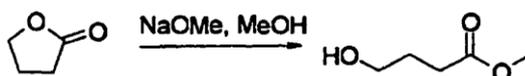
A una solución del ácido trans-(3-benciloxi-ciclobutil)- acético metil éster (110 mg, 0.47 mmol) en THF (1 mL) se le adiciona LDA 1.09M en THF y hexano (1.51 mL, 1.65 mmol) a -78 °C, bajo nitrógeno, y se agita a -78 °C durante 30 min. A la mezcla, se le adiciona yodometano (232 ul, 3.76 mmol), y la mezcla se agita a -78°C, durante 30 min. La

temperatura se calienta lentamente a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla, se le adiciona H<sub>2</sub>O y se extrae con AcOEt. La capa orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el ácido trans-2-(3-benciloxi-ciclobutil)-propiónico metil éster (94 mg, 80%); ESI-MS m/z 249 [M+1]<sup>+</sup>, tiempo de retención 2.07 min (condición A).

- 5 A una solución del ácido trans-2-(3-benciloxi-ciclobutil)-propiónico metil éster (94 mg, 0.38 mmol) en THF (1 mL), se le adiciona LDA 1.09M en THF y hexano (1.51 mL, 1.65 mmol) a -78 °C, bajo nitrógeno, y se agita a -78 °C durante 30 minutos. A la mezcla, se le adiciona yodometano (232 uL, 3.76 mmol), y se agita a -78 °C durante 30 minutos. La temperatura se calienta lentamente a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla, se le adiciona H<sub>2</sub>O y se extrae con AcOEt. La capa orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el ácido trans-2-(3-benciloxi-ciclobutil)-2-metil propiónico metil éster (70 mg, 70 °C); ESI-MS m/z 263 [M+1]<sup>+</sup>, tiempo de retención 2.17 min (condición A).

- 15 Una solución del ácido trans-2-(3-benciloxi-ciclobutil)-2-metil-propiónico metil éster (70 mg, 0.26 mmol) como solución 0.05M en MeOH se bombea a través del hidrogenador de flujo H-CubeTM, equipado con cartucho de catalizador Pd/C al 10 mol% caliente a 40 °C a 10 bares. La velocidad de flujo se fija a 1 mL/min. El solvente se retira bajo presión reducida para proporcionar el ácido trans-2-(3-hidroxi-ciclobutil)-2-metil-propiónico metil éster (54 mg, cuant.); TLC (hexano/AcOEt, 1: 1) R<sub>f</sub> 0.45, 1 H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1.12 (s, 6H), 1.92-2.03 (m, 2H), 2.18-2.24 (m, 2H), 2.63-2.71 (m, 1 H), 3.65 (s, 3H), 4.25-4.31 (m, 1H).

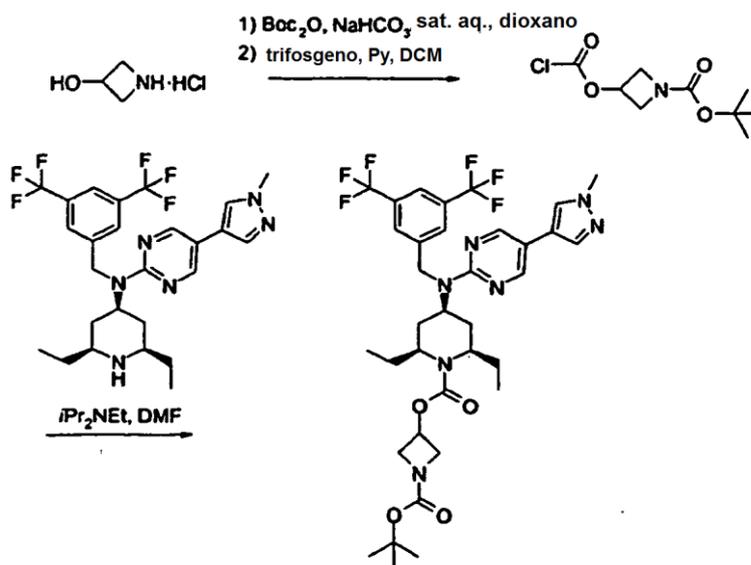
10) Síntesis del ácido 4-hidroxi-butírico metil éster



