



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 284 871**

51 Int. Cl.:

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/44 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02733019 .0**

86 Fecha de presentación : **13.05.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1401503**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **31.03.2004**

54

Título: **Composiciones farmacéuticas que contienen una dispersión sólida de fármaco poco soluble y un polímero potenciador de la solubilidad.**

30

Prioridad: **22.06.2001 US 300261 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2007

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2007

73

Titular/es: **Pfizer Products Inc.**
Eastern Point Road
Groton, Connecticut 06340, US

72

Inventor/es: **Babcock, Walter, Christian;**
Curatolo, William, John;
Friesen, Dwayne, Thomas;
Ketner, Rodney, James;
Lo, Julian, Belknap;
Nightingale, James, Alan, Schriver;
Shanker, Ravi, Mysore y
West, James, Blair

74

Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 284 871 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

Composiciones farmacéuticas que contienen una dispersión sólida de fármaco poco soluble y un polímero potenciador de la solubilidad.

5 **Antecedentes de la invención**

La invención se refiere a composiciones de una dispersión que comprende un fármaco amorfo y una matriz combinada con un polímero potenciador de la concentración que mejora la estabilidad del fármaco y/o potencia la concentración del fármaco en un entorno de uso.

Los fármacos de baja solubilidad muestran a menudo una baja biodisponibilidad o una absorción irregular, estando afectado el grado de irregularidad por factores tales como el nivel de dosis, el estado de nutrición del paciente y la forma del fármaco. El aumento de la biodisponibilidad de fármacos de baja solubilidad ha sido el objeto de muchas investigaciones. El aumento de la biodisponibilidad depende de la mejora de la concentración del fármaco en solución para mejorar la absorción.

Es bien conocido que la forma amorfa de un fármaco de baja solubilidad que puede existir en forma cristalina o amorfa puede proporcionar temporalmente una concentración acuosa superior de fármaco respecto de la concentración de equilibrio obtenida disolviendo el fármaco en un entorno de uso. Dichas formas amorfas pueden estar constituidas por el fármaco amorfo solo, una dispersión del fármaco en un material de matriz, o el fármaco adsorbido sobre un sustrato. Se cree que dichas formas amorfas del fármaco pueden disolverse más rápidamente que la forma cristalina, disolviéndose a menudo más rápido de lo que el fármaco puede precipitar de la solución. Como resultado, la forma amorfa puede proporcionar temporalmente una concentración mayor que la de equilibrio del fármaco.

Aunque tales formas amorfas pueden mostrar inicialmente una concentración potenciada del fármaco en el entorno de uso, la concentración mejorada es sin embargo a menudo de corta vida. Típicamente, la concentración de fármaco potenciada inicialmente es sólo temporal, y vuelve rápidamente a la concentración de equilibrio inferior.

Un enfoque para aumentar la biodisponibilidad de fármacos de baja solubilidad ha implicado formar dispersiones amorfas de fármacos con polímeros. Los ejemplos de intentos para aumentar la concentración de fármaco formando una dispersión del fármaco con un polímero incluyen Lahr *et al.*, patente de EE.UU. n° 5.368.864, Kanikanti *et al.*, patente de EE.UU. n° 5.707.655, y Nakamichi *et al.*, patente de EE.UU. n° 5.456.923.

Curatolo *et al.*, documento EP 0901786A2, expone dispersiones amorfas sólidas de fármacos poco solubles en agua e hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato de HPMCAS). En una realización, la HPMCAS es un polímero de dispersión. Como alternativa, puede formarse una dispersión de un fármaco y un material de matriz convencional tal como PVP, HPC o HPMC, y triturarse después la dispersión con HPMCAS.

El documento EP 1 027 886 A2 también describe una composición que comprende una dispersión sólida que comprende un fármaco de baja solubilidad y al menos un polímero.

Un problema cuando se utiliza la forma amorfa de un fármaco es que el fármaco sólido puede no ser físicamente estable en forma amorfa. A menudo la forma cristalina del fármaco tiene una energía libre inferior, y así a lo largo del tiempo, el fármaco amorfo tenderá a cristalizar. La velocidad de cristalización puede estar influenciada por las condiciones de almacenamiento, tales como temperatura y humedad, así como por los constituyentes de la composición.

De forma similar, incluso si se forma una dispersión de fármaco y polímero, el fármaco en la dispersión amorfa de polímero y fármaco resultante puede ser inestable en algunos casos. Por ejemplo, la dispersión puede ser físicamente inestable, causando que el fármaco amorfo se separe de la dispersión y/o cristalice. Como alternativa, el fármaco en la dispersión amorfa puede ser químicamente inestable. El fármaco puede degradarse a lo largo del tiempo a niveles de temperatura y humedad moderados, o el fármaco puede convertirse en una forma amorfa o cristalina de menor energía y menor solubilidad.

Como alternativa, puede ser difícil, o en algunos casos imposible, formar una dispersión del fármaco y el polímero preferido. En particular, el fármaco y el polímero preferido pueden no poder tratarse ambos con un procedimiento de procesamiento que dé como resultado una dispersión del fármaco y el polímero preferido. Por ejemplo, cuando el procesamiento con disolvente es el procedimiento preferido para formar la dispersión, el fármaco y el polímero preferido pueden no ser ambos solubles en un grado suficiente en un disolvente de procesamiento apropiado para permitir la formación de la dispersión. En casos en que se prefiera el procesamiento en estado fundido, el fármaco o polímero o ambos pueden sufrir una descomposición inaceptable por calentamiento para permitir que sea práctica la formación de la composición preferida.

Como consecuencia, se sigue deseando todavía una composición que comprenda un fármaco amorfo que sea física y/o químicamente estable en condiciones de almacenamiento típicas, que pueda formarse mediante condiciones de procesamiento prácticas, y que pueda potenciar la biodisponibilidad de fármacos poco solubles. Estas necesidades, y otras que resultarán evidentes para un conocedor de la técnica, las satisface la presente invención, que se resume y describe con detalle a continuación.

Breve sumario de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una mezcla de:

5 (a) una dispersión sólida que comprende un fármaco sensible a ácidos de baja solubilidad y una matriz neutra o básica que es sólida a una temperatura de hasta 40°C y en la que al menos una parte de la matriz se puede hinchar, dispersar o solubilizar en una solución acuosa de un pH de 1 a 8, y siendo amorfa al menos una porción mayoritaria del citado fármaco en la citada dispersión; y

10 (b) un polímero ácido potenciador de la concentración ácido seleccionado entre el grupo constituido por hidroxipropilmetilcelulosa succinato, celulosa acetato succinato, metil celulosa acetato succinato, etil celulosa acetato succinato, hidroxipropil celulosa acetato succinato, hidroxipropil metil celulosa acetato succinato, hidroxipropil celulosa acetato ftalato succinato, celulosa propionato succinato, hidroxipropil celulosa butirato succinato, hidroxipropil metil celulosa acetato ftalato, celulosa acetato ftalato, metil celulosa acetato ftalato, etil celulosa acetato ftalato hidroxipropil celulosa acetato ftalato, hidroxipropil metil celulosa acetato ftalato, celulosa propionato ftalato, hidroxipropil celulosa butirato ftalato, celulosa acetato trimetilato, metil celulosa acetato trimelitato, etil celulosa acetato trimelitato, hidroxipropil celulosa acetato trimelitato, hidroxipropil metil celulosa acetato trimelitato, hidroxipropil celulosa acetato trimelitato succinato, celulosa propionato trimelitato, celulosa butirato trimelitato, celulosa acetato tereftalato, celulosa acetato isoftalato, celulosa acetato piridindicarboxilato, ácido salicílico celulosa acetato, ácido hidroxipropil salicílico celulosa acetato, ácido etilbenzoico celulosa acetato, ácido hidroxipropil etilbenzoico celulosa acetato, ácido etil ftálico celulosa acetato, ácido etil nicotínico celulosa acetato, ácido etil piconílico celulosa acetato, carboxi metil celulosa, carboxietil celulosa, etil carboximetil celulosa, las formas neutralizadas de los mismos, y las combinaciones de los mismos, estando la citada dispersión exenta de dicho polímero potenciador de la concentración.

25 En otra realización preferida, el fármaco tiene una relación en peso con la citada matriz de la citada dispersión inferior a 20.

En otra realización preferida, la dispersión tiene una temperatura de transición vítrea que es superior a la temperatura de transición vítrea de al menos uno del citado fármaco de baja solubilidad en forma amorfa no dispersada y la citada segunda composición de control.

En otra realización preferida, la dispersión tiene una temperatura de transición vítrea que es superior a aproximadamente 50°C a una humedad relativa del 50%.

35 En otra realización preferida, el fármaco en la citada dispersión tiene una velocidad de cristalización que es inferior al 90% de la velocidad de cristalización del citado fármaco en forma amorfa no dispersada.

En otra realización preferida, el fármaco en la citada composición tiene un grado relativo de mejora de la estabilidad química de al menos 1,25 respecto de al menos una de la citada primera composición de control y la citada segunda composición de control.

45 En otra realización preferida, el fármaco en la citada composición tiene una estabilidad mejorada, preferiblemente una estabilidad física mejorada, respecto de al menos una de una primera composición de control constituida por una mezcla del citado fármaco de baja solubilidad en forma amorfa no dispersada y el citado polímero potenciador de la concentración, y una segunda composición de control que comprende una dispersión del citado fármaco y el citado polímero potenciador de la concentración.

En otra realización preferida, la dispersión es sustancialmente homogénea.

50 En otra realización preferida, la dispersión es completamente homogénea.

En otra realización preferida, la composición es una mezcla sólida en la que el polímero potenciador de la concentración está suspendido en forma de una fase separada dentro de la citada dispersión.

55 En otra realización preferida, la composición es una mezcla de partículas de dispersión y partículas de polímero potenciador de la concentración.

En otra realización preferida, la mezcla se forma mediante al menos una de granulación en seco y granulación en húmedo.

60 Más preferiblemente, el polímero potenciador de la concentración se selecciona entre el grupo constituido por hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, celulosa acetato ftalato, y celulosa acetato trimelitato, y las combinaciones de los mismos.

65 En otra realización preferida, el fármaco se selecciona del grupo constituido por antihipertensivos, agentes antianiedad, agentes anticoagulantes, anticonvulsivos, agentes reductores del nivel de glucosa en la sangre, descongestivos, antihistamínicos, antitúxicos, antineoplásicos, betabloqueantes, antiinflamatorios, agentes antipsicóticos, potenciadores cognitivos, agentes reductores del nivel de colesterol, agentes antiobesidad, agentes de trastornos autoinmunes,

ES 2 284 871 T3

agentes antiimpotencia, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes hipnóticos, agentes antienfermedad de Parkinson, agentes antienfermedad de Alzheimer, antibióticos, antidepresivos y agentes antivirales, agentes antiescleróticos, inhibidores de glucógeno fosforilasa e inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol.

5 En otra realización preferida, el fármaco es un inhibidor de la glucógeno fosforilasa seleccionado del grupo constituido por $[R-(R'S')]$ -5-cloro-N-[2-hidroxi-3-{metoximetilamino}-3-oxo-1-(fenilmetil)propil-1H-indol-2-carboxamida y [(1S)-encil-(2R)-hidroxi-3-((3R,4S)-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxipropil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico.

10 En otra realización preferida, el fármaco es un inhibidor de la proteína de transferencia de éster de colesterol seleccionada del grupo constituido por éster isopropílico del ácido [2R,4S]-4-[acetil-(3,5-bistrifluorometilencil)amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico, éster etílico del ácido [2R,4S]-4-[3,5-bistrifluorometilencil)metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico y éster isopropílico del ácido [2R,4S]-4-[(3,5-bistrifluorometilencil)metoxicarbonilamino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico.

La dispersión y el citado polímero potenciador de la concentración están presentes en una sola forma de dosificación.

20 Las composiciones sólidas de la presente invención son combinaciones que comprenden (1) una dispersión de un fármaco de baja solubilidad y una matriz y (2) polímero(s) potenciador(es) de la concentración. "Combinación", como se utiliza en la presente memoria, significa que la dispersión de fármaco/matriz y el polímero potenciador de la concentración pueden estar en contacto físico entre sí o en estrecha proximidad, pero no están mezclados a nivel molecular de modo que formen una dispersión molecular sólida. En otras palabras, aunque la dispersión de fármaco/matriz y el polímero potenciador de la concentración pueden estar mezclados, permanecen como fases separadas que retienen sus propias propiedades físicas tales como puntos de fusión o temperaturas de transición vítrea. Así, la dispersión del fármaco y la matriz está exenta de al menos una porción, si no de todo, el polímero potenciador de la concentración.

30 La presente invención alcanza sus ventajas combinando un fármaco amorfo dispersado con un polímero potenciador de la concentración. Una clave de la presente invención era el reconocimiento por los inventores de que la concentración inicialmente potenciada del fármaco en solución proporcionada por el fármaco amorfo podía mantenerse, y en algunos casos potenciarse, mediante la interacción del fármaco y el polímero potenciador de la concentración presentes conjuntamente en el entorno de uso. Así, sin implicar ningún mecanismo de acción particular, se cree que los polímeros potenciadores de la concentración de la invención puede considerarse que actúan como inhibidores de la cristalización o precipitación. En algunos casos, los polímeros potenciadores de la concentración pueden interactuar también formando diversos tipos de agrupaciones de polímero-fármaco tales como agregados o coloides. Sorprendentemente, esto puede conseguirse combinando simplemente el polímero potenciador de la concentración con la dispersión, en contraste con formar una dispersión molecular del fármaco, la matriz y el polímero potenciador de la concentración.

40 Independientemente del mecanismo, las composiciones proporcionan una concentración mejorada del fármaco en el entorno de uso. La dispersión de fármaco/matriz, cuando se introduce en un entorno de uso, proporciona una concentración inicial de fármaco que supera la concentración en equilibrio del fármaco, mientras que el polímero potenciador de la concentración retarda la velocidad a la que la concentración de fármaco potenciada cae a la concentración de equilibrio. Así, las composiciones de la presente invención proporcionan un área de disolución bajo la curva de concentración frente al tiempo ("AUC") que es superior a la proporcionada por el fármaco cristalino solo. En las realizaciones preferidas, las composiciones de la presente invención proporcionan un AUC que es superior al proporcionado por la dispersión de fármaco/matriz misma o por el fármaco en forma amorfa no dispersada y el polímero potenciador de la concentración.

50 Preferiblemente, las composiciones proporcionan una concentración máxima de fármaco que supera la concentración máxima de fármaco proporcionada por un control constituido por la dispersión misma o por un control constituido por el fármaco amorfo no dispersado más el polímero potenciador de la concentración. Sin embargo, las ventajas de la invención pueden alcanzarse retardando simplemente la velocidad a la que la concentración potenciada de fármaco cae a la concentración de equilibrio, incluso sin aumentar la concentración máxima de fármaco respecto de una composición de control.

60 Como resultado de la mejora del AUC de disolución, las composiciones de la presente invención pueden proporcionar además una biodisponibilidad potenciada del fármaco al aumentar la concentración de fármaco que permanece sin disolver en el entorno de uso, particularmente en el tracto GI. La mejora de la concentración del fármaco en solución permite una absorción más rápida del fármaco y, como resultado, alcanzar niveles más altos en sangre. En algunos casos, esta velocidad de absorción potenciada posibilita alcanzar un nivel eficaz del fármaco que podría no alcanzarse mediante la administración de formas convencionales del fármaco. En otros casos, la administración de las composiciones de la invención permite alcanzar niveles eficaces en sangre a niveles inferiores de dosificación de fármaco, lo que a su vez reduce la cantidad de fármaco que debe administrarse y reduce la variabilidad del nivel en sangre. Dichas composiciones pueden permitir también reducir el tamaño de la forma de dosificación, dependiendo de la cantidad de polímero necesitado.

Además, debido a que las composiciones de la presente invención proporcionan una concentración superior de fármaco disuelto en el entorno de uso, y debido a que después de alcanzar una alta concentración de fármaco, la concentración tiende a permanecer alta debido a la inhibición de la precipitación o cristalización del fármaco, las composiciones pueden tener una serie de efectos positivos. En primer lugar, en casos en los que el entorno de uso es el tracto GI, las composiciones de la presente invención pueden mostrar menor variabilidad de la absorción de fármaco como resultado de la variación del estado alimentado/en ayunas del tracto GI del humano o animal. En segundo lugar, debido a la prolongada alta concentración de fármaco en el tracto GI, la absorción de fármaco puede continuar durante un periodo de tiempo más largo, y puede mantenerse una concentración eficaz del fármaco en sangre durante un periodo de tiempo más largo.

La estabilización del fármaco en una dispersión del fármaco y la matriz, y la combinación posterior de la dispersión con el polímero potenciador de la concentración proporciona otra de las ventajas de la presente invención, que es permitir el uso de polímeros potenciadores de la concentración que, por cualquier razón, no son adecuados para formar una dispersión molecular con el fármaco particular. En una realización, el fármaco resuelve el problema presentado cuando es difícil combinar el polímero potenciador de la concentración preferido y el fármaco para formar una dispersión molecular estable. La dificultad en la formación de una dispersión estable puede deberse a interacciones adversas entre el fármaco y el polímero en la dispersión, que dan como resultado la inestabilidad química y/o física del fármaco en la dispersión. Por ejemplo, aunque un polímero celulósico ácido puede proporcionar una potenciación de la concentración superior para algunos fármacos, dichos polímeros pueden degradar químicamente fármacos sensibles a ácidos cuando están presentes en la dispersión.

Como alternativa, el polímero potenciador de la concentración preferido puede no ser tratable con el procedimiento preferido utilizado para formar dispersiones del fármaco. Por ejemplo, los polímeros celulósicos no se funden fácilmente, y por ello no son adecuados para uso en la formación de dispersiones de fármaco y polímero celulósico mediante el uso de los procesos de fusión en estado fundido más habituales. Como otro ejemplo, la movilidad de los polímeros con una alta temperatura de transición al estado vítreo es demasiado baja para permitir el uso de procesos mecánicos, tales como molienda en molino de bolas, para formar dispersiones. Como alternativa, el fármaco y el polímero potenciador de la concentración pueden no compartir un disolvente común, impidiendo así la formación de una dispersión del fármaco y el polímero potenciador de la concentración utilizando el procesamiento con disolvente.

La presente invención soluciona estos problemas formando una dispersión amorfa del fármaco en un material de matriz alternativo para formar una dispersión de fármaco/matriz, y combina después la dispersión de fármaco/matriz con el polímero potenciador de la concentración formando la composición. Esto proporciona el beneficio de una estabilidad mejorada del fármaco o el uso de un procedimiento de procesamiento preferido, manteniendo el mismo tiempo el nivel adicional de potenciación de la concentración conferido por la presencia del polímero potenciador de la concentración.