- 20 A una solución de metóxido de sodio (71.3 mg, 1.32 mmol) en MeOH anhidro (4 mL), se le adiciona dihidro-furan-2-ona (1.14 g, 13.2 mmol), gota a gota a temperatura ambiente, bajo nitrógeno. La mezcla se agita a 50 °C durante 4 horas y se filtra a través de una columna corta de silica gel (eluente: éter dietílico). El filtrado se concentra bajo presión reducida para proporcionar el ácido 4-hidroxi-butírico metil éster; 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1.85-1.92 (m, 2H), 2.45 (t, 2H), 3.69 (m, 5H).

### 25 Ejemplo intermedio 17:

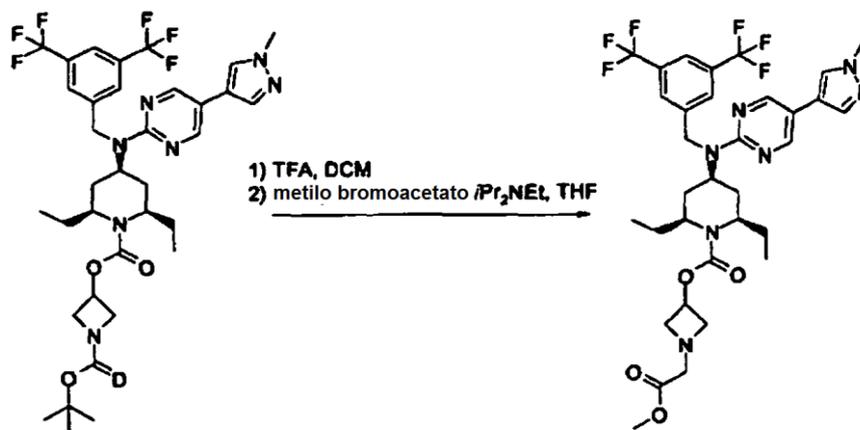
- 1) Síntesis del ácido cis-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-mino]-2,6-dietilpiperidina-1-carboxílico 1-ter-butoxicarbonilo-azetidín-3-il éster



- 30 Una mezcla de clorhidrato de 4-hidroxi-azetidina (4.66 mmol, 510 mg), Boc<sub>2</sub>O (5.12 mmol, 1.12 g), solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada acuosa (5 mL) y 1,4-dioxano (5 mL) se agita a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla se diluye con EtOAc, se lava con H<sub>2</sub>O y salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. A una solución del residuo obtenido en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), se le adiciona piridina (2.35 mmol, 0.19 mL) y trifosgeno (1.12 mmol, 332 mg) a 0 °C. La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. Después de enfriar a 0 °C, la reacción se apaga con solución de NH<sub>4</sub>Cl saturado acuoso. La mezcla resultante se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lava con

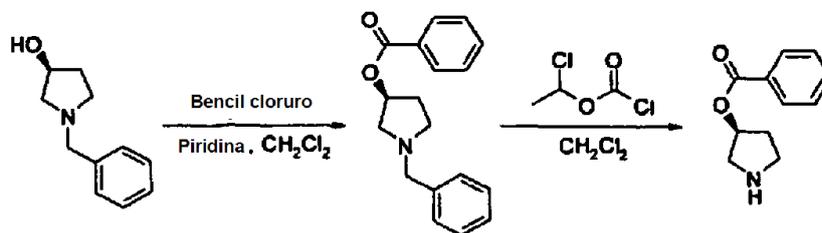
5 salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. Una mezcla del material crudo (0.403 mmol, 95 mg), cis-2,6-dietilpiperidin-4-il)-[3,5-bis(trifluorometil) bencil]-[5-(41-metil-1H-pirazol4-il)-pirimidin-2-il]-amina (0.202 mmol, 109 mg), i-Pr<sub>2</sub>NEt (1.61 mmol, 0.28 mL) se disuelve en DMF (0.5 mL). Después de la agitación durante 0.5 horas, se adiciona el material crudo adicional (0.170 mmol, 40 mg). La mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se lava con H<sub>2</sub>O y salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna de silica gel, para proporcionar el ácido cis-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]-2,6-dietilpiperidina-1- carboxílico 1-ter-butoxicarbonilo-azetidín-3-il éster (94 mg, 63%); 1 H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0.86 (t, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.45-1.62 (m, 4H), 1.76-1.84 (sept, 2H), 2.13-2.21 (m, 2H), 3.90 (dd, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.13-4.21 (m, 2H), 4.23-4.28 (m, 2H), 4.76-4.84 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 5.11-5.14 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.44 (s, 2H).