Los anteriores y otros objetivos, características y ventajas de la invención se comprenderán más fácilmente considerando la siguiente descripción detallada de la invención.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Se describen en detalle más adelante fármaco(s), matrices y polímero(s) potenciador(es) de la concentración adecuado(s), así como los procedimientos para preparar las composiciones.

El fármaco

La presente invención es útil con cualquier fármaco de baja solubilidad, sensible a ácido capaz de formularse como un fármaco amorfo. El término "fármaco" es convencional, representando un compuesto con propiedades profilácticas y/o terapéuticas beneficiosas cuando se administra a un animal, especialmente a humanos.

El fármaco es un "fármaco de baja solubilidad", lo que significa que el fármaco puede ser "sustancialmente insoluble en agua", lo que significa que el fármaco tiene una solubilidad acuosa mínima a pH fisiológicamente relevante (por ejemplo, pH 1-8) inferior a 0,01 mg/ml, "escasamente soluble en agua", es decir, tiene una solubilidad acuosa de hasta 1 a 2 mg/ml, o incluso una solubilidad acuosa de baja a moderada, con una solubilidad acuosa de aproximadamente 1 mg/ml hasta tan alta como aproximadamente 20 a 40 mg/ml. La invención encuentra mayor utilidad cuando la solubilidad del fármaco se reduce. Así, las composiciones de la presente invención son preferidas para fármacos de baja solubilidad con una solubilidad inferior a 10 mg/ml, más preferidas para fármacos de baja solubilidad con una solubilidad inferior a 1 mg/ml, y aún más preferidas para fármacos de baja solubilidad con una solubilidad inferior a 0,1 mg/ml. En general, puede decirse que el fármaco tiene una relación de dosis a solubilidad acuosa superior a 10 ml, y más típicamente superior a 100 ml, siendo la solubilidad del fármaco (mg/ml) el valor mínimo observado en cualquier solución acuosa fisiológicamente relevante (por ejemplo, aquellas con valores de pH entre 1 y 8), incluyendo los tampones gástricos e intestinales simulados de la USP, y la dosis está en mg. Así, la relación de dosis a solubilidad acuosa puede determinarse dividiendo simplemente la dosis (en mg) entre la solubilidad acuosa (en mg/ml).

Las clases preferidas de fármacos incluyen, pero sin limitación, antihipertensivos, agentes antiansiedad, agentes anticoagulantes, anticonvulsivos, agentes reductores del nivel de glucosa en la sangre, descongestivos, antihistamínicos, antitusivos, antineoplásicos, betabloqueantes, antiinflamatorios, agentes antipsicóticos, potenciadores cognitivos,

agentes antiateroscleróticos, agentes reductores del nivel de colesterol, agentes antiobesidad, agentes de trastornos autoinmunes, agentes antiimpotencia, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes hipnóticos, agentes antienfermedad de Parkinson, agentes antienfermedad de Alzheimer, antibióticos, antidepresivos y agentes antivirales, inhibidores de glucógeno fosforilasa e inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol.

5

Cada fármaco citado debe comprenderse que incluye la forma neutra del fármaco, las sales farmacéuticamente aceptables, así como los profármacos. Los ejemplos específicos de antihipertensivos incluyen prazosina, nifedipina, besilato de amlodipina, trimazosina y doxazosina; los ejemplos específicos de un agente reductor del nivel de glucosa en la sangre son glipizida y clorpropamida; un ejemplo específico de un agente antiimpotencia es sildenafilo y citrato de sildenafilo; ejemplos específicos de agentes antineoplásicos incluyen clorambucilo, lomustina y equinomicina; un ejemplo específico de un antineoplásico de tipo imidazol es el tubulazol; un ejemplo específico de un antihipercolesterolémico es la atorvastatina de calcio; ejemplos específicos de ansiolíticos incluyen clorhidrato de hidroxizina y clorhidrato de doxepina; ejemplos específicos de agentes antiinflamatorios incluyen betametasona, prednisolona, aspirina, piroxicam, valdecoxib, carprofeno, celecoxib, flurbiprofeno y (+)-N-{4-[3-(4-fluorofenoxi)fenoxi]-2-ciclopenten-1-il}-N-hidroxiurea; un ejemplo específico de un barbiturato es fenobarbital; ejemplos específicos de antivirales incluyen aciclovir, nelfinavir y virazol; ejemplos específicos de vitaminas/agentes nutricionales incluyen retinol y vitamina E; ejemplos específicos de betabloqueantes incluyen timolol y nadolol; un ejemplo específico de un emético es la apomorfina; ejemplos específicos de un diurético incluyen clortalidona y espironolactona; un ejemplo específico de un anticoagulante es el dicumarol; ejemplos específicos de cardiotónicos incluyen digoxina y digitoxina; ejemplos específicos de andrógenos incluyen 17-metiltestosterona y testosterona; un ejemplo específico de un corticoide mineral es desoxicorticosterona; un ejemplo específico de un hipnótico/anestésico esteroideo es la alfaxalona; ejemplos específicos de agentes anabólicos incluyen fluoximesterona y metanostenolona; ejemplos específicos de agentes antidepresión incluyen sulpirida, [3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenoxi)piridin-4-il]-(1-etilpropil)amina, 3,5-dimetil-4-(3'-pentoxi)-2-(2',4',6'-trimetilfenoxi)-piridina, piroxidina, fluoxetina, paroxetina, venlafaxina y sertralina; ejemplos específicos de antibióticos incluyen carbenicilinindanilo de sodio, clorhidrato de bacampicilina, troleandomicina, hclato de doxicilina, ampicilina y penicilina G; ejemplos específicos de antiifecciosos incluyen cloruro de benzalconio y clorhexidina; ejemplos específicos de vasodilatadores coronarios incluyen nitroglicerina y mioflazina; un ejemplo específico de un hipnótico es el etomidato; ejemplos específicos de inhibidores de anhidrasa carbónica incluyen acetazolamida y clorazolamida; ejemplos específicos de antifúngicos incluyen econazol, terconazol, fluconazol, voriconazol, y griseofulvina; un ejemplo específico de un antiprotozoario es el metronidazol; ejemplos específicos de agentes antihelmínticos incluyen tiabendazol y oxfendazol y morantel; ejemplos específicos de antihistamínicos incluyen astemizol, levocabastina, cetirizina, descarboetoxiloratadina y cinarizina; ejemplos específicos de antipsicóticos incluyen ziprasidona, olanzapina, clorhidrato de tiotixeno, fluspirileno, risperidona y penfluridol; ejemplos específicos de agentes gastrointestinales incluyen loperamida y cisaprida; ejemplos específicos de antagonistas de serotonina incluyen cetanserina y mianserina; un ejemplo específico de un anestésico es la lidocaína; un ejemplo específico de un agente hipoglucémico es acetohexamida; un ejemplo específico de un antiemético es el dimenhidrinato; un ejemplo específico de un antibacteriano es el cotrimoxazol; un ejemplo específico de un agente dopaminérgico es la L-DOPA; ejemplos específicos de agentes contra la enfermedad de Alzheimer son THA y donepezil; un ejemplo específico de agente antiulceroso/antagonista de H2 es la famotidina; ejemplos específicos de agentes sedantes/hipnóticos incluyen clordiazepóxido y triazolam; un ejemplo específico de un vasodilatador es el alprostadil; un ejemplo específico de un inhibidor de plaquetas es la prostaciclina; ejemplos específicos de inhibidor de ACE/agentes antihipertensivos incluyen ácido enalaprílico y lisinopril; ejemplos específicos de antibióticos de tetraciclina incluyen oxitetraclina y minociclina; ejemplos específicos de antibióticos macrólidos incluyen eritromicina, claritromicina y espiramicina; un ejemplo específico de un antibiótico azalida es la azitromicina; ejemplos específicos de inhibidores de glucógeno fosforilasa incluyen [R-(R*S*)]-5-cloro-N-[2-hidroxi-3-{metoximetilamino}-3-oxo-1-(fenilmetil)propil-1H-indol-2-carboxamida y [(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-((3R,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il)-3-oxipropil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico; y ejemplos específicos de inhibidores de proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP) incluyen éster éflico del ácido [2R,4S]-4-[(3,5-bistrifluorometilbencil)metoxicarbonilamino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico, éster isopropílico del ácido [2R,4S]-4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometilbencil)amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico, éster isopropílico del ácido [2R,4S]-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)metoxicarbonilamino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico.

La invención no está limitada a ninguna estructura o grupo particular de inhibidores de CETP. En su lugar, la invención tiene aplicabilidad general a inhibidores de CETP como clase, tendiendo la clase a estar compuesta por compuestos de baja solubilidad. Los compuestos que pueden ser objeto de la invención pueden encontrarse en una serie de patentes y solicitudes publicadas, incluyendo los documentos DE 19741400 A1; DE 19741399 A1, WO 9914215 A1; WO 9914174; DE 19709125 A1; DE 19704244 A1; DE 19704243 A1; EP 818448 A1; WO 9804528 A2; DE 19627431 A1; DE 19627430 A1, DE 19627419 A1; EP 796846 A1; DE 19832159; DE 818197; DE 19741051; WO 9941237 A1; WO 9914204 A1; WO 9835937 A1; JP 11049743; WO 200018721; WO 200018723; WO 200018724; WO 200017164; WO 200017165; WO 200017166; EP 992496; y EP 987251.

La invención es útil para inhibidores de CETP que tengan una solubilidad acuosa, biodisponibilidad o velocidad de absorción suficientemente bajas de modo que sea deseable aumentar su concentración en un entorno acuoso de uso. Por lo tanto, en cualquier momento en el que se encuentre deseable aumentar la concentración acuosa del inhibidor de CETP en un entorno de uso, la invención encontrará utilidad. El inhibidor de CETP es "sustancialmente insoluble en agua", lo que significa que el inhibidor de CETP tiene una solubilidad acuosa mínima inferior a aproximadamente 0,01 mg/ml (o 10 µg/ml) a cualquier pH fisiológicamente relevante (por ejemplo pH 1-8) y a aproximadamente 22°C. (A menos que se especifique otra cosa, la referencia a solubilidad acuosa en la presente memoria y en las rei-

ES 2 284 871 T3

vindicaciones se determina a aproximadamente 22°C). Las composiciones de la presente invención encuentran mayor utilidad cuanto más se reduce la solubilidad de los inhibidores de CETP, y son por tanto preferidas para inhibidores de CETP con solubilidades inferiores a aproximadamente 2 µg/ml, e incluso más preferidas para inhibidores de CETP con solubilidades inferiores a aproximadamente 0,5 µg/ml. Muchos inhibidores de CETP tienen solubilidades incluso inferiores (algunos incluso inferiores a 0,1 µg/ml), y requieren una drástica potenciación de la concentración para ser suficientemente biodisponibles después de la dosificación oral para alcanzar concentraciones eficaces en el plasma a dosis prácticas.

En general, puede decirse que el inhibidor de CETP tiene una relación de dosis a solubilidad acuosa superior a aproximadamente 100 ml, siendo la solubilidad (mg/ml) el valor mínimo observado en cualquier solución acuosa fisiológicamente relevante (por ejemplo aquellas con valores de pH de 1 a 8), incluyendo los tampones gástrico e intestinal simulados de la USP, y la dosis está en mg. Las composiciones de la presente invención, como se ha citado anteriormente, encuentran una mayor utilidad cuanto más se reduce la solubilidad del inhibidor de CETP y más aumenta la dosis. Así, las composiciones son preferidas cuanto más aumenta la relación de dosis a solubilidad, y a este respecto son preferidas para relaciones de dosis a solubilidad superiores a 1000 ml, y más preferidas para relaciones de dosis a solubilidad superiores a aproximadamente 5000 ml. La relación de dosis a solubilidad puede determinarse dividiendo la dosis (en mg) entre la solubilidad acuosa (en mg/ml).

El suministro oral de muchos inhibidores de CETP es particularmente difícil porque su solubilidad acuosa es habitualmente extremadamente baja, siendo típicamente inferior a 2 µg/ml, siendo a menudo inferior a 0,1 µg/ml. Dichas bajas solubilidades son una consecuencia directa de las características estructurales particulares de las especies que se unen a CETP y actúan así como inhibidores de CETP. Esta baja solubilidad es debida principalmente a la naturaleza hidrófoba de los inhibidores de CETP. Clog P, definido con el logaritmo en base 10 de la relación de la solubilidad del fármaco en octanol respecto de la solubilidad del fármaco en agua, es una medida ampliamente aceptada de hidrofobicidad. En general, los valores de clog P para los inhibidores de CETP son superiores a 4, y a menudo son superiores a 5 a 7. A este respecto, la naturaleza hidrófoba e insoluble de los inhibidores de CETP como clase plantea un reto particular para el suministro oral. Alcanzar niveles terapéuticos de fármaco en la sangre mediante administración oral de cantidades prácticas de fármaco requiere generalmente una gran potenciación de las concentraciones de fármaco en el fluido gastrointestinal, y una gran potenciación resultante de la biodisponibilidad. Dichas potenciaciones de la concentración de fármaco en el fluido gastrointestinal necesitan típicamente ser de al menos aproximadamente 10 veces, y a menudo de al menos aproximadamente 50 veces, o incluso de al menos aproximadamente 200 veces para conseguir los niveles deseados en la sangre. Sorprendentemente, las dispersiones de la presente invención han probado tener las grandes potenciaciones necesarias de la concentración de fármaco y la biodisponibilidad.

En contraposición con el conocimiento convencional, el grado relativo de potenciación de la concentración acuosa y de la biodisponibilidad mejoran generalmente para los inhibidores de CETP cuanto más se reduce la solubilidad y aumenta la hidrofobicidad. De hecho, los inventores han reconocido una subclase de estos inhibidores de CETP que son esencialmente insolubles en agua, altamente hidrófobos y que se caracterizan por una serie de propiedades físicas. Esta subclase exhibe drásticas potenciaciones de la concentración acuosa y de la biodisponibilidad cuando se formula utilizando las composiciones de la presente invención.

La primera propiedad de esta subclase de inhibidores de CETP hidrófobos esencialmente insolubles es su solubilidad acuosa extremadamente baja. Por solubilidad acuosa extremadamente baja, se quiere indicar que la solubilidad acuosa mínima a pH fisiológicamente relevante (pH de 1 a 8) es inferior a aproximadamente 10 µg/ml, y preferiblemente inferior a aproximadamente 1 µg/ml.

Una segunda propiedad es una relación muy alta de dosis a solubilidad. Una solubilidad extremadamente baja conduce a menudo a una mala o lenta absorción del fármaco del fluido del tracto gastrointestinal cuando el fármaco se administra por vía oral de manera convencional. Para fármacos de solubilidad extremadamente baja, la mala absorción se hace progresivamente más difícil cuanto más aumenta la dosis (masa de fármaco administrada por vía oral). Así, una segunda propiedad de esta subclase de inhibidores de CETP hidrófobos esencialmente insolubles es una muy alta relación de dosis (en mg) a solubilidad (en mg/ml). Por “muy alta relación de dosis a solubilidad”, se quiere indicar que la relación de dosis a solubilidad tiene un valor de al menos 1000 ml, y preferiblemente al menos 5.000 ml, y más preferiblemente al menos 10.000 ml.

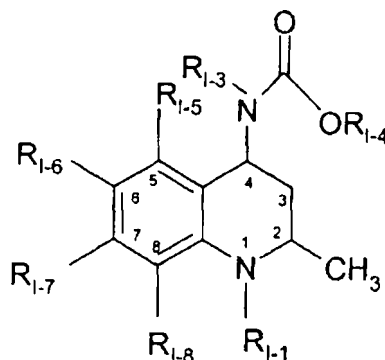
Una tercera propiedad de esta subclase de inhibidores de CETP hidrófobos esencialmente insolubles es que son extremadamente hidrófobos. Por extremadamente hidrófobos se quiere indicar que el valor de Clog P del fármaco tiene un valor de al menos 4,0, preferiblemente un valor de al menos 5,0, y más preferiblemente un valor de al menos 5,5.

Una cuarta propiedad de esta subclase de inhibidores de CETP esencialmente insolubles es que tienen un bajo punto de fusión. Generalmente, los fármacos de esta subclase tendrán un punto de fusión de aproximadamente 150°C o inferior, preferiblemente de aproximadamente 140°C o inferior.

Principalmente como consecuencia de algunas o todas de estas cuatro propiedades, los inhibidores de CETP de esta subclase tendrán típicamente biodisponibilidades absolutas muy bajas. Específicamente, la biodisponibilidad absoluta de los fármacos de esta subclase cuando se administran oralmente en su estado no dispersado es inferior a aproximadamente el 10%, y más a menudo inferior a aproximadamente el 5%.

ES 2 284 871 T3

Volviendo ahora a las estructuras químicas de los inhibidores de CETP específicos, una clase de inhibidores de CETP que encuentra utilidad con la presente invención está constituida por 4-carboxiamino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas sustituidas con oxo de fórmula I



Fórmula I

y las sales, enantiómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los citados compuestos;

en la que R_{I-1} es hidrógeno, V_1 , W_1 - X_1 , W_1 - Y_1 ;

en las que W_1 es un carbonilo, tiocarbonilo, sulfinilo o sulfonilo;

X_1 es $-O$ - Y_1 , $-S$ - Y_1 , $-N(H)$ - Y_1 o $-N$ - $(Y_1)_2$;

siendo Y_1 independientemente para cada aparición Z_1 o una cadena de carbonos lineal o ramificada de uno a diez miembros totalmente saturada, parcialmente saturada o totalmente insaturada en la que los carbonos distintos del carbono de unión pueden estar reemplazados opcionalmente por uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el citado carbono está sustituido opcionalmente una, dos o tres veces independientemente con halo, el citado carbono está opcionalmente sustituido una vez con hidroxilo, el citado carbono está opcionalmente sustituido una vez con oxo, el citado azufre está opcionalmente sustituido una o dos veces con oxo, y la citada cadena de carbonos está opcionalmente sustituida una vez con Z_1 ;

siendo Z_1 un anillo de tres a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente con uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico constituido por dos anillos condensados de tres a seis miembros parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, opcionalmente con uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

estando opcionalmente sustituido el citado sustituyente Z_1 una, dos o tres veces independientemente con halo, alqueno (C_2 - C_6), alquilo (C_1 - C_6), hidroxilo, alcoxi (C_1 - C_6), alquil (C_1 - C_4)tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxilo, alquil (C_1 - C_6)oxicarbonilo, mono- N - o di- N,N -alquil (C_1 - C_6)amino, estando opcionalmente sustituido el citado sustituyente alquilo (C_1 - C_6) una, dos o tres veces independientemente con halo, hidroxilo, alcoxi (C_1 - C_6), alquil (C_1 - C_4)tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxilo, alquil (C_1 - C_6)oxicarbonilo, mono- N - o di- N,N -alquil (C_1 - C_6)amino, y estando opcionalmente sustituido también el citado sustituyente alquilo (C_1 - C_6) con uno a nueve flúor; R_{I-3} es hidrógeno o Q_1 ;

siendo Q_1 una cadena de carbonos lineal o ramificada de uno a seis miembros totalmente saturada, parcialmente insaturada o totalmente insaturada en la que los carbonos distintos del carbono de unión pueden estar opcionalmente reemplazados por un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el citado carbono está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces independientemente con halo, el citado carbono está opcionalmente sustituido una vez con hidroxilo, el citado carbono está opcionalmente sustituido una vez con oxo, el citado azufre está opcionalmente sustituido una o dos veces con oxo, el citado nitrógeno está opcionalmente sustituido una o dos veces con oxo, y la citada cadena de carbono está opcionalmente sustituida una vez con V_1 ;

siendo V_1 un anillo de tres a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente con uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico constituido por dos anillos condensados de tres a seis miembros parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados tomados independientemente, opcionalmente con uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

ES 2 284 871 T3

estando opcionalmente sustituido una, dos, tres o cuatro veces el citado sustituyente V_1 independientemente con halo, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)tio, amino, nitro, ciano, oxo, carbamoilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)carbamoilo, carboxilo, alquil (C_1-C_6)oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)amino, estando opcionalmente sustituido el citado sustituyente alquilo (C_1-C_6) o alqueno (C_2-C_6) una, dos o tres veces independientemente con hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxilo, alquil (C_1-C_6)oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)amino, estando también opcionalmente sustituidos los citados sustituyentes alquilo (C_1-C_6) o alqueno (C_2-C_6) con uno a nueve flúor;

R_{1-4} es Q_{1-1} o V_{1-1} ,

siendo Q_{1-1} una cadena de carbonos lineal o ramificada de uno a seis miembros totalmente saturada, parcialmente insaturada o totalmente insaturada en la que los carbonos distintos del carbono de unión pueden estar opcionalmente reemplazados por un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el citado carbono está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces independientemente con halo, el citado carbono está opcionalmente sustituido una vez con hidroxilo, el citado carbono está opcionalmente sustituido una vez con oxo, el citado azufre está opcionalmente sustituido una o dos veces con oxo, el citado nitrógeno está opcionalmente sustituido una o dos veces con oxo, y la citada cadena de carbonos está opcionalmente sustituida una vez con V_{1-1} ;

siendo V_{1-1} un anillo de tres a seis miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente con uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

estando opcionalmente sustituido una, dos, tres o cuatro veces el citado sustituyente V_{1-1} independientemente con halo, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), amino, nitro, ciano, alquil (C_1-C_6)oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)amino, estando opcionalmente sustituido el citado sustituyente alquilo (C_1-C_6) una vez independientemente con oxo, y estando también opcionalmente sustituido el citado sustituyente alquilo (C_1-C_6) con uno a nueve flúor;

debiendo contener R_{1-3} V_1 o debiendo contener R_{1-4} V_{1-1} ; y R_{1-5} , R_{1-6} , R_{1-7} y R_{1-8} son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo u oxi, estando sustituido el citado oxi con T_1 o una cadena de carbonos lineal o ramificada de uno a doce miembros parcialmente saturada, totalmente saturada o totalmente insaturada, en la que los carbonos distintos del carbono de unión pueden estar opcionalmente reemplazados por uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el citado carbono está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces independientemente con halo, el citado carbono está opcionalmente sustituido una vez con hidroxilo, el citado carbono está opcionalmente sustituido una vez con oxo, el citado azufre está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces con oxo, el citado nitrógeno está opcionalmente sustituido una o dos veces con oxo, y la citada cadena de carbonos está opcionalmente sustituida una vez con T_1 ;

siendo T_1 un anillo de tres a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente con uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico constituido por dos anillos condensados de tres a seis miembros parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados tomados independientemente, opcionalmente con uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

estando opcionalmente sustituido el citado sustituyente T_1 una, dos o tres veces independientemente con halo, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxilo, alquil (C_1-C_6)oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)amino, estando opcionalmente sustituido el citado sustituyente alquilo (C_1-C_6) una, dos o tres veces independientemente con hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxilo, alquil (C_1-C_6)oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)amino, estando opcionalmente sustituido el citado sustituyente alquilo (C_1-C_6) con uno a nueve flúor.

Se exponen los compuestos de fórmula I y sus procedimientos de fabricación en la patente de Estados Unidos transferida legalmente nº 6.140.342, la patente de Estados Unidos nº 6.362.198 y la publicación de patente europea 987251.

En una realización preferida, el inhibidor de CETP se selecciona de uno de los siguientes compuestos de fórmula I:

éster éflico del ácido [2R,4S]-4-[(3,5-dicloro-bencil)metoxicarbonilamino]-6,7-dimetoxi-2-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico;

éster éflico del ácido [2R,4S]-4-[(3,5-dinitro-bencil)metoxicarbonilamino]-6,7-dimetoxi-2-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico;

éster éflico del ácido [2R,4S]-4-[(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetil)metoxicarbonilamino]-6,7-dimetoxi-2-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico;

éster éflico del ácido [2R,4S]-4-[(3,5-bis-trifluoro-metilbencil)metoxicarbonilamino]-6,7-dimetoxi-2-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico;

ES 2 284 871 T3

éster etílico del ácido [2*R*,4*S*]-4-[(3,5-bis-trifluoro-metilbencil)metoxicarbonilamino]-6-metoxi-2-metil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carboxílico;

éster etílico del ácido [2*R*,4*S*]-4-[(3,5-bis-trifluoro-metilbencil)metoxicarbonilamino]-7-metoxi-2-metil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido [2*R*,4*S*]-4-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)metoxicarbonilamino]-6,7-dimetoxi-2-metil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carboxílico;

éster etílico del ácido [2*R*,4*S*]-4-[(3,5-bis-trifluoro-metilbencil)etoxicarbonilamino]-6,7-dimetoxi-2-metil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carboxílico;

éster 2,2,2-trifluoretílico del ácido [2*R*,4*S*]-4-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)metoxicarbonilamino]-6,7-dimetoxi-2-metil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carboxílico;

éster propílico del ácido [2*R*,4*S*]-4-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)metoxicarbonilamino]-6,7-dimetoxi-2-metil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carboxílico;

éster *terc*-metílico del ácido [2*R*,4*S*]-4-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)metoxicarbonilamino]-6,7-dimetoxi-2-metil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carboxílico;

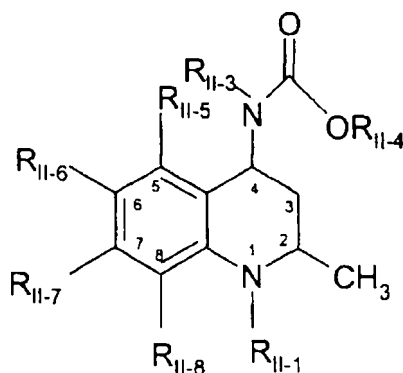
éster etílico del ácido [2*R*,4*S*]-4-[(3,5-bis-trifluoro-metilbencil)metoxicarbonilamino]-2-metil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carboxílico;

éster metílico del ácido [2*R*,4*S*]-[(3,5-bis-trifluoro-metilbencil)-(1-butiril-6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)carbámico];

éster metílico del ácido [2*R*,4*S*]-[(3,5-bis-trifluoro-metilbencil)-(1-butir-6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)carbámico]; y

clorhidrato del éster metílico del ácido [2*R*,4*S*]-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)-[1-(2-etilbutil)-6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il]carbámico].

Otra clase de inhibidores de CETP que encuentran utilidad con la presente invención está constituida por 4-carboxiamino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas, que tienen la fórmula II



Fórmula II

y las sales, enantiómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los citados compuestos;

en la que R_{II-1} es hidrógeno, Y_{II} , W_{II} - X_{II} , W_{II} - Y_{II} ;

en las que W_{II} es carbonilo, tiocarbonilo, sulfinilo o sulfonilo;

X_{II} es -O- Y_{II} , -S- Y_{II} , -N(H)- Y_{II} o -N-(Y_{II})₂;

siendo Y_{II} para cada aparición independientemente Z_{II} o una cadena de carbonos lineal o ramificada de uno a diez miembros totalmente saturada, parcialmente saturada o totalmente insaturada en la que los carbonos distintos del carbono de unión pueden estar opcionalmente reemplazados por uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el citado carbono está sustituido opcionalmente una, dos o tres veces independientemente con halo, el citado carbono está opcionalmente sustituido una vez con hidroxilo, el citado carbono

ES 2 284 871 T3

está opcionalmente sustituido una vez con oxo, el citado azufre está opcionalmente sustituido una o dos veces con oxo, el citado nitrógeno está opcionalmente sustituido una o dos veces con oxo, y la citada cadena de carbonos está opcionalmente sustituida una vez con Z_{II} ;

5 Z_{II} es un anillo de tres a doce miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente con uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico constituido por dos anillos condensados de tres a seis miembros parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados tomados independientemente, opcionalmente con uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

10 estando opcionalmente sustituido el citado sustituyente Z_{II} una, dos o tres veces independientemente con halo, alqueno (C_2-C_6), alquilo (C_1-C_6), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxilo, alquil (C_1-C_6)oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)amino, estando opcionalmente sustituido el citado sustituyente alquilo (C_1-C_6) una, dos o tres veces independientemente con halo, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxilo, alquil (C_1-C_6)oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)amino, y estando
15 opcionalmente sustituido también el citado alquilo (C_1-C_6) con uno a nueve flúor;

R_{II-3} es hidrógeno o Q_{II} ;

20 siendo Q_{II} una cadena de carbonos lineal o ramificada de uno a seis miembros totalmente saturada, parcialmente insaturada o totalmente insaturada en la que los carbonos distintos del carbono de unión pueden estar opcionalmente reemplazados por un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el citado carbono está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces independientemente con halo, el citado carbono está opcionalmente sustituido una vez con hidroxilo, el citado carbono está opcionalmente sustituido una vez con oxo, el citado azufre está opcionalmente
25 sustituido una o dos veces con oxo, el citado nitrógeno está opcionalmente sustituido una o dos veces con oxo, y la citada cadena de carbono está opcionalmente sustituida una vez con V_{II} ;

siendo V_{II} un anillo de tres a doce miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente con uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico constituido por dos anillos condensados de tres a seis miembros parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados tomados independientemente, opcionalmente con uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

30 estando opcionalmente sustituido una, dos, tres o cuatro veces el citado sustituyente V_{II} independientemente con halo, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxamilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)carboxamilo, carboxilo, alquil (C_1-C_6)oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)amino, estando opcionalmente sustituido el citado sustituyente alquilo (C_1-C_6) o alqueno (C_2-C_6) una, dos o tres veces independientemente con hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxilo, alquil (C_1-C_6)oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)amino, o estando opcionalmente sustituidos los
40 sustituyentes alquilo (C_1-C_6) o alqueno (C_2-C_6) con uno a nueve flúor;

R_{II-4} es Q_{II-1} o V_{II-1} ,

siendo Q_{II-1} una cadena de carbonos lineal o ramificada de uno a seis miembros totalmente saturada, parcialmente insaturada o totalmente insaturada en la que los carbonos distintos del carbono de unión pueden estar opcionalmente reemplazados por un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el citado carbono está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces independientemente con halo, el citado carbono está opcionalmente sustituido una vez con hidroxilo, el citado carbono está opcionalmente sustituido una vez con oxo, el citado azufre está opcionalmente
50 sustituido una o dos veces con oxo, el citado nitrógeno está opcionalmente sustituido una o dos veces con oxo, y la citada cadena de carbonos está opcionalmente sustituida una vez con V_{II-1} ;

siendo V_{II-1} un anillo de tres a seis miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente con uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

55 estando opcionalmente sustituido una, dos, tres o cuatro veces el citado sustituyente V_{II-1} independientemente con halo, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), amino, nitro, ciano, alquil (C_1-C_6)oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)amino, estando opcionalmente sustituido el citado sustituyente alquilo (C_1-C_6) una vez con oxo, estando opcionalmente sustituido el citado sustituyente alquilo (C_1-C_6) con uno a nueve flúor;

60 debiendo contener R_{II-3} a V_{II} o debiendo contener R_{II-4} a V_{II-1} ; y R_{II-5} , R_{II-6} , R_{II-7} y R_{II-8} son cada uno independientemente hidrógeno, un enlace, nitro o halo, estando sustituido el citado enlace con T_{II} o con una cadena de carbonos lineal o ramificada (C_1-C_{12}) parcialmente saturada, totalmente saturada o totalmente insaturada, en la que los carbonos pueden estar opcionalmente reemplazados por uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, estando opcionalmente sustituidos los citados átomos de carbono una, dos o tres veces
65 independientemente con halo, el citado carbono está opcionalmente sustituido una vez con hidroxilo, el citado carbono está opcionalmente sustituido una vez con oxo, el citado azufre está opcionalmente sustituido una o dos veces con oxo, el citado nitrógeno está opcionalmente sustituido una o dos veces con oxo, y la citada cadena de carbonos está opcionalmente sustituida una vez con T_{II} ;

ES 2 284 871 T3

siendo T_{II} un anillo de tres a doce miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente con uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico constituido por dos anillos condensados de tres a seis miembros parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados tomados independientemente, opcionalmente con uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

estando opcionalmente sustituido el citado sustituyente T_{II} una, dos o tres veces independientemente con halo, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₄)tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxilo, alquil (C₁-C₆)oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C₁-C₆)amino, estando opcionalmente sustituido el citado sustituyente alquilo (C₁-C₆) una, dos o tres veces independientemente con hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₄)tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquil (C₁-C₆)oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C₁-C₆)amino, estando también opcionalmente sustituido el citado sustituyente alquilo (C₁-C₆) con uno a nueve flúor; con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R_{II-5}, R_{II-6}, R_{II-7} y R_{II-8} no sea hidrógeno y no esté unido al resto de quinolina a través de oxígeno.

Se exponen los compuestos de fórmula II y sus procedimientos de fabricación en la patente de Estados Unidos transferida legalmente nº 6.147.090, la solicitud de patente de Estados Unidos nº 09/671.400, presentada el 27 de septiembre de 2000, y la publicación PCT nº WO00/17166, todas las cuales se incorporan a la presente memoria por referencias en su totalidad para todo propósito.

En una realización preferida, el inhibidor de CETP se selecciona de uno de los siguientes compuestos de fórmula II:

éster etílico del ácido [2*R*,4*S*]-4-[(3,5-bis-trifluoro-metilbencil)metoxicarbonilamino]-2-metil-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico;

éster etílico del ácido [2*R*,4*S*]-4-[(3,5-bis-trifluoro-metilbencil)metoxicarbonilamino]-7-cloro-2-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico;

éster etílico del ácido [2*R*,4*S*]-4-[(3,5-bis-trifluoro-metilbencil)metoxicarbonilamino]-6-cloro-2-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico;

éster etílico del ácido [2*R*,4*S*]-4-[(3,5-bis-trifluoro-metilbencil)metoxicarbonilamino]-2,6,7-trimetil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico;

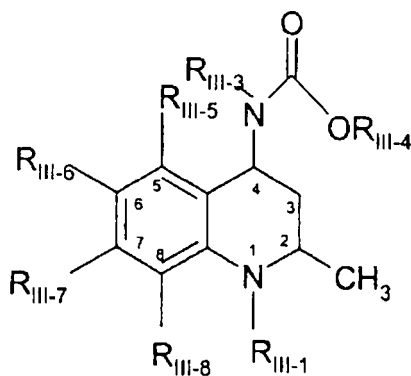
éster etílico del ácido [2*R*,4*S*]-4-[(3,5-bis-trifluoro-metilbencil)metoxicarbonilamino]-6,7-dietil-2-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico;

éster etílico del ácido [2*R*,4*S*]-4-[(3,5-bis-trifluoro-metilbencil)metoxicarbonilamino]-6-etil-2-metil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico;

éster etílico del ácido [2*R*,4*S*]-4-[(3,5-bis-trifluoro-metilbencil)metoxicarbonilamino]-2-metil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico; y

éster isopropílico del ácido [2*R*,4*S*]-4-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)metoxicarbonilamino]-2-metil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico.