2) Síntesis del ácido cis-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]-2,6-dietilpiperidina-1- carboxílico 1-metoxicarbonilmetil-azetidín-3-il éster



15 A una solución del ácido cis-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(1-metil-1H-pirazol4-il)-pirimidin-2-il]-amino]-2,6-dietilpiperidina-1- carboxílico 1-ter-butoxicarbonilo-azetidín-3-il éster (0.0578 mmol, 37 mg) y i-Pr<sub>2</sub>NEt (0.116 mmol, 0.020 mL) en THF (1 mL) se adiciona metilo bromoacetato (0.0867 mmol, 0.0082 mL). La mezcla de reacción se calienta gradualmente a 60°C. Después de la agitación durante 0.5 horas, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se lava con H<sub>2</sub>O y salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentra. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna de silica gel, para proporcionar el ácido cis-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(1-metil-1H-pirazol4-il)-pirimidin-2-il]-amino]-2,6-dietilpiperidina-1- carboxílico 1-metoxicarbonilmetil-azetidín-3-il éster (22 mg, 54%), como aceite incoloro; ESI-MS m/z: 712 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención 1.95 min. (condición A).

**Ejemplo intermedio 18:** Síntesis del (S)-(-)-3-benzoiloxipirrolidina

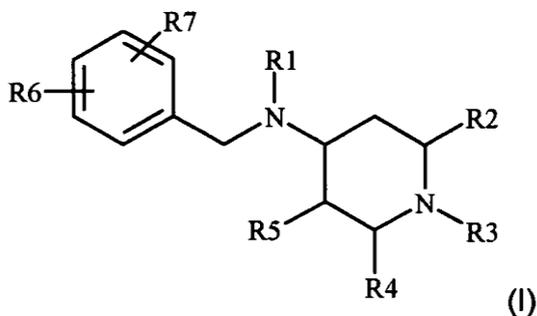


25 A una mezcla de N-bencil-3-hidroxi-pirrolidina (0.50 g, 2.84 mmol) en diclorometano (5 mL) y piridina (0.46 mL, 5.68 mmol) se le adiciona benzoil cloruro (0.4 mL, 3.41mmol) a 0 °C, y la mezcla se agita durante 1 hora, mientras se calienta a temperatura ambiente. Después de la adición de NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso, la mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra. El N-bencil-3-benzoiloxipirrolidina resultante, se utiliza en la siguiente etapa sin otra purificación.

30 A una mezcla cruda de N-bencil-3-benzoiloxipirrolidina (114 mg, 0.41 mmol) en diclorometano (1 mL), se le adiciona α-cloroetil cloroformato (57 μL, 0.49 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agita durante 1 hora, mientras se calienta a temperatura ambiente. Después de retirar el diclorometano, la mezcla resultante se diluye con MeOH. La mezcla de reacción se calienta a 80°C, durante 0.5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se evapora bajo presión reducida para obtener la (S)-(-)-3-benzoiloxipirrolidina, que se utiliza en la siguiente reacción sin otra purificación.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



5 R1 es un alquilo (C1-C7)-O-C(O)-, (C1-C7)alcanoilo o heteroarilo, en donde dicho heteroarilo es opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, dialquilo (C1-C7)amino, alcoxi (C1-C7), o heterociclilo de 5- o 6-miembros en donde dicho heterociclilo además es opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados de hidroxilo o alcanoilo (C1-C7); y en donde

10 Heterociclilo es un grupo monocíclico saturado o insaturado, aromático o no aromático, de 4 a 7 miembros, que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y átomos de azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden ser también oxidados opcionalmente; y