Otra clase de inhibidores de CETP que encuentra utilidad con la presente invención está constituida por 4-carboxiamino-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas con forma de anillo de fórmula III



Fórmula III

y las sales, enantiómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los citados compuestos;

ES 2 284 871 T3

en la que R_{III-1} es hidrógeno, Y_{III} , $W_{III}-X_{III}$, $W_{III}-Y_{III}$;

en las que W_{III} es carbonilo, tiocarbonilo, sulfinilo o sulfonilo;

5 X_{III} es $-O-Y_{III}$, $-S-Y_{III}$, $-N(H)-Y_{III}$ o $-N-(Y_{III})_2$;

siendo Y_{III} para cada aparición independientemente Z_{III} o una cadena de carbonos lineal o ramificada de uno a diez miembros totalmente saturada, parcialmente saturada o totalmente insaturada en la que los carbonos distintos del carbono de unión pueden estar opcionalmente reemplazados por uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el citado carbono está sustituido opcionalmente una, dos o tres veces independientemente con halo, el citado carbono está opcionalmente sustituido una vez con hidroxilo, el citado carbono está opcionalmente sustituido una vez con oxo, el citado azufre está opcionalmente sustituido una o dos veces con oxo, el citado nitrógeno está opcionalmente sustituido una o dos veces con oxo, y la citada cadena de carbono está opcionalmente sustituida una vez con Z_{III} ;

15 siendo Z_{III} un anillo de tres a doce miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente con uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico constituido por dos anillos condensados de tres a seis miembros parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados tomados independientemente, opcionalmente con uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

20 estando opcionalmente sustituido el citado sustituyente Z_{III} una, dos o tres veces independientemente con halo, alqueno (C_2-C_6), alquilo (C_1-C_6), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxilo, alquil (C_1-C_6)oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)amino, estando opcionalmente sustituido el citado sustituyente alquilo (C_1-C_6) una, dos o tres veces independientemente con halo, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxilo, alquil (C_1-C_6)oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)amino, estando opcionalmente sustituido el citado alquilo (C_1-C_6) con uno a nueve flúor;

R_{III-3} es hidrógeno o Q_{III} ;

30 siendo Q_{III} una cadena de carbonos lineal o ramificada de uno a seis miembros totalmente saturada, parcialmente insaturada o totalmente insaturada en la que los carbonos distintos del carbono de unión pueden estar opcionalmente reemplazados por un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el citado carbono está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces independientemente con halo, el citado carbono está opcionalmente sustituido una vez con hidroxilo, el citado carbono está opcionalmente sustituido una vez con oxo, el citado azufre está opcionalmente sustituido una o dos veces con oxo, el citado nitrógeno está opcionalmente sustituido una o dos veces con oxo, y la citada cadena de carbono está opcionalmente sustituida una vez con V_{III} ;

40 siendo V_{III} un anillo de tres a doce miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente con uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico constituido por dos anillos condensados de tres a seis miembros parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados tomados independientemente, opcionalmente con uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

45 estando opcionalmente sustituido una, dos, tres o cuatro veces el citado sustituyente V_{III} independientemente con halo, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxamilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)carboxamilo, carboxilo, alquil (C_1-C_6)oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)amino, estando opcionalmente sustituido el citado sustituyente alquilo (C_1-C_6) o alqueno (C_2-C_6) una, dos o tres veces independientemente con hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxilo, alquil (C_1-C_6)oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)amino, o estando opcionalmente sustituido el citado alquilo (C_1-C_6) o alqueno (C_2-C_6) con uno a nueve flúor;

R_{III-4} es Q_{III-1} o V_{III-1} ,

55 siendo Q_{III-1} una cadena de carbonos lineal o ramificada de uno a seis miembros totalmente saturada, parcialmente insaturada o totalmente insaturada en la que los carbonos distintos del carbono de unión pueden estar opcionalmente reemplazados por un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el citado carbono está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces independientemente con halo, el citado carbono está opcionalmente sustituido una vez con hidroxilo, el citado carbono está opcionalmente sustituido una vez con oxo, el citado azufre está opcionalmente sustituido una o dos veces con oxo, el citado nitrógeno está opcionalmente sustituido una o dos veces con oxo, y la citada cadena de carbonos está opcionalmente sustituida una vez con V_{III-1} ;

siendo V_{III-1} un anillo de tres a seis miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente con uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

65 estando opcionalmente sustituido una, dos, tres o cuatro veces el citado sustituyente V_{III-1} independientemente con halo, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), amino, nitro, ciano, alquil (C_1-C_6)oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)amino, estando opcionalmente sustituido el citado sustituyente alquilo (C_1-C_6) una vez con oxo, estando opcionalmente sustituido el citado sustituyente alquilo (C_1-C_6) con uno a nueve flúor;

ES 2 284 871 T3

debiendo contener R_{III-3} a V_{III} o debiendo contener R_{III-4} a V_{III-1} ; y R_{III-5} y R_{III-6} o R_{III-6} y R_{III-7} y/o R_{III-7} y R_{III-8} se toman conjuntamente y forman al menos un anillo de cuatro a ocho miembros que está parcialmente saturado o totalmente saturado, opcionalmente con uno a tres heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno;

5 estando opcionalmente sustituidos el citado anillo o anillos formados por R_{III-5} y R_{III-6} o R_{III-6} y R_{III-7} y/o R_{III-7} y R_{III-8} una, dos o tres veces independientemente con halo, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)sulfonilo, alquenilo (C_2-C_6), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxilo, alquil (C_1-C_6)oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)amino, estando opcionalmente sustituido el citado sustituyente alquilo (C_1-C_6) una, dos o tres veces independientemente con hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxilo, alquil (C_1-C_6)oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)amino, teniendo el citado sustituyente alquilo (C_1-C_6) de uno a nueve flúor;

15 con la condición de que los R_{III-5} , R_{III-6} , R_{III-7} y/o R_{III-8} , como puede ser el caso, que no formen al menos un anillo, sean cada uno independientemente hidrógeno, halo, alcoxi (C_1-C_6) o alquilo (C_1-C_6), teniendo opcionalmente el citado alquilo (C_1-C_6) de uno a nueve flúor.

Se exponen los compuestos de fórmula III y sus procedimientos de fabricación en la patente de Estados Unidos transferida legalmente nº 6.147.089, la patente de Estados Unidos nº 6.310.075 y la solicitud de patente europea Nº 99307240.4, presentada el 14 de septiembre de 1999.

20 En una realización preferida, el inhibidor de CETP se selecciona de uno de los siguientes compuestos de fórmula III:

25 éster etílico del ácido [2*R*,4*S*]-4-[(3,5-bis-trifluoro-metilbencil)metoxicarbonilamino]-2-metil-2,3,4,6,7,8-hexahidrociclopenta[g]quinolin-1-carboxílico;

éster etílico del ácido [6*R*,8*S*]-8-[(3,5-bis-trifluoro-metilbencil)metoxicarbonilamino]-6-metil-3,6,7,8-tetrahidro-1*H*-2-tia-5-azaciclopenta[b]naftaleno-5-carboxílico;

30 éster etílico del ácido [6*R*,8*S*]-8-[(3,5-bis-trifluoro-metilbencil)metoxicarbonilamino]-6-metil-3,6,7,8-tetrahidro-2*H*-furo[2,3-*g*]quinolin-5-carboxílico;

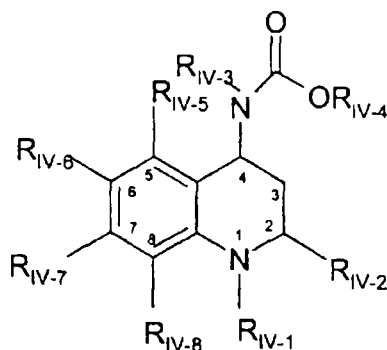
éster etílico del ácido [2*R*,4*S*]-4-[(3,5-bis-trifluoro-metilbencil)metoxicarbonilamino]-2-metil-3,4,6,8-tetrahidro-2*H*-furo[3,4-*g*]quinolin-1-carboxílico;

35 éster propílico del ácido [2*R*,4*S*]-4-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)metoxicarbonilamino]-2-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2*H*-benzo[*g*]quinolin-1-carboxílico;

40 éster etílico del ácido [7*R*,9*S*]-9-[(3,5-bis-trifluoro-metilbencil)metoxicarbonilamino]-7-metil-1,2,3,7,8,9-hexahidro-6-azaciclopenta[*a*]naftaleno-6-carboxílico; y

éster etílico del ácido [6*S*,8*R*]-6-[(3,5-bis-trifluoro-metilbencil)metoxicarbonilamino]-8-metil-1,2,3,6,7,8-hexahidro-9-azaciclopenta[*a*]naftaleno-9-carboxílico.

45 Otra clase de inhibidores de CETP que encuentran utilidad con la presente invención está constituido por 4-carboxiamino-2-sustituido-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas de fórmula IV



Fórmula IV

65 y las sales, enantiómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los citados compuestos;

en la que R_{IV-1} es hidrógeno, Y_{IV} , W_{IV-XIV} o W_{IV-YIV} ;

ES 2 284 871 T3

en las que W_{IV} es carbonilo, tiocarbonilo, sulfinilo o sulfonilo;

X_{IV} es $-O-Y_{IV}$, $-S-Y_{IV}$, $-N(H)-Y_{IV}$ o $-N-(Y_{IV})_2$;

5 siendo Y_{IV} para cada aparición independientemente Z_{IV} o una cadena de carbonos lineal o ramificada de uno a diez miembros totalmente saturada, parcialmente saturada o totalmente insaturada en la que los carbonos distintos del carbono de unión pueden estar opcionalmente reemplazados por uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el citado carbono está sustituido opcionalmente una, dos o tres veces independientemente con halo, el citado carbono está opcionalmente sustituido una vez con hidroxilo, el citado carbono está opcionalmente sustituido una vez con oxo, el citado azufre está opcionalmente sustituido una o dos veces con oxo, el citado nitrógeno está opcionalmente sustituido una o dos veces con oxo, y la citada cadena de carbonos está opcionalmente sustituida una vez con Z_{IV} ;

15 siendo Z_{IV} un anillo de tres a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente con uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico constituido por dos anillos condensados de tres a seis miembros parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados tomados independientemente, opcionalmente con uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

20 estando sustituido el citado sustituyente Z_{IV} opcionalmente una, dos o tres veces independientemente con halo, alqueno (C_2-C_6), alquilo (C_1-C_6), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxilo, alquil (C_1-C_6)oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)amino, estando sustituido el citado sustituyente alquilo (C_1-C_6) opcionalmente una, dos o tres veces independientemente con halo, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxilo, alquil (C_1-C_6)oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)amino, y estando también opcionalmente sustituido el citado sustituyente alquilo (C_1-C_6) con uno a nueve flúor;

30 R_{IV-2} es una cadena de carbonos lineal o ramificada de uno a seis miembros totalmente saturada, parcialmente insaturada o totalmente insaturada en la que los carbonos distintos del carbono de unión pueden estar opcionalmente reemplazados por uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, estando opcionalmente sustituidos los citados átomos de carbono una, dos o tres veces independientemente con halo, el citado carbono está opcionalmente sustituido una vez con oxo, el citado carbono está opcionalmente sustituido una vez con hidroxilo, el citado azufre está opcionalmente sustituido una o dos veces con oxo, el citado nitrógeno está opcionalmente sustituido una o dos veces con oxo; el citado R_{IV-2} es un anillo de tres a siete miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente con uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, estando opcionalmente unido el citado anillo R_{IV-2} a través de alquilo (C_1-C_4);

40 estando opcionalmente sustituido una, dos o tres veces el citado anillo R_{IV-2} independientemente con halo, alqueno (C_2-C_6), alquilo (C_1-C_6), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxi, alquil (C_1-C_6)oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)amino, estando opcionalmente sustituido el citado sustituyente alquilo (C_1-C_6) una, dos o tres veces independientemente con halo, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)tio, oxo o alquil (C_1-C_6)oxicarbonilo;

45 con la condición de que R_{IV-2} no sea metilo;

R_{IV-3} es hidrógeno o Q_{IV} ;

50 siendo Q_{IV} una cadena de carbonos lineal o ramificada de uno a seis miembros totalmente saturada, parcialmente insaturada o totalmente insaturada en la que los carbonos distintos del carbono de unión pueden estar opcionalmente reemplazados por un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el citado carbono está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces independientemente con halo, el citado carbono está opcionalmente sustituido una vez con hidroxilo, el citado carbono está opcionalmente sustituido una vez con oxo, el citado azufre está opcionalmente sustituido una o dos veces con oxo, el citado nitrógeno está opcionalmente sustituido una o dos veces con oxo, y la citada cadena de carbonos está opcionalmente sustituida una vez con V_{IV} ;

55 siendo V_{IV} un anillo de tres a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente con uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno; o un anillo bicíclico constituido por dos anillos condensados de tres a seis miembros parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados tomados independientemente, opcionalmente con uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

60 estando opcionalmente sustituido una, dos, tres o cuatro veces el citado sustituyente V_{IV} independientemente con halo, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxamilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)carboxamilo, carboxilo, alquil(C_1-C_6)oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)amino, estando opcionalmente sustituido el citado sustituyente alquilo (C_1-C_6) o alqueno (C_2-C_6) una, dos o tres veces independientemente con hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxilo, alquil (C_1-C_6)oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)amino, estando opcionalmente sustituidos también los citados sustituyentes alquilo (C_1-C_6) o alqueno (C_2-C_6) con uno a nueve flúor;

ES 2 284 871 T3

R_{IV-4} es Q_{IV-1} o V_{IV-1} ,

5 siendo Q_{IV-1} una cadena de carbonos lineal o ramificada de uno a seis miembros totalmente saturada, parcialmente insaturada o totalmente insaturada en la que los carbonos distintos del carbono de unión pueden estar opcionalmente reemplazados por un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el citado carbono está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces independientemente con halo, el citado carbono está opcionalmente sustituido una vez con hidroxilo, el citado carbono está opcionalmente sustituido una vez con oxo, el citado azufre está opcionalmente sustituido una o dos veces con oxo, el citado nitrógeno está opcionalmente sustituido una o dos veces con oxo, y la citada cadena de carbonos está opcionalmente sustituida una vez con V_{IV-1} ;

10 siendo V_{IV-1} un anillo de tres a seis miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente con uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

15 estando opcionalmente sustituido una, dos, tres o cuatro veces el citado sustituyente V_{IV-1} independientemente con halo, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), amino, nitro, ciano, alquil (C_1-C_6)oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)amino, estando opcionalmente sustituido el citado sustituyente alquilo (C_1-C_6) una vez independientemente con oxo, y estando también opcionalmente sustituido el citado sustituyente alquilo (C_1-C_6) con uno a nueve flúor;

20 debiendo contener R_{IV-3} a V_{IV} o debiendo contener R_{IV-4} a V_{IV-1} ; y R_{IV-5} , R_{IV-6} , R_{IV-7} y R_{IV-8} son cada uno independientemente hidrógeno, un enlace, nitro o halo, estando sustituido el citado enlace con T_{IV} o con una cadena de carbonos lineal o ramificada (C_1-C_{12}) parcialmente saturada, totalmente saturada o totalmente insaturada, en la que el carbono puede estar opcionalmente reemplazado por uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, estando opcionalmente sustituidos los citados átomos de carbono una, dos o tres veces independientemente con halo, el citado carbono está opcionalmente sustituido una vez con hidroxilo, el citado carbono está opcionalmente sustituido una vez con oxo, el citado azufre está opcionalmente sustituido una o dos veces con oxo, el citado nitrógeno está opcionalmente sustituido una o dos veces con oxo, y la citada cadena de carbonos está opcionalmente sustituida una vez con T_{IV} ;

30 siendo T_{IV} un anillo de tres a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente con uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico constituido por dos anillos condensados de tres a seis miembros parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados tomados independientemente, opcionalmente con uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

35 estando opcionalmente sustituido el citado sustituyente T_{IV} una, dos o tres veces independientemente con halo, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxilo, alquil (C_1-C_6)oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)amino, estando opcionalmente sustituido el citado sustituyente alquilo (C_1-C_6) una, dos o tres veces independientemente con hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxilo, alquil (C_1-C_6)oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)amino, estando también opcionalmente sustituido el citado sustituyente alquilo (C_1-C_6) con uno a nueve flúor;

40 pudiendo tomarse conjuntamente también R_{IV-5} y R_{IV-6} o R_{IV-6} y R_{IV-7} y/o R_{IV-7} y R_{IV-8} , y pudiendo formar al menos un anillo de cuatro a ocho miembros que está parcialmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente con uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

45 estando opcionalmente sustituido el citado anillo o anillos formado por R_{IV-5} y R_{IV-6} o R_{IV-6} y R_{IV-7} y/o R_{IV-7} y R_{IV-8} una, dos o tres veces independientemente con halo, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)sulfonilo, alqueno (C_2-C_6), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxilo, alquil (C_1-C_6)oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)amino, estando opcionalmente sustituido el citado sustituyente alquilo (C_1-C_6) una, dos o tres veces independientemente con hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxilo, alquil (C_1-C_6)oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)amino, y estando opcionalmente sustituido también el citado sustituyente alquilo (C_1-C_6) con uno a nueve flúor;

55 con la condición de que cuando R_{IV-2} sea un carboxilo o alquil (C_1-C_4)carboxilo, entonces R_{IV-1} no sea hidrógeno.

Se exponen los compuestos de fórmula IV y sus procedimientos de fabricación en la patente de Estados Unidos transferida legalmente nº 6.197.786, la solicitud de Estados Unidos nº de serie 09/6853000, presentada el 10/10/00 y la publicación PCT nº WO 00/17164.

60 En una realización preferida, el inhibidor de CETP se selecciona de uno de los siguientes compuestos de fórmula IV:

65 éster isopropílico del ácido [2*S*,4*S*]-4-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)metoxicarbonilamino]-2-isopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido [2*S*,4*S*]-4-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)metoxicarbonilamino]-6-cloro-2-ciclopropil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carboxílico;

ES 2 284 871 T3

éster isopropílico del ácido [2*S*,4*S*]-2-ciclopropil-4-[(3,5-diclorobencil)metoxicarbonilamino]-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carboxílico;

éster *tert*-butílico del ácido [2*S*,4*S*]-4-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)metoxicarbonilamino]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido [2*R*,4*R*]-4-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)metoxicarbonilamino]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido [2*S*,4*S*]-4-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)metoxicarbonilamino]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido [2*S*,4*S*]-4-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)metoxicarbonilamino]-2-ciclobutil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido [2*R*,4*S*]-4-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)metoxicarbonilamino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido [2*S*,4*S*]-4-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)metoxicarbonilamino]-2-metoximetil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carboxílico;

éster 2-hidroxietílico del ácido [2*R*,4*S*]-4-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)metoxicarbonilamino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carboxílico;

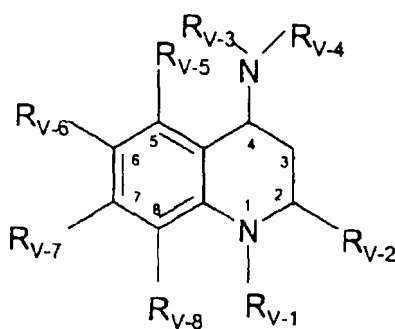
éster etílico del ácido [2*S*,4*S*]-4-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)metoxicarbonilamino]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carboxílico;

éster etílico del ácido [2*R*,4*S*]-4-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)metoxicarbonilamino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carboxílico;

éster propílico del ácido [2*S*,4*S*]-4-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)metoxicarbonilamino]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carboxílico;

éster propílico del ácido [2*R*,4*S*]-4-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)metoxicarbonilamino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carboxílico.

Otra clase de inhibidores de CETP que encuentran utilidad con la presente invención está constituida por 4-amino-sustituido-2-sustituido-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas de fórmula V



Fórmula V

y las sales, enantiómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los citados compuestos;

en la que R_{V-1} es Y_V , W_V-X_V o W_V-Y_V ;

en las que W_V es carbonilo, tiocarbonilo, sulfinilo o sulfonilo;

X_V es $-O-Y_V$, $-S-Y_V$, $-N(H)-Y_V$ o $-N-(Y_V)_2$;

siendo Y_V para cada aparición independientemente Z_V o una cadena de carbonos lineal o ramificada de uno a diez miembros totalmente saturada, parcialmente saturada o totalmente insaturada en la que los carbonos distintos del carbono de unión pueden estar opcionalmente reemplazados por uno o dos heteroátomos seleccionados indepen-

ES 2 284 871 T3

5 dientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el citado carbono está sustituido opcionalmente una, dos o tres veces independientemente con halo, el citado carbono está opcionalmente sustituido una vez con hidroxilo, el citado carbono está opcionalmente sustituido una vez con oxo, el citado azufre está opcionalmente sustituido una o dos veces con oxo, el citado nitrógeno está opcionalmente sustituido una o dos veces con oxo, y la citada cadena de carbono está opcionalmente sustituida una vez con Z_V ;

10 siendo Z_V un anillo de tres a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente con uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico constituido por dos anillos condensados de tres a seis miembros parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados tomados independientemente, opcionalmente con uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

15 estando opcionalmente sustituido el citado sustituyente Z_V una, dos o tres veces independientemente con halo, alqueno (C_2-C_6), alquilo (C_1-C_6), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxilo, alquil (C_1-C_6)oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)amino, estando opcionalmente sustituido el citado sustituyente alquilo (C_1-C_6) una, dos o tres veces independientemente con halo, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxilo, alquil (C_1-C_6)oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)amino, y estando también opcionalmente sustituido el citado sustituyente alquilo (C_1-C_6) con uno a nueve flúor;

20 R_{V-2} es una cadena de carbonos lineal o ramificada de uno a seis miembros totalmente saturada, parcialmente insaturada o totalmente insaturada en la que los carbonos distintos del carbono de unión pueden estar opcionalmente reemplazados por uno o dos heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, estando opcionalmente sustituidos los citados átomos de carbono una, dos o tres veces independientemente con halo, el citado carbono está opcionalmente sustituido una vez con oxo, el citado carbono está opcionalmente sustituido una vez con hidroxilo, el citado azufre está opcionalmente sustituido una o dos veces con oxo, el citado nitrógeno está opcionalmente sustituido una o dos veces con oxo; o el citado R_{V-2} es un anillo de tres a siete miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente con uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, estando opcionalmente unido el citado anillo R_{V-2} a través de alquilo (C_1-C_4);

30 estando opcionalmente sustituido una, dos o tres veces el citado anillo R_{V-2} independientemente con halo, alqueno (C_2-C_6), alquilo (C_1-C_6), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxilo, alquil (C_1-C_6)oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)amino, estando opcionalmente sustituido el citado sustituyente alquilo (C_1-C_6) una, dos o tres veces independientemente con halo, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)tio, oxo o alquil (C_1-C_6)oxicarbonilo;

35 R_{V-3} es hidrógeno o Q_V ;

40 siendo Q_V una cadena de carbonos lineal o ramificada de uno a seis miembros totalmente saturada, parcialmente insaturada o totalmente insaturada en la que los carbonos distintos del carbono de unión pueden estar opcionalmente reemplazados por un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el citado carbono está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces independientemente con halo, el citado carbono está opcionalmente sustituido una vez con hidroxilo, el citado carbono está opcionalmente sustituido una vez con oxo, el citado azufre está opcionalmente sustituido una o dos veces con oxo, el citado nitrógeno está opcionalmente sustituido una o dos veces con oxo, y la citada cadena de carbonos está opcionalmente sustituida una vez con V_V ;

45 siendo V_V un anillo de tres a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente con uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno; o un anillo bicíclico constituido por dos anillos condensados de tres a seis miembros parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados tomados independientemente, opcionalmente con uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

50 estando opcionalmente sustituido una, dos, tres o cuatro veces el citado sustituyente V_V independientemente con halo, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxamilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)carboxamilo, carboxilo, alquil (C_1-C_6)oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)amino, estando opcionalmente sustituido el citado sustituyente alquilo (C_1-C_6) o alqueno (C_2-C_6) una, dos o tres veces independientemente con hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxilo, alquil (C_1-C_6)oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)amino, y estando opcionalmente sustituidos también los citados sustituyentes alquilo (C_1-C_6) o alqueno (C_2-C_6) con uno a nueve flúor;

60 R_{V-4} es ciano, formilo, $W_{V-1}Q_{V-1}$, $W_{V-1}V_{V-1}$, alqueno (C_1-C_4) V_{V-1} o V_{V-2} ,

siendo W_{V-1} carbonilo, tiocarbonilo, SO o SO_2 ,

65 siendo Q_{V-1} una cadena de carbonos lineal o ramificada de uno a seis miembros totalmente saturada, parcialmente insaturada o totalmente insaturada en la que los carbonos pueden estar opcionalmente reemplazados por un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el citado carbono está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces independientemente con halo, el citado carbono está opcionalmente sustituido una vez con hidroxilo, el citado carbono está opcionalmente sustituido una vez con oxo, el citado azufre está opcionalmente sustituido una o dos veces

ES 2 284 871 T3

con oxo, el citado nitrógeno está opcionalmente sustituido una o dos veces con oxo, y la citada cadena de carbonos está opcionalmente sustituida una vez con V_{V-1} ;

5 siendo V_{V-1} un anillo de tres a seis miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente con uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico constituido por dos anillos condensados de tres a seis miembros parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados tomados independientemente, opcionalmente con uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

10 estando opcionalmente sustituido una, dos, tres o cuatro veces el citado sustituyente V_{V-1} independientemente con halo, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), hidroxilo, oxo, amino, nitro, ciano, alquil (C_1-C_6)oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)amino, estando opcionalmente sustituido el citado sustituyente alquilo (C_1-C_6) una vez con oxo, y estando también opcionalmente sustituido el citado sustituyente alquilo (C_1-C_6) con uno a nueve flúor;

15 siendo V_{V-2} un anillo de cinco a siete miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

20 estando opcionalmente sustituido el citado sustituyente V_{V-2} una, dos o tres veces independientemente con halo, alquilo (C_1-C_2), alcoxi (C_1-C_2), hidroxilo u oxo, teniendo opcionalmente el citado alquilo (C_1-C_2) de uno a cinco flúor; y

no incluyendo R_{V-4} oxicarbonilo unido directamente al nitrógeno C^4 ;

25 debiendo contener R_{V-3} a V_V o debiendo contener R_{V-4} a V_{V-1} ;

30 R_{V-5} , R_{V-6} , R_{V-7} y R_{V-8} son independientemente hidrógeno, un enlace, nitro o halo, estando sustituido el citado enlace con T_V o con una cadena de carbonos lineal o ramificada (C_1-C_{12}) parcialmente saturada, totalmente saturada o totalmente insaturada, en la que los carbonos pueden estar opcionalmente reemplazados por uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, estando opcionalmente sustituidos los citados átomos de carbono una, dos o tres veces independientemente con halo, el citado carbono está opcionalmente sustituido una vez con hidroxilo, el citado carbono está opcionalmente sustituido una vez con oxo, el citado azufre está opcionalmente sustituido una o dos veces con oxo; el citado nitrógeno está opcionalmente sustituido una o dos veces con oxo, y la citada cadena de carbonos está opcionalmente sustituida una vez con T_V ;

35 siendo T_V un anillo de tres a doce miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente con uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico constituido por dos anillos condensados de tres a seis miembros parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados tomados independientemente, opcionalmente con uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

40 estando opcionalmente sustituido el citado sustituyente T_V una, dos o tres veces independientemente con halo, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxilo, alquil (C_1-C_6)oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)amino, estando opcionalmente sustituido el citado sustituyente alquilo (C_1-C_6) una, dos o tres veces independientemente con hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxilo, alquil (C_1-C_6)oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)amino, estando también opcionalmente sustituido el citado sustituyente alquilo (C_1-C_6) con uno a nueve flúor;

45 pudiendo tomarse conjuntamente también R_{V-5} y R_{V-6} o R_{V-6} y R_{V-7} y/o R_{V-7} y R_{V-8} , y pudiendo formar al menos un anillo de cuatro a ocho miembros que está parcialmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente con uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

50 estando opcionalmente sustituidos el citado anillo o anillos formado por R_{V-5} y R_{V-6} o R_{V-6} y R_{V-7} y/o R_{V-7} y R_{V-8} una, dos o tres veces independientemente con halo, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)sulfonilo, alqueno (C_2-C_6), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxilo, alquil (C_1-C_6)oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)amino, estando opcionalmente sustituido el citado sustituyente alquilo (C_1-C_6) una, dos o tres veces independientemente con hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)tio, amino, nitro, ciano, oxo, carboxilo, alquil (C_1-C_6)oxicarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_6)amino, estando opcionalmente sustituido también el citado sustituyente alquilo (C_1-C_6) con uno a nueve flúor.

60 Se exponen los compuestos de fórmula V y sus procedimientos de fabricación en la patente de Estados Unidos transferida legalmente nº 6.140.343, la solicitud de patente de Estados Unidos nº de serie 09/671.221, presentada el 27 de septiembre de 2000 y la publicación PCT nº WO 00/17165.

65 En una realización preferida, el inhibidor de CETP se selecciona de uno de los siguientes compuestos de fórmula V:

éster isopropílico del ácido [2S,4S]-4-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)formilamino]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico;

ES 2 284 871 T3

éster propílico del ácido [2*S*,4*S*]-4-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)formilamino]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carboxílico;

5 éster *tert*-butílico del ácido [2*S*,4*S*]-4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometilbencil)amino]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido [2*R*,4*S*]-4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometilbencil)amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carboxílico;

10 éster etílico del ácido [2*R*,4*S*]-4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometilbencil)amino]-2-metil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido [2*S*,4*S*]-4-[1-(3,5-bis-trifluorometilbencil)ureido]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carboxílico;

15 éster etílico del ácido [2*R*,4*S*]-4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometilbencil)amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carboxílico;

20 éster isopropílico del ácido [2*S*,4*S*]-4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometilbencil)amino]-2-metoximetil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carboxílico;

éster propílico del ácido [2*S*,4*S*]-4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometilbencil)amino]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carboxílico;

25 éster etílico del ácido [2*S*,4*S*]-4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometilbencil)amino]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido [2*R*,4*S*]-4-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)formilamino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carboxílico;

30 éster etílico del ácido [2*R*,4*S*]-4-[(3,5-bis-trifluoro-metilbencil)formilamino]-2-metil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carboxílico;

35 éster isopropílico del ácido [2*S*,4*S*]-4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometilbencil)amino]-2-ciclopropil-6-trifluoro-metil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carboxílico;

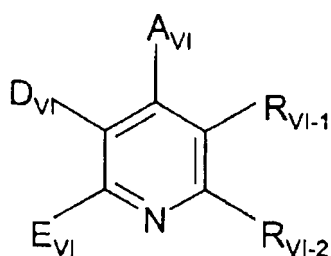
éster etílico del ácido [2*R*,4*S*]-4-[(3,5-bis-trifluoro-metilbencil)formilamino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carboxílico;

40 éster etílico del ácido [2*S*,4*S*]-4-[(3,5-bis-trifluoro-metilbencil)formilamino]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carboxílico;

éster isopropílico del ácido [2*R*,4*S*]-4-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)formilamino]-2-metil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carboxílico; y

45 éster isopropílico del ácido [2*R*,4*S*]-4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometilbencil)amino]-2-metil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carboxílico.

50 Otra clase de inhibidores de CETP que encuentra utilidad con la presente invención está constituida por cicloalcanopiridinas de fórmula VI



Fórmula VI

65 y las sales, enantiómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los citados compuestos;

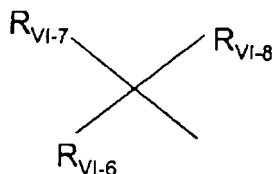
ES 2 284 871 T3

en la que

A_{VI} representa un arilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes idénticos o diferentes en forma de halógeno, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi o alquilo, acilo, hidroxialquilo o alcoxi de cadena lineal o ramificada que contienen hasta 7 átomos de carbono, o en forma de un grupo según la fórmula $-BNR_{VI-3}R_{VI-4}$, en la que

R_{VI-3} y R_{VI-4} son idénticos o diferentes y representan un hidrógeno, fenilo o alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 6 átomos de carbono,

D_{VI} representa un arilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con un fenilo, nitro, halógeno, trifluorometilo o trifluorometoxi, o un radical según las fórmulas $R_{VI-5}L_{VI-7}$,



o $R_{VI-9}-T_{VI}-V_{VI}-X_{VI}$, en las que

R_{VI-5} , R_{VI-6} y R_{VI-9} representan, independientemente entre sí, un cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, o un arilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono o un heterociclo de 5 a 7 miembros mono, bi o tricíclico saturado o insaturado opcionalmente benzocondensado que contiene hasta 4 heteroátomos de la serie de S, N y/o O, estando opcionalmente sustituidos los anillos, en el caso de anillos que contienen nitrógeno, también a través de la función N con hasta cinco sustituyentes idénticos o diferentes en forma de un halógeno, trifluorometilo, nitro, hidroxilo, ciano, carboxilo, trifluorometoxi, un acilo, alquilo, alquiltio, alquilalcoxi, alcoxi o alcocarbonilo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 6 átomos de carbono cada uno, un arilo o arilo sustituido con trifluorometilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono cada uno, o un heterociclo de 5 a 7 miembros aromático opcionalmente benzocodensado que contiene hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O, y/o en forma de un grupo según las fórmulas BOR_{VI-10} , $-SR_{VI-11}$, $-SO_2R_{VI-12}$ o $BNR_{VI-13}R_{VI-14}$,

en las que R_{VI-10} , R_{VI-11} y R_{VI-12} representan, independientemente entre sí, un arilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono que está a su vez sustituido con hasta dos sustituyentes idénticos o diferentes en forma de un fenilo, halógeno o alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 6 átomos de carbono,

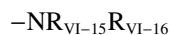
R_{VI-13} y R_{VI-14} son idénticos o diferentes y tienen el significado de R_{VI-3} y R_{VI-4} dado anteriormente, o

R_{VI-5} y/o R_{VI-6} representan un radical según la fórmula



R_{VI-7} representa un hidrógeno o halógeno, y

R_{VI-8} representa un hidrógeno, halógeno, azido, trifluorometilo, hidroxilo, trifluorometoxi, o un alcoxi o alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 6 átomos de carbono cada uno, o un radical según la fórmula



en la que

R_{VI-15} y R_{VI-16} son idénticos o diferentes y tienen el significado de R_{VI-3} y R_{VI-4} dado anteriormente, o

R_{VI-7} y R_{VI-8} forman conjuntamente un radical según la fórmula $=O$ o $=NR_{VI-17}$, en la que

R_{VI-17} representa un hidrógeno o un alquilo, alcoxi o acilo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 6 átomos de carbono cada uno:

L_{VI} representa un alquilenlo o alquilenlo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 8 átomos de carbono cada uno, que está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos hidroxilo,

ES 2 284 871 T3

T_{VI} y X_{VI} son idénticos o diferentes y representan una cadena alquileo lineal o ramificada que contiene hasta 8 átomos de carbono, o

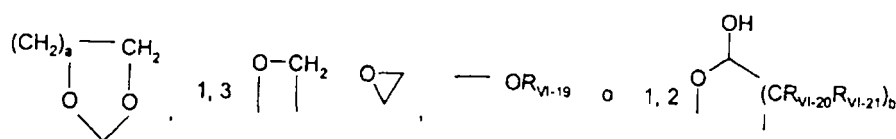
T_{VI} o X_{VI} representan un enlace,

V_{VI} representa un átomo de oxígeno o azufre o un grupo BNR_{VI-18} , en la que

R_{VI-18} representa un hidrógeno o alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 6 átomos de carbono, o un fenilo,

E_{VI} representa un cicloalquilo que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, o un alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 8 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido con un cicloalquilo que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, o un hidroxilo o un fenilo que está opcionalmente sustituido con un halógeno o trifluorometilo,

R_{VI-1} y R_{VI-2} forman conjuntamente una cadena alquileo lineal o ramificada que contiene hasta 7 átomos de carbono, que debe estar sustituida con un grupo carbonilo y/o un radical según las fórmulas



en las que

a y b son idénticos o diferentes, y representan un número igual a 1, 2 ó 3,

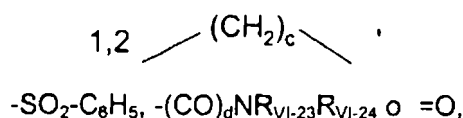
R_{VI-19} representa un átomo de hidrógeno, un cicloalquilo que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, un silialquilo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 8 átomos de carbono, o un alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 8 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido con un hidroxilo, un alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 6 átomos de carbono, o un fenilo que puede estar sustituido a su vez con un halógeno, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi o fenilo o fenilo sustituido con tetrazol, y un alquilo que está opcionalmente sustituido con un grupo según la fórmula BOR_{VI-22} , en la que

R_{VI-22} representa un acilo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 4 átomos de carbono o bencilo, o

R_{VI-19} representa un acilo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 20 átomos de carbono o benzoílo que está opcionalmente sustituido con un halógeno, trifluorometilo, nitro o trifluorometoxi, o un fluoroacilo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 8 átomos de carbono,

R_{VI-20} y R_{VI-21} son idénticos o diferentes y representan un hidrógeno, fenilo o un alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 6 átomos de carbono, o

R_{VI-20} y R_{VI-21} forman conjuntamente un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros, y los anillos carbocíclicos formados están opcionalmente sustituidos, opcionalmente también de forma geminal, con hasta seis sustituyentes idénticos o diferentes en forma de trifluorometilo, hidroxilo, nitrilo, halógeno, carboxilo, nitro, azido, ciano, cicloalquilo o cicloalquiloxi que contienen de 3 a 7 átomos de carbono cada uno, un alcóxicarbonilo, alcoxi o alquiltio de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 6 átomos de carbono cada uno, o un alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 6 átomos de carbono, que a su vez está sustituido con hasta dos sustituyentes idénticos o diferentes en forma de un hidroxilo, benciloxi, trifluorometilo, benzoílo, un alcoxi, oxiacilo o carboxilo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 4 átomos de carbono cada uno y/o un fenilo, que a su vez puede estar sustituido con un halógeno, trifluorometilo o trifluorometoxi, y/o los anillos carbocíclicos formados están opcionalmente sustituidos, también de forma geminal, con hasta cinco sustituyentes idénticos o diferentes en forma de un fenilo, benzoílo, tiofenilo o sulfonilbencilo, que a su vez están opcionalmente sustituidos con un halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi o nitro, y/o opcionalmente en forma de un radical según la fórmula

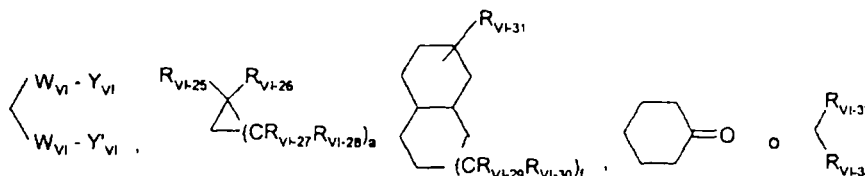


en la que

c es un número igual a 1, 2, 3 ó 4,

d es un número igual a 0 ó 1,

R_{VI-23} y R_{VI-24} son idénticos o diferentes, y representan un hidrógeno, cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, un alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 6 átomos de carbono, bencilo o fenilo que está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes idénticos o diferentes en forma de halógeno, trifluorometilo, ciano, fenilo o nitro, y/o los anillos carbocíclicos formados están opcionalmente sustituidos con un radical unido por espiro según las fórmulas



en las que

W_{VI} representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

Y_{VI} y Y'_{VI} forman conjuntamente una cadena alquilo lineal o ramificada de 2 a 6 miembros,

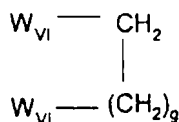
e es un número igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, ó 7,

f es un número igual a 1 ó 2,

R_{VI-25} , R_{VI-26} , R_{VI-27} , R_{VI-28} , R_{VI-29} , R_{VI-30} , y R_{VI-31} son idénticos o diferentes y representan un hidrógeno, trifluorometilo, fenilo, halógeno o alquilo o alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 6 átomos de carbono cada uno, o

R_{VI-25} y R_{VI-26} o R_{VI-27} y R_{VI-28} representan conjuntamente cada uno una cadena alquilo lineal o ramificada que contiene hasta 6 átomos de carbono o

R_{VI-25} y R_{VI-26} o R_{VI-27} y R_{VI-28} forman conjuntamente cada uno un radical según la fórmula



en la que

W_{VI} tiene el significado dado anteriormente,

g es un número igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7,

R_{VI-32} y R_{VI-33} forman conjuntamente un heterociclo de 3 a 7 miembros que contiene un átomo de oxígeno o azufre o un grupo según la fórmula SO , SO_2 o BNR_{VI-34} , en la que

R_{VI-34} representa un átomo de hidrógeno, un fenilo, bencilo o alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 4 átomos de carbono, y las sales y N-óxidos de los mismos, con la excepción de las 3-benzofíl-7,8-dihidro-2,7,7-trimetil-4-fenil-5(6H)-quinolonas.