El heteroarilo es un grupo heterociclilo aromático;

R2 es un alquilo (C1-C7);

HOC(O)-R9-C(O)-;

15 R4 es un alquilo (C1-C7) o (C6-C10) arilo-(C1-C7)alquilo opcionalmente sustituido por uno a tres alquilo (C1-C7) o halógeno;

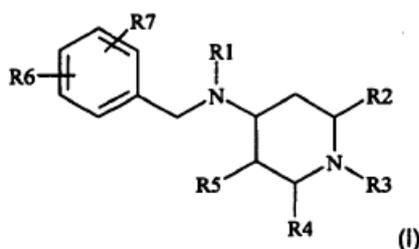
R5 es hidrógeno;

R6 y R7 son independientemente halógeno, alquilo (C1-C7) o alcoxi (C1-C7), en donde dicho alquilo es opcionalmente sustituido por uno a tres halógenos; y

R9 es un alquilo (C1-C4), cicloalquilo (C3-C6), o cicloalquilo (C3-C6)-(C1-C7)alquilo; o

20 una sal farmacéuticamente aceptable de estos; o un isómero óptico de estos; o una mezcla de isómeros ópticos.

2. Un compuesto de fórmula (I):



en donde

25 R1 es un alquilo (C1-C7)-O-C(O)-, o heteroarilo de 5- o 6-miembros, en donde dicho heteroarilo es opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, dialquilo (C1-C7)amino, alcoxi (C1-C7), o

heterociclilo de 5- o 6-miembros, en donde dicho heterociclilo además es opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados de alquilo (C1-C7), alcanoil (C1-C7) o hidroxilo; y en donde

5 Heterociclilo es un grupo aromático o no aromático, completamente saturado o insaturado, que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y átomos de azufre, en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden también ser oxidados opcionalmente; y

Heteroarilo es un grupo heterociclilo aromático;

R2 es un alquilo (C1-C7);

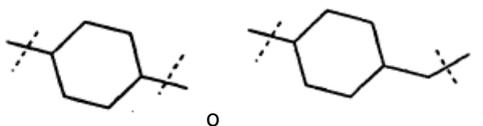
R3 es HOC(O)-R9-C(O)-;

R4 es un alquilo (C1-C7) o halógeno;

10 R5 es hidrógeno;

R6 y R7 son independientemente halógeno, alquilo (C1-C7) o alcoxi (C1-C7), en donde dicho alquilo es sustituido por uno a tres halógenos; y

R9 es



15 o

una sal farmacéuticamente aceptable de estos; o un isómero óptico de estos; o una mezcla de isómeros ópticos.

**3.** Una composición farmacéutica, que comprende:

20 una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; o un isómero óptico de este; o una mezcla de isómeros ópticos; y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

**4.** La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende adicionalmente uno o más agentes terapéuticamente activos, seleccionados del grupo consistente de:

(i) inhibidor de la HMG-Co-A reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

(ii) antagonista del receptor de la angiotensina II o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

25 (iii) inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE) o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

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

(v) inhibidor de la sintasa de aldosterona o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

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

30 (vii) inhibidor dual de endopeptidasa neutra/enzima convertidora de angiotensina o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

(viii) antagonista del endotelio o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

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

(x) diurético o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y

(xi) un mimético de ApoA-I.

5. Un compuesto de la fórmula (I), de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; o un isómero óptico de este; o una mezcla de isómeros ópticos; para utilizar como un medicamento.

5 6. Uso de un compuesto de la fórmula (I), de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; o un isómero óptico de este; o una mezcla de isómeros ópticos; para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad, en donde el trastorno o la enfermedad se seleccionan de hiperlipidemia, arteriosclerosis, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia,  
10 hipercolesterolemia familiar, trastorno cardiovascular, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad arterial coronaria, enfermedad vascular coronaria, angina, isquemia, isquemia cardíaca, trombosis, infarto cardíaco tal como infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión, restenosis después de la angioplastía, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes tal como diabetes mellitus tipo II, complicaciones vasculares diabéticas, obesidad o endotoxemia.