Se exponen los compuestos de fórmula VI y sus procedimientos de fabricación en la solicitud europea de patente N° EP 818448 A1, la patente de Estados Unidos n° 6.207.671 y la patente de Estados Unidos n° 6.069.148.

En una realización preferida, el inhibidor de CETP se selecciona de uno de los siguientes compuestos de fórmula VI:

2-ciclopentil-4-(4-fluorofenil)-7,7-dimetil-3-(4-trifluorometilbenzoíl)-4,6,7,8-tetrahidro-1H-quinolin-5-ona;

2-ciclopentil-4-(4-fluorofenil)-7,7-dimetil-3-(4-trifluorometilbenzoíl)-7,8-dihidro-6H-quinolin-5-ona;

[2-ciclopentil-4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il]-(4-trifluorometil-fenil)metanona;

ES 2 284 871 T3

[5-(t-butildimetilsilaniloxi)-2-ciclopentil-4-(4-fluorofenil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il]-(4-trifluorometilfenil)metanona;

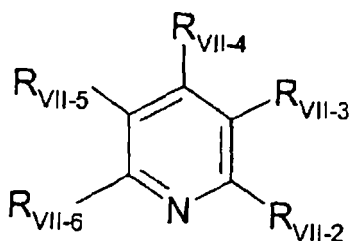
5 [5-(t-butildimetilsilaniloxi)-2-ciclopentil-4-(4-fluorofenil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il]-(4-trifluorometilfenil)metanol;

5-(t-butildimetilsilaniloxi)-2-ciclopentil-4-(4-fluorofenil)-3-[fluoro-(4-trifluorometilfenil)metil]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydroquinolina; y

10 2-ciclopentil-4-(4-fluorofenil)-3-[fluoro-(4-trifluorometilfenil)metil]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-ol.

Otra clase de inhibidores de CETP que encuentra utilidad con la presente invención está constituida por piridinas sustituidas de fórmula VII

15



20

25

Fórmula VII

o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable de las mismas,

30

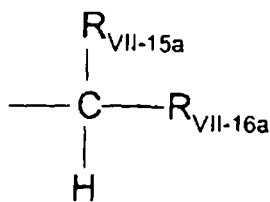
en la que

R_{VII-2} y R_{VII-6} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alquilo fluorado, aralquilo fluorado, alquilo clorofluorado, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, alcoxialquilo y alcóxicarbonilo; con la condición de que al menos uno de R_{VII-2} y R_{VII-6} sea alquilo fluorado, alquilo clorofluorado o alcoxialquilo;

35

R_{VII-3} se selecciona del grupo constituido por hidroxilo, amido, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, hidroximetilo, -CHO, -CO₂ R_{VII-7} , estando seleccionado R_{VII-7} del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y cianoalquilo; y

40



45

estando seleccionado $R_{VII-15a}$ del grupo constituido por hidroxilo, hidrógeno, halógeno, alquiltio, alqueniltio, alquiniltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, alcoxilo, alquenoxi, alquinox, ariloxi, heteroariloxi y heterociciloxi, y

50

$R_{VII-16a}$ se selecciona del grupo constituido por alquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, arilo, heteroarilo y heterociclilo, arilalcoxi y trialquilsililoxi;

55

R_{VII-4} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, aralquilo, heteroarilalquilo, heterocicilalquilo, cicloalquilalqueno, cicloalquenilalqueno, aralqueno, heteroarilalqueno, heterocicilalqueno, alcoxilo, alquenoxi, alquinox, ariloxi, heteroariloxi, heterociciloxi, alcaniloxi, alquenoiloxi, alquinoiloxi, arililoxi, heteroarililoxi, heterocicilililoxi, alcóxicarbonilo, alquinoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, heterocicililoxicarbonilo, tio, alquiltio, alqueniltio, alquiniltio, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alquiltioalquilo, alqueniltioalquilo, alquiniltioalquilo, ariltioalquilo, heteroariltioalquilo, heterociciltioalquilo, alquiltioalqueno, alqueniltioalqueno, alquiltioalqueno, ariltioalqueno, heteroariltioalqueno, heterociciltioalqueno, alquilamino, alquenilamino, alquilamino, arilamino, heteroarilamino, heterocicilamino, arildialquilamino, diarilamino, diheteroarilamino, alquilarilamino, alquilheteroarilamino, arilheteroarilamino, trialquilsililo, trialquensililo, triarilsililo, -CO(O)N(R_{VII-8a} R_{VII-8b}),

65

ES 2 284 871 T3

R_{VII-23} se selecciona del grupo constituido por alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;



10 seleccionándose R_{VII-24} del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, aralquenoilo y aralquinilo;



siendo R_{VII-25} heterociclilidenilo;



estando seleccionados independientemente R_{VII-26} y R_{VII-27} del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;



estando seleccionados independientemente R_{VII-28} y R_{VII-29} del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;



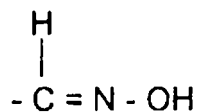
siendo R_{VII-30} y R_{VII-31} independientemente alcoxi, alquenoxi, alquinoxi, ariloxi, heteroariloxi y heterocicliloxi; y



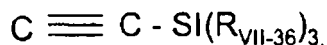
ES 2 284 871 T3

estando seleccionados independientemente R_{VII-32} y R_{VII-33} del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;

5

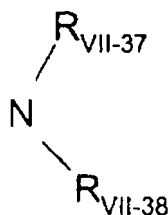


10



estando seleccionado R_{VII-36} del grupo constituido por alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;

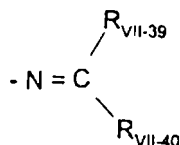
15



20

estando seleccionados independientemente R_{VII-37} y R_{VII-38} del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;

25



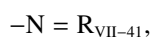
30

estando seleccionado R_{VII-39} del grupo constituido por hidrógeno, alcoxi, alquenoxi, alquinox, ariloxi, heteroariloxi, heterocicliloxi, alquiltio, alqueniltio, alquiniltio, ariltio, heteroariltio y heterocicliltio, y

35

R_{VII-40} está seleccionado del grupo constituido por haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilalcoxi, heterociclilalquenoxi, heterociclilalquinox, alquiltio, alqueniltio, alquiniltio, ariltio, heteroariltio y heterocicliltio;

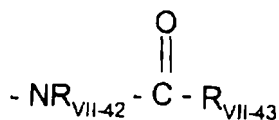
40



45

siendo R_{VII-41} heterociclilidenilo;

50

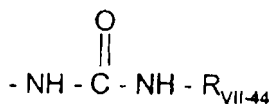


55

estando seleccionado R_{VII-42} del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, y

R_{VII-43} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, haloarilo, haloheteroarilo y haloheterociclilo;

60



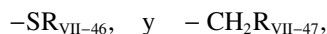
65

ES 2 284 871 T3

estando seleccionado R_{VII-44} del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, alquiniilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;



20 estando seleccionado R_{VII-45} del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquiniilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, haloalquilo, haloalquenoilo, haloalquiniilo, haloarilo, haloheteroarilo, halohetero-ciclilo, heterociclilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenoilalquilo, aralquilo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilo, cicloalquilalquenoilo, cicloalquenoilalquenoilo, aralquenoilo, heteroarilalquenoilo, heterociclilalquenoilo, alquiltioalquilo, alquenoiltioalquilo, alquiniiltioalquilo, ariltioalquilo, heteroariltioalquilo, heterocicliltioalquilo, alquiltioalquenoilo, alquenoiltioalquenoilo, alquiniiltioalquenoilo, ariltioalquenoilo, heteroariltioalquenoilo, heterocicliltioalquenoilo, aminocarbonilalquilo, aminocarbonilalquenoilo, aminocarbonilalquiniilo, aminocarbonilarilo, aminocarbonil-heteroarilo y aminocarbonilheterociclilo,



30 estando seleccionado R_{VII-46} del grupo constituido por alquilo, alquenoilo, alquiniilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, y

R_{VII-47} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquiniilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y



45 estando seleccionado R_{VII-48} del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, alquiniilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, y

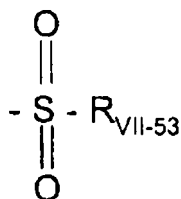
R_{VII-49} está seleccionado del grupo constituido por alcoxi, alquenoixi, alquinoxixi, ariloxixi, heteroariloxixi, heterociclixixi, haloalquilo, haloalquenoilo, haloalquiniilo, haloarilo, haloheteroarilo y haloheterociclilo;



55 estando seleccionado R_{VII-50} del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, alquiniilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alcoxi, alquenoixi, alquinoxixi, ariloxixi, heteroariloxixi y heterociclixixi;



65 estando seleccionado R_{VII-51} del grupo constituido por alquilo, alquenoilo, alquiniilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, haloalquilo, haloalquenoilo, haloalquiniilo, haloarilo, haloheteroarilo y haloheterociclilo; y



5

10 estando seleccionado $\text{R}_{\text{VII-53}}$ del grupo constituido por alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo y heterociclilo;

15 con la condición de que cuando $\text{R}_{\text{VII-5}}$ se seleccione del grupo constituido por heterociclilalquilo y heterociclilalqueno, el radical heterociclilo del correspondiente heterociclilalquilo o heterociclilalqueno sea distinto de δ -lactona; y

con la condición de que cuando $\text{R}_{\text{VII-4}}$ sea arilo, heteroarilo o heterociclilo, y uno de $\text{R}_{\text{VII-2}}$ y $\text{R}_{\text{VII-6}}$ sea trifluorometilo, entonces el otro de $\text{R}_{\text{VII-2}}$ y $\text{R}_{\text{VII-6}}$ sea difluorometilo.

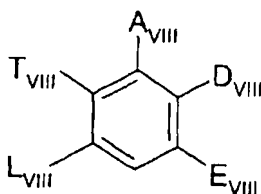
20 Se exponen los compuestos de fórmula VII y sus procedimientos de fabricación en la publicación PCT n° WO 9941237-A1, que se incorpora a la presente memoria por referencia en su totalidad para todo propósito.

En una realización preferida, el inhibidor de CETP de fórmula VII es el 5,5-ditiobis[2-difluorometil-4-(2-metilpropil)-6-(trifluorometil)-3-piridincarboxilato] de dimetilo.

25

Otra clase de inhibidores de CETP que encuentran utilidad con la presente invención está constituida por bifenilos sustituidos de fórmula VIII

30



35

40

Fórmula VIII

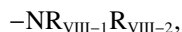
o una sal, enantiómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptable de los mismos,

45

en la que

A_{VIII} representa arilo de 6 a 10 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido hasta 3 veces de manera idéntica o diferente con halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi o alquilo, acilo o alcoxi de cadena lineal o ramificada de hasta 7 átomos de carbono cada uno, o con un grupo de fórmula

50



55

en la que

$\text{R}_{\text{VIII-1}}$ y $\text{R}_{\text{VIII-2}}$ son idénticos o diferentes y representan hidrógeno, fenilo o alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono,

60

D_{VIII} representa alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta 8 átomos de carbono, que está sustituido con hidroxilo,

65

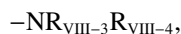
E_{VIII} y L_{VIII} son idénticos o diferentes y representan alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta 8 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido con cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o representan cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o

E_{VIII} tiene el significado dado anteriormente, y

ES 2 284 871 T3

L_{VIII} representa en este caso arilo de 6 a 10 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido hasta 3 veces de manera idéntica o diferente con halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi o alquilo, acilo o alcoxi de cadena lineal o ramificada de hasta 7 átomos de carbono cada uno, o con un grupo de fórmula

5



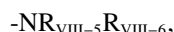
en la que

10

R_{VIII-3} y R_{VIII-4} son idénticos o diferentes y tienen el significado dado anteriormente para R_{VIII-1} y R_{VIII-2} , o

E_{VIII} representa alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta 8 átomos de carbono, o representa arilo de 6 a 10 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido hasta 3 veces de manera idéntica o diferente con halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi o alquilo, acilo o alcoxi de cadena lineal o ramificada de hasta 7 átomos de carbono cada uno, o con un grupo de fórmula

15



20

en la que

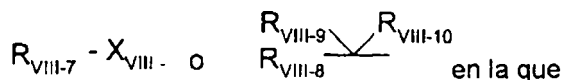
R_{VIII-5} y R_{VIII-6} son idénticos o diferentes y tienen el significado dado anteriormente para R_{VIII-1} y R_{VIII-2} , y

L_{VIII} representa en este caso alcoxi de cadena lineal o ramificada de hasta 8 átomos de carbono o cicloalquiloxi de 3 a 8 átomos de carbono,

25

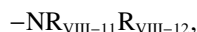
T_{VIII} representa un radical de fórmula

30



R_{VIII-7} y R_{VIII-8} son iguales o diferentes y representan cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, o representan un compuesto heterocíclico aromático de 5 a 7 miembros opcionalmente benzocondensado con hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O, que está opcionalmente sustituido hasta tres veces de manera idéntica o diferente con trifluorometilo, trifluorometoxi, halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo, acilo, alcoxi o alcoxycarbonilo de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono cada uno, o fenilo, fenoxi o tiofenilo, que puede estar sustituido a su vez con halógeno, trifluorometilo o trifluorometoxi, y/o los anillos están sustituidos con un grupo de fórmula

40



45 en la que

$R_{VIII-11}$ y $R_{VIII-12}$ son idénticos o diferentes y tienen el significado dado anteriormente para R_{VIII-1} y R_{VIII-2} ,

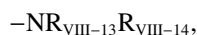
X_{VIII} representa una cadena alquilo o cadena alqueno lineal o ramificada de 2 a 10 átomos de carbono cada una, que está opcionalmente sustituida hasta 2 veces con hidroxilo,

50

R_{VIII-9} representa hidrógeno, y

$R_{VIII-10}$ representa hidrógeno, halógeno, azido, trifluorometilo, hidroxilo, mercapto, trifluorometoxi, alcoxi de cadena lineal o ramificada de hasta 5 átomos de carbono, o un radical de fórmula

55



60

en la que

$R_{VIII-13}$ y $R_{VIII-14}$ son idénticos o diferentes y tienen el significado dado anteriormente para R_{VIII-1} y R_{VIII-2} , o

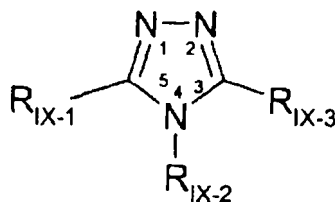
R_{VIII-9} y $R_{VIII-10}$ forman un grupo carbonilo junto con el átomo de carbono.

65

Se exponen los compuestos de fórmula VIII en la publicación PCT N° WO 9804528, que se incorpora a la presente memoria como referencia en su totalidad para todo propósito.

ES 2 284 871 T3

Otra clase de inhibidores de CETP que encuentran utilidad con la presente invención está constituida por 1,2,4-triazoles sustituidos de fórmula IX



Fórmula IX

o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos;

en la que R_{IX-1} se selecciona de alquilo superior, alqueno superior, alquino superior, arilo, aralquilo, ariloxialquilo, alcóxialquilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo y cicloalquilalquilo;

estando seleccionado R_{IX-2} de arilo, heteroarilo, cicloalquilo y cicloalqueno,

estando opcionalmente sustituido R_{IX-2} en una posición sustituible con uno o más radicales seleccionados independientemente de alquilo, haloalquilo, alquiltio, alquilsulfino, alquilsulfonilo, alcoxi, halo, ariloxi, aralquilo, ariloxi, aralquilo, aminosulfonilo, amino, monoalquilamino y dialquilamino; y

estando seleccionado R_{IX-3} de hidruro, -SH y halo;

con la condición de que R_{IX-2} no pueda ser fenilo ni 4-metilfenilo cuando R_{IX-1} sea alquilo superior y cuando R_{IX-3} sea BSH.

Se exponen los compuestos de fórmula IX y sus procedimientos de fabricación en la publicación PCT N° WO 9914204.

En una realización preferida, el inhibidor de CETP se selecciona de los siguientes compuestos de fórmula IX:

2,4-dihidro-4-(3-metoxifenil)-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;

2,4-dihidro-4-(2-fluorofenil)-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;

2,4-dihidro-4-(2-metilfenil)-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;

2,4-dihidro-4-(3-clorofenil)-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;

2,4-dihidro-4-(2-metoxifenil)-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;

2,4-dihidro-4-(3-metilfenil)-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;

4-ciclohexil-2,4-dihidro-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;

2,4-dihidro-4-(3-piridil)-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;

2,4-dihidro-4-(2-etoxifenil)-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;

2,4-dihidro-4-(2,6-dimetilfenil)-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;

2,4-dihidro-4-(4-fenoxifenil)-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;

4-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,4-dihidro-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;

4-(2-clorofenil)-2,4-dihidro-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;

2,4-dihidro-4-(4-metoxifenil)-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;

2,4-dihidro-5-tridecil-4-(3-trifluorometilfenil)-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;

ES 2 284 871 T3

2,4-dihidro-5-tridecil-4-(3-fluorofenil)-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;

4-(3-cloro-4-metilfenil)-2,4-dihidro-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;

5 2,4-dihidro-4-(2-metiltiofenil)-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;

4-(4-benciloxifenil)-2,4-dihidro-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;

2,4-dihidro-4-(2-naftil)-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;

10 2,4-dihidro-5-tridecil-4-(4-trifluorometilfenil)-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;

2,4-dihidro-4-(1-naftil)-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;

15 2,4-dihidro-4-(3-metiltiofenil)-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;

2,4-dihidro-4-(4-metiltiofenil)-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;

2,4-dihidro-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;

20 2,4-dihidro-4-(2,5-dimetoxifenil)-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;

2,4-dihidro-4-(2-metoxi-5-clorofenil)-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;

25 4-(4-aminosulfonilfenil)-2,4-dihidro-5-tridecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;

2,4-dihidro-5-dodecil-4-(3-metoxifenil)-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;

2,4-dihidro-4-(3-metoxifenil)-5-tetradecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;

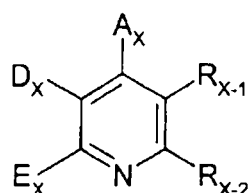
30 2,4-dihidro-4-(3-metoxifenil)-5-undecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona;

y

35 2,4-dihidro-(4-metoxifenil)-5-pentadecil-3H-1,2,4-triazol-3-tiona.

Otra clase de inhibidores de CETP que encuentran utilidad con la presente invención está constituido por heterotetrahidroquinolinas de fórmula X

40



45

50

Fórmula X

55

y sales, enantiómeros o estereoisómeros o N-óxidos farmacéuticamente aceptables de los citados compuestos;

en la que

60

A_x representa cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono o un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado, opcionalmente benzocondensado, que contiene hasta 3 heteroátomos de la serie que comprende S, N y/o O y que, en el caso de un anillo heterocíclico saturado, está unido a una función nitrógeno, opcionalmente formando puente con ella, estando opcionalmente sustituidos los sistemas aromáticos citados anteriormente hasta 5 veces con sustituyentes idénticos o diferentes en forma de halógeno, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi o alquilo, acilo, hidroxialquilo o alcoxi de cadena lineal o ramificada cada uno de hasta 7 átomos de

65

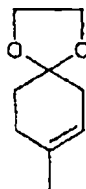
carbono o con un grupo de fórmula $BNR_{x-3}R_{x-4}$,

ES 2 284 871 T3

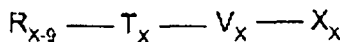
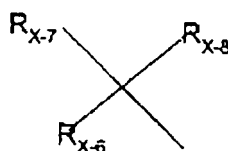
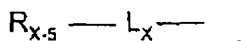
en la que

R_{X-3} y R_{X-4} son idénticos o diferentes y representan hidrógeno, fenilo o alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono, o

A_x representa un radical de fórmula



D_x representa un arilo de 6 a 10 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido con fenilo, nitro, halógeno, trifluorometilo o trifluorometoxi, o representa un radical de fórmulas



en las que

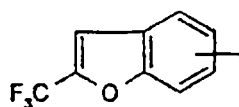
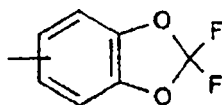
R_{X-5} , R_{X-6} y R_{X-9} representan independientemente entre sí cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o un arilo de 6 a 10 átomos de carbono, o un anillo heterocíclico aromático mono, bi o tricíclico de 5 a 7 miembros saturado o insaturado opcionalmente benzocondensado en el que los heteroátomos se seleccionan de la serie constituida por S, N y/o O, estando opcionalmente sustituidos los anillos, en el caso de anillos que contienen nitrógeno a través de la función N, con hasta 5 sustituyentes idénticos o diferentes en forma de halógeno, trifluorometilo, nitro, hidroxilo, ciano, carbonilo, trifluorometoxi, acilo, alquilo, alquiltio, alquilalcoxi, alcoxi o alcoxycarbonilo de cadena lineal o ramificada, cada uno de hasta 6 átomos de carbono, con arilo o arilo sustituido con trifluorometilo, cada uno de 6 a 10 átomos de carbono, o con un anillo heterocíclico aromático de 5 a 7 miembros opcionalmente benzocondensado con hasta 3 heteroátomos de la serie constituida por S, N y/o O, y/o sustituido con un grupo de fórmula BOR_{X-10} , $-SR_{X-11}$, SO_2R_{X-12} o $BNR_{X-13}R_{X-14}$,

en las que

R_{X-10} , R_{X-11} y R_{X-12} representan independientemente entre sí arilo de 6 a 10 átomos de carbono, que a su vez está sustituido con hasta 2 sustituyentes idénticos o diferentes en forma de fenilo, halógeno o alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono,

R_{X-13} y R_{X-14} son idénticos o diferentes y tienen el significado de R_{X-3} y R_{X-4} indicado anteriormente, o

R_{X-5} y/o R_{X-6} representan un radical de fórmula



R_{X-7} representa hidrógeno o halógeno, y

ES 2 284 871 T3

R_{X-8} representa hidrógeno, halógeno, azido, trifluorometilo, hidroxilo, trifluorometoxi, alcoxi o alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono o un radical de fórmula

5 $BNR_{X-15}R_{X-16}$,

en la que

10 R_{X-15} y R_{X-16} son idénticos o diferentes y tienen el significado de R_{X-3} y R_{X-4} indicado anteriormente, o

R_{X-7} y R_{X-8} forman conjuntamente un radical de fórmula $=O$ o $=NR_{X-17}$,

In en la que

15 R_{X-17} representa hidrógeno o alquilo, alcoxi o acilo de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono,

L_X representa un alquilenos o alquilenos de cadena lineal o ramificada de hasta 8 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido con hasta 2 grupos hidroxilo,

20 T_X y X_X son idénticos o diferentes y representan una cadena alquilenos lineal o ramificada de hasta 8 átomos de carbono o

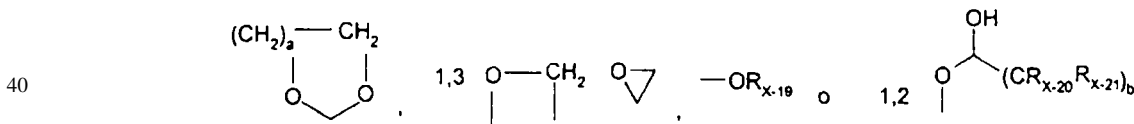
T_X o X_X representan un enlace,

25 V_X representa un átomo de oxígeno o azufre o un grupo BNR_{X-18} , en el que

R_{X-18} representa hidrógeno o alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono o fenilo,

30 E_X representa cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta 8 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono o hidroxilo, o representa un fenilo que está opcionalmente sustituido con halógeno o trifluorometilo,

35 R_{X-1} y R_{X-2} forman conjuntamente una cadena alquilenos lineal o ramificada de hasta 7 átomos de carbono, que debe estar sustituida con grupos carbonilo y/o con un radical de fórmulas



en las que a y b son idénticos o diferentes y representan un número igual a 1, 2 ó 3,

45 R_{X-19} representa hidrógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, sililalquilo de cadena lineal o ramificada de hasta 8 átomos de carbono o alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta 8 átomos de carbono, que están opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono o fenilo, que a su vez puede estar sustituido con halógeno, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi o fenilo, o con fenilo sustituido con tetrazol, y el alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo de fórmula BOR_{X-22} ,

en la que

55 R_{X-22} representa un acilo de cadena lineal o ramificada de hasta 4 átomos de carbono o bencilo, o

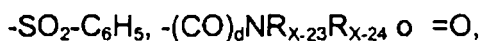
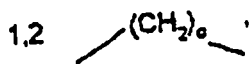
R_{X-19} representa acilo de cadena lineal o ramificada de hasta 20 átomos de carbono o benzofilo, que está opcionalmente sustituido con halógeno, trifluorometilo, nitro o trifluorometoxi, o representa fluoroacilo de cadena lineal o ramificada de hasta 8 átomos de carbono y 9 átomos de flúor,

60 R_{X-20} y R_{X-21} son idénticos o diferentes, y representan hidrógeno, fenilo o alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono, o

65 R_{X-20} y R_{X-21} forman conjuntamente un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros, y los anillos carbocíclicos formados están opcionalmente sustituidos, también opcionalmente de forma geminal, con hasta seis sustituyentes idénticos o diferentes en forma de trifluorometilo, hidroxilo, nitrilo, halógeno, carboxilo, nitro, azido, ciano, cicloalquilo o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono cada uno, con alcóxicarbonilo, alcoxi o alquiltio de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono cada uno o con alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono, que a su vez está sustituido de forma idéntica o diferente con hasta 2 hidroxilo, benciloxi, trifluoro-metilo, benzofilo, alcoxi

ES 2 284 871 T3

de cadena lineal o ramificada, oxiacilo o carbonilo de hasta 4 átomos de carbono cada uno y/o fenilo, que puede estar sustituido a su vez con un halógeno, trifluorometilo o trifluorometoxi, y/o los anillos carbocíclicos formados están opcionalmente sustituidos, también geminalmente, con hasta 5 sustituyentes idénticos o diferentes en forma de fenilo, benzoílo, tiofenilo o sulfonilbencilo, que a su vez están opcionalmente sustituidos con halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi o nitro y/o están opcionalmente sustituidos con un radical de fórmula

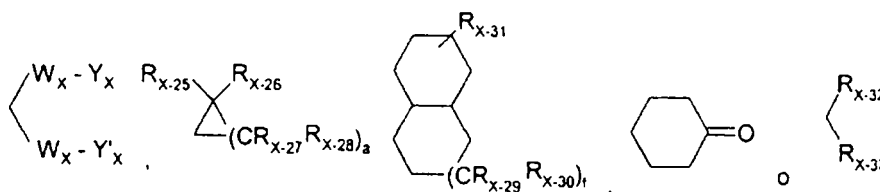


en la que

c representa un número igual a 1, 2, 3 ó 4,

d representa un número igual a 0 ó 1,

R_{X-23} y R_{X-24} son idénticos o diferentes y representan hidrógeno, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono, bencilo o fenilo que está opcionalmente sustituido de forma idéntica o diferente con hasta 2 halógeno, trifluorometilo, ciano, fenilo o nitro, y/o los anillos carbocíclicos formados están opcionalmente sustituidos con un radical unido por espiro de fórmulas



en las que

W_x representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

Y_x e Y'_x forman conjuntamente una cadena alquilenos lineal o ramificada de 2 a 6 miembros,

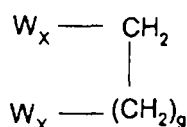
e representa un número igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7,

f representa un número igual a 1 ó 2,

R_{X-25} , R_{X-26} , R_{X-27} , R_{X-28} , R_{X-29} , R_{X-30} y R_{X-31} son idénticos o diferentes y representan hidrógeno, trifluorometilo, fenilo, halógeno o alquilo o alcoxi de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono cada uno, o

R_{X-25} y R_{X-26} o R_{X-27} y R_{X-28} forman conjuntamente respectivamente una cadena lineal o una cadena alquilo ramificada de hasta 6 átomos de carbono, o

R_{X-25} y R_{X-26} o R_{X-27} y R_{X-28} forman cada uno conjuntamente un radical de fórmula



en la que

W_x tiene el significado dado anteriormente,

g representa un número igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7,

ES 2 284 871 T3

R_{X-32} y R_{X-33} forman conjuntamente un heterociclo de 3 a 7 miembros que contiene un átomo de oxígeno o azufre o un grupo de fórmula SO , SO_2 o $-NR_{X-34}$,

en la que

R_{X-34} representa hidrógeno, fenilo, bencilo o alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta 4 átomos de carbono.

Se exponen los compuestos de fórmula X y sus procedimientos de fabricación en la publicación PCT N° WO 9914215.

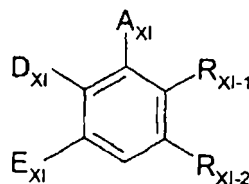
En una realización preferida, el inhibidor de CETP se selecciona de los siguientes compuestos de fórmula X:

2-ciclopentil-5-hidroxi-7,7-dimetil-4-(3-tienil)-3-(4-trifluorometilbenzoil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina;

2-ciclopentil-3-[fluoro-(4-trifluorometilfenil)metil]-5-hidroxi-7,7-dimetil-4-(3-tienil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina; y

2-ciclopentil-5-hidroxi-7,7-dimetil-4-(3-tienil)-3-(trifluorometilbencil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina.

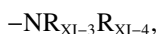
Otra clase de inhibidores de CETP que encuentra utilidad con la presente invención está constituida por tetrahidro-naftalinas sustituidas tetrahidro y compuestos análogos de fórmula XI



Fórmula XI

y estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros y sales de los mismos, en la que

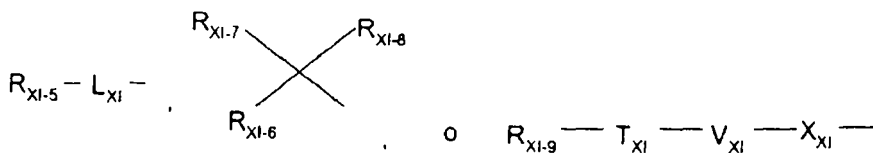
A_{XI} representa cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o representa arilo de 6 a 10 átomos de carbono, o representa heterociclo de 5 a 7 miembros saturado, parcialmente insaturado o insaturado, posiblemente benzocondensado, con hasta 4 heteroátomos de la serie de S, N y/o O, estando sustituidos los sistemas de anillo arilo y heterocíclico citados anteriormente hasta 5 veces de forma idéntica o diferente con ciano, halógeno, nitro, carboxilo, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi o alquilo, acilo, hidroxialquilo, alquiltio, alcocarbonilo, oxialcocarbonilo o alcoxi de cadena lineal o ramificada de hasta 7 átomos de carbono cada uno, o con un grupo de fórmula



en la que

R_{XI-3} y R_{XI-4} son idénticos o diferentes y representan hidrógeno, fenilo o alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono,

D_{XI} representa un radical de fórmulas

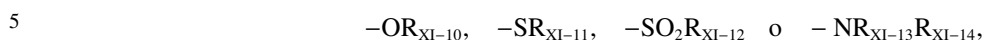


en las que

R_{XI-5} , R_{XI-6} y R_{XI-9} , independientemente entre sí, representan cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o representan arilo de 6 a 10 átomos de carbono, o representan heterociclo de 5 a 7 miembros mono, bi o tricíclico saturado o insaturado, posiblemente benzocondensado, con hasta 4 heteroátomos de la serie de S, N y/o O, estando posiblemente sustituidos los ciclos, en el caso de anillos que contienen nitrógeno también a través de la función N, hasta 5 veces de forma idéntica o diferente con halógeno, trifluorometilo, nitro, hidroxilo, ciano, carboxilo, trifluorometoxi, acilo, alquilo, alquiltio, alquilalcoxi, alcoxi o alcocarbonilo de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono

ES 2 284 871 T3

cada uno, con arilo o arilo sustituido con trifluorometilo de 6 a 10 átomos de carbono cada uno, o con heterociclo aromático de 5 a 7 miembros posiblemente benzocondensado con hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O y/o están sustituidos con un grupo de fórmulas

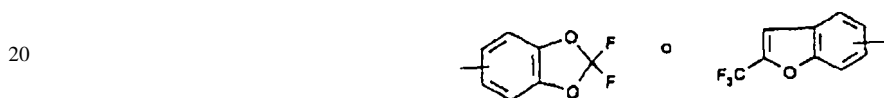


en las que

10 $\text{R}_{\text{XI}-10}$, $\text{R}_{\text{XI}-11}$ y $\text{R}_{\text{XI}-12}$, independientemente entre sí, representan arilo de 6 a 10 átomos de carbono, que está sustituido a su vez hasta dos veces de forma idéntica o diferente con fenilo, halógeno o con alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono,

15 $\text{R}_{\text{XI}-13}$ y $\text{R}_{\text{XI}-14}$ son idénticos o diferentes y tienen el significado dado anteriormente para $\text{R}_{\text{XI}-3}$ y $\text{R}_{\text{XI}-4}$, o

$\text{R}_{\text{XI}-5}$ y/o $\text{R}_{\text{XI}-6}$ representan un radical de fórmula



25 $\text{R}_{\text{XI}-7}$ representa hidrógeno, halógeno o metilo

y

30 $\text{R}_{\text{XI}-8}$ representa hidrógeno, halógeno, azido, trifluorometilo, hidroxilo, trifluorometoxi, alcoxi o alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono cada uno, o un radical de fórmula $-\text{NR}_{\text{XI}-15}\text{R}_{\text{XI}-16}$,

en la que

35 $\text{R}_{\text{XI}-15}$ y $\text{R}_{\text{XI}-16}$ son idénticos o diferentes y tienen el significado dado anteriormente para $\text{R}_{\text{XI}-3}$ y $\text{R}_{\text{XI}-4}$, o

$\text{R}_{\text{XI}-7}$ y $\text{R}_{\text{XI}-8}$ forman conjuntamente un radical de fórmula $=\text{O}$ o $=\text{NR}_{\text{XI}-17}$ en la que

40 $\text{R}_{\text{XI}-17}$ representa hidrógeno o alquilo, alcoxi o acilo de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono cada uno,

L_{XI} representa una cadena alquilenos o alquilenos lineal o ramificada de hasta 8 átomos de carbono cada una, que está posiblemente sustituida hasta 2 veces con hidroxilo,

45 T_{XI} y X_{XI} son idénticos o diferentes y representan una cadena alquilenos lineal o ramificada de hasta 8 átomos de carbono, o

T_{XI} y X_{XI} representan un enlace,

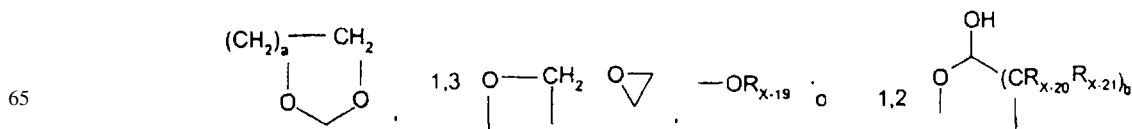
50 V_{XI} representa un átomo de oxígeno o azufre o un grupo $-\text{NR}_{\text{XI}-18}$,

en el que

$\text{R}_{\text{XI}-18}$ representa hidrógeno o alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono, o fenilo,

55 E_{XI} representa cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o representa alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta 8 átomos de carbono, que está posiblemente sustituido con cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono o hidroxilo, o representa fenilo que está posiblemente sustituido con halógeno o trifluorometilo,

60 $\text{R}_{\text{XI}-1}$ y $\text{R}_{\text{XI}-2}$ forman conjuntamente una cadena alquilenos lineal o ramificada de hasta 7 átomos de carbono, que debe estar sustituida con un grupo carbonilo y/o un radical de fórmulas



ES 2 284 871 T3

en las que

a y b son idénticos o diferentes y representan un número 1, 2 ó 3;

5 R_{XI-19} representa hidrógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, sililalquilo de cadena lineal o ramificada de hasta 8 átomos de carbono o alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta 8 átomos de carbono, que está posiblemente sustituido con hidroxilo, alcoxi de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono, o fenilo, que puede estar sustituido a su vez con halógeno, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi o fenilo sustituido con fenilo o tetrazol, y el alquilo está posiblemente sustituido con un grupo de fórmula $-OR_{XI-22}$,

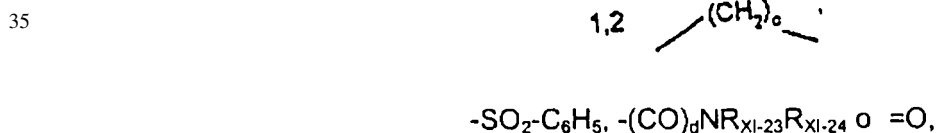
10 en la que

R_{XI-22} representa un acilo de cadena lineal o ramificada de hasta 4 átomos de carbono, o bencilo, o

15 R_{XI-19} representa acilo de cadena lineal o ramificada de hasta 20 átomos de carbono o benzofilo, que está posiblemente sustituido con halógeno, trifluorometilo, nitro o trifluorometoxi, o representa fluoroacilo de cadena lineal o ramificada de hasta 8 átomos de carbono y 9 átomos de flúor,

20 R_{XI-20} y R_{XI-21} son idénticos o diferentes, representando hidrógeno, fenilo o alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono, o

25 R_{XI-20} y R_{XI-21} forman conjuntamente un carbociclo de 3 a 6 miembros, y posiblemente también geminalmente, la cadena alquilenos formada por R_{XI-1} y R_{XI-2} está posiblemente sustituida hasta 6 veces, de forma idéntica o diferente, con trifluorometilo, hidroxilo, nitrilo, halógeno, carboxilo, nitro, azido, ciano, cicloalquilo o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono cada uno, con alcocarbonilo, alcoxi o alcovitio de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono cada uno, o alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono, que está sustituido a su vez hasta 2 veces, de forma idéntica o diferente, con hidroxilo, benciloxi, trifluorometilo, benzofilo, alcoxi, oxiacilo o carboxilo de cadena lineal o ramificada de hasta 4 átomos de carbono cada uno, y/o fenilo que puede estar sustituido a su vez con halógeno, trifluorometilo o trifluorometoxi y/o la cadena alquilenos formada por R_{XI-1} y R_{XI-2} está sustituida, también geminalmente, posiblemente hasta 5 veces de forma idéntica o diferente, con fenilo, benzofilo, tiofenilo o sulfobencilo, que posiblemente están sustituidos a su vez con halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi o nitro, y/o la cadena alquilenos formada por R_{XI-1} y R_{XI-2} está posiblemente sustituida con un radical de fórmula

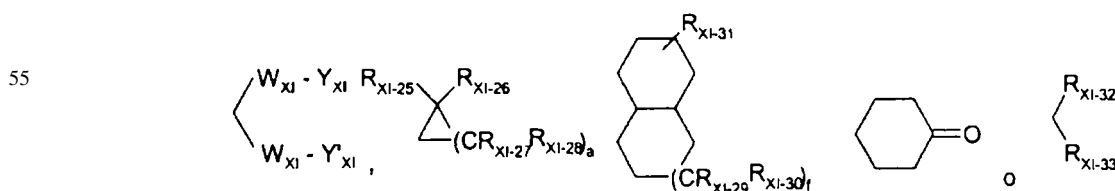


en la que

c representa un número 1, 2, 3 ó 4,

45 d representa un número 0 ó 1,

50 R_{XI-23} y R_{XI-24} son idénticos o diferentes y representan hidrógeno, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono, bencilo o fenilo, que está posiblemente sustituido hasta 2 veces, de forma idéntica o diferente, con halógeno, trifluorometilo, ciano, fenilo o nitro, y/o la cadena alquilenos formada por R_{XI-1} y R_{XI-2} está posiblemente sustituida con un radical unido por espiro de fórmulas



en las que

W_{XI} representa un átomo de oxígeno o azufre,

65 Y_{XI} e Y'_{XI} forman conjuntamente una cadena alquilenos lineal o ramificada de 2 a 6 miembros,

e es el número 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7,

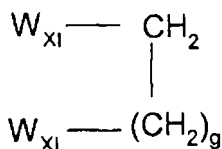
ES 2 284 871 T3

f representa el número 1 ó 2,

R_{XI-25} , R_{XI-26} , R_{XI-27} , R_{XI-28} , R_{XI-29} , R_{XI-30} y R_{XI-31} son idénticos o diferentes y representan hidrógeno, trifluorometilo, fenilo, halógeno o alquilo o alcoxi de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono cada uno,

R_{XI-25} y R_{XI-26} o R_{XI-27} y R_{XI-28} forman conjuntamente una cadena alquilo lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono, o

R_{XI-25} y R_{XI-26} o R_{XI-27} y R_{XI-28} forman conjuntamente un radical de fórmula



en la que

W_{XI} tiene el significado dado anteriormente,

g es el número 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7,

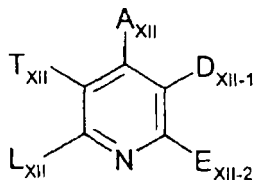
R_{XI-32} y R_{XI-33} forman conjuntamente un heterociclo de 3 a 7 miembros que contiene un átomo de oxígeno o azufre o un grupo de fórmula SO, SO₂ o -NR_{XI-34},

en el que

R_{XI-34} representa hidrógeno, fenilo, bencilo o alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta 4 átomos de carbono.

Se exponen los compuestos de fórmula XI y sus procedimientos de fabricación en la publicación PCT N° WO 9914174.

Otra clase de inhibidores de CETP que encuentra utilidad con la presente invención está constituida por piridinas 2-arilsustituidas de fórmula (XII)



Fórmula XII

o sales, enantiómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los citados compuestos,

en la que

A_{XII} y E_{XII} son idénticos o diferentes y representan arilo de 6 a 10 átomos de carbono que está posiblemente sustituido hasta 5 veces, de forma idéntica o diferente, con halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro o alquilo, acilo, hidroxilaquilo o alcoxi de cadena lineal o ramificada de hasta 7 átomos de carbono cada uno, o con un grupo de fórmula -NR_{XII-1}R_{XII-2},

en la que

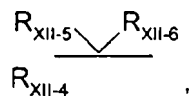
R_{XII-1} y R_{XII-2} son idénticos o diferentes y se pretende que sean hidrógeno, fenilo o alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono,

D_{XII} representa alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta 8 átomos de carbono que está sustituido con hidroxilo,

L_{XII} representa cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono o alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta 8 átomos de carbono que está posiblemente sustituido con cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono o con hidroxilo,

ES 2 284 871 T3

T_{XII} representa un radical de fórmula R_{XII-3}-X_{XII}- o



en la que

R_{XII-3} y R_{XII-4} son idénticos o diferentes y se pretende que sean cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, o un heterociclo aromático de 5 a 7 miembros, posiblemente benzocondensado, con hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O, que está posiblemente sustituido hasta 3 veces, de forma idéntica o diferente, con trifluorometilo, trifluorometoxi, halógeno, hidroxilo, carboxilo, nitro, alquilo, acilo, alcoxi o alcoxicarbonilo de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono cada uno, o con fenilo, fenoxi o feniltio que a su vez puede estar sustituido con halógeno, trifluorometilo o trifluorometoxi y/o estando posiblemente sustituidos los ciclos con un grupo de fórmula -NR_{XII-7}R_{XII-8},

en la que

R_{XII-7} y R_{XII-8} son idénticos o diferentes y tienen el significado de R_{XII-1} y R_{XII-2} dado anteriormente,

X_{XII} es un alquilo o alqueno de cadena lineal o ramificada de 2 a 10 átomos de carbono cada uno, posiblemente sustituido hasta dos veces con hidroxilo o halógeno,

R_{XII-5} representa hidrógeno,

y

R_{XII-6} pretende ser hidrógeno, halógeno, mercapto, azido, trifluorometilo, hidroxilo, trifluorometoxi, alcoxi de cadena lineal o ramificada de hasta 5 átomos de carbono o un radical de fórmula BNR_{XII-9}R_{XII-10},

en la que

R_{XII-9} y R_{XII-10} son idénticos o diferentes y tienen el significado de R_{XII-1} y R_{XII-2} dado anteriormente, o

R_{XII-5} y R_{XII-6}, junto con el átomo de carbono, forman un grupo carbonilo.

Se exponen los compuestos de fórmula XII y sus procedimientos de fabricación en el documento EP 796846-A1, la patente de Estados Unidos N° 6.127.383 y la patente de Estados Unidos N° 5.925.645.

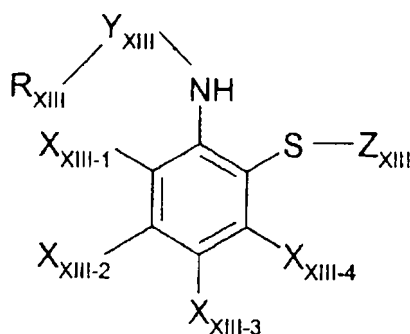
En una realización preferida, el inhibidor de CETP se selecciona de los siguientes compuestos de fórmula XII:

4,6-bis-(p-fluorofenil)-2-isopropil-3-[(p-trifluoro-metilfenil)(fluoro)metil]-5-(1-hidroxietil)piridina;

2,4-bis-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-[4-(trifluoro-metilfenil)fluorometil]-3-hidroximetilpiridina; y

2,4-bis-(4-fluorofenil)-6-isopropil-5-[2-(3-trifluoro-metilfenil)vinil]-3-hidroximetilpiridina.

Otra clase de inhibidores de CETP que encuentra utilidad con la presente invención está constituida por compuestos de fórmula (XIII)



Fórmula XIII

o sales, enantiómeros, estereoisómeros, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los citados compuestos, en la que

ES 2 284 871 T3

R_{XIII} es alquilo C_{1-10} de cadena lineal o ramificada; alqueno C_{2-10} de cadena lineal o ramificada; alquilo inferior C_{1-4} halogenado; cicloalquilo C_{3-10} que puede estar sustituido; cicloalqueno C_{5-8} que puede estar sustituido; cicloalquil (C_{3-10})alquilo C_{1-10} que puede estar sustituido; arilo que puede estar sustituido; aralquilo que puede estar sustituido; o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros con 1 a 3 átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno o átomos de azufre que puede estar sustituido,

X_{XIII-1} , X_{XIII-2} , X_{XIII-3} , X_{XIII-4} pueden ser iguales o diferentes, y ser un átomo de hidrógeno; átomo de halógeno; alquilo inferior C_{1-4} ; alquilo inferior C_{1-4} halogenado; alcoxi inferior C_{1-4} ; grupo ciano; grupo nitro, acilo o arilo, respectivamente;

Y_{XIII} es -CO- o BSO_2 ; y

Z_{XIII} es un átomo de hidrógeno o un grupo protector de mercapto.

Se exponen los compuestos de fórmula XIII y sus procedimientos de fabricación en la publicación PCT N° WO 98/35937.

En una realización preferida, el inhibidor de CETP se selecciona de los siguientes compuestos de fórmula XIII:

N,N' -(ditiodi-2,1-fenilen)bis[2,2-dimetilpropanamida];

N,N' -(ditiodi-2,1-fenilen)bis[1-metilciclohexano-carboxamida];

N,N' -(ditiodi-2,1-fenilen)bis[1-(3-metilbutil)ciclo-pentanocarboxamida];

N,N' -(ditiodi-2,1-fenilen)bis[1-(3-metilbutil)ciclo-hexanocarboxamida];

N,N' -(ditiodi-2,1-fenilen)bis[1-(2-etilbutil)ciclo-hexanocarboxamida];

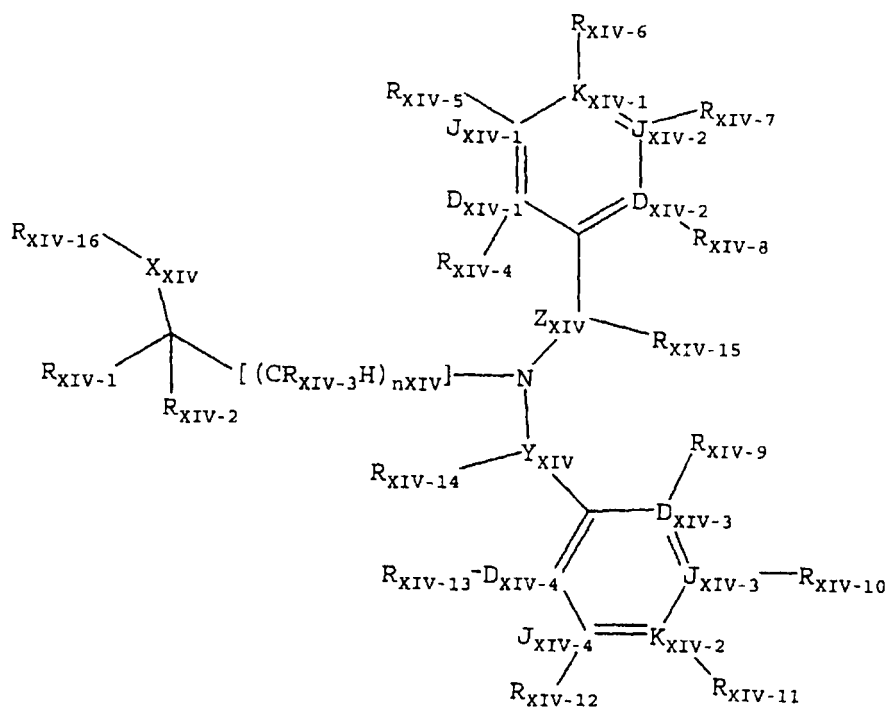
N,N' -(ditiodi-2,1-fenilen)bistriciclo[3.3.1.1^{3,7}]-decano-1-carboxamida;

éster 2-metil-*S*-[2-[[[1-(2-etilbutil)ciclohexil]-carbonil]amino]fenílico] del ácido propanotioico;

éster 2,2-dimetil-*S*-[2-[[[1-(2-etilbutil)ciclohexil]-carbonil]amino]fenílico] del ácido propanotioico; y

éster *S*-[2-[[[1-(2-etilbutil)ciclohexil]carbonil]-amino]fenílico] del ácido etanotioico.

Otra clase de inhibidores de CETP que encuentra utilidad con la presente invención está constituida por heteroalquilaminas terciarias aril y heteroarilpolicíclicas de fórmula XIV



Fórmula XIV

ES 2 284 871 T3

y formas farmacéuticamente aceptables de las mismas, en la que

n_{XIV} es un entero seleccionado de 0 a 5;

5 R_{XIV-1} se selecciona del grupo constituido por haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxialquilo y haloalqueniloxialquilo;

X_{XIV} se selecciona del grupo constituido por O, H, F, S, S(O), NH, N(OH), N(alquilo) y N(alcoxi);

10 R_{XIV-16} se selecciona del grupo constituido por hidruro, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, ariloxialquilo, alcoxialquilo, alqueniloxialquilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, aralcoxialquilo, heteroaralcoxialquilo, alquilsulfinalquilo, alquilsulfonilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquenilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, haloalquilo, haloalquenilo, halocicloalquilo, halocicloalquenilo, haloalcoxialquilo, haloalqueniloxi-alquilo, halocicloalcoxialquilo, halocicloalqueniloxi-alquilo, perhaloarilo, perhaloarilquilo, perhaloariloxi-alquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, monocarbalcoxi-alquilo, monocarbalcoxi, dicarbalcoxialquilo, monocarboxamido, monocianoalquilo, dicianoalquilo, carbalcoxicianoalquilo, acilo, aroilo, heteroarilo, heteroariloxialquilo, dialcoxifosfonoalquilo, trialquilsililo y un espaciador seleccionado del grupo constituido por un enlace covalente sencillo y un resto espaciador lineal de 1 a 4 átomos contiguos unidos al punto de enlace de un sustituyente aromático seleccionado del grupo constituido por R_{XIV-4} , R_{XIV-8} , R_{XIV-9} y R_{XIV-13} formando un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros contiguos, con las condiciones de que el citado resto espaciador sea distinto de un enlace covalente sencillo cuando R_{XIV-2} sea alquilo y que no haya R_{XIV-16} cuando X sea H ó F;

25 D_{XIV-1} , D_{XIV-2} , J_{XIV-1} , J_{XIV-2} y K_{XIV-1} se seleccionan independientemente del grupo constituido por C, N, O, S y un enlace covalente, con las condiciones de que no más de uno de D_{XIV-1} , D_{XIV-2} , J_{XIV-1} , J_{XIV-2} y K_{XIV-1} sea un enlace covalente, no más de uno de D_{XIV-1} , D_{XIV-2} , J_{XIV-1} , J_{XIV-2} y K_{XIV-1} sea O, no más de uno de D_{XIV-1} , D_{XIV-2} , J_{XIV-1} , J_{XIV-2} y K_{XIV-1} sea S, uno de D_{XIV-1} , D_{XIV-2} , J_{XIV-1} , J_{XIV-2} y K_{XIV-1} debe ser un enlace covalente cuando dos de D_{XIV-1} , D_{XIV-2} , J_{XIV-1} , J_{XIV-2} y K_{XIV-1} sean O y S, y no más de cuatro de D_{XIV-1} , D_{XIV-2} , J_{XIV-1} , J_{XIV-2} y K_{XIV-1} sean N;

30 D_{XIV-3} , D_{XIV-4} , J_{XIV-3} , J_{XIV-4} y K_{XIV-2} se seleccionan independientemente del grupo constituido por C, N, O, S y un enlace covalente, con las condiciones de que no más de uno de D_{XIV-3} , D_{XIV-4} , J_{XIV-3} , J_{XIV-4} y K_{XIV-2} sea un enlace covalente, no más de uno de D_{XIV-3} , D_{XIV-4} , J_{XIV-3} , J_{XIV-4} y K_{XIV-2} sea O, no más de uno de D_{XIV-3} , D_{XIV-4} , J_{XIV-3} , J_{XIV-4} y K_{XIV-2} sea S, uno de D_{XIV-3} , D_{XIV-4} , J_{XIV-3} , J_{XIV-4} y K_{XIV-2} debe ser un enlace covalente cuando dos de D_{XIV-3} , D_{XIV-4} , J_{XIV-3} , J_{XIV-4} y K_{XIV-2} sean O y S, y no más de cuatro de D_{XIV-3} , D_{XIV-4} , J_{XIV-3} , J_{XIV-4} y K_{XIV-2} sean N;

35 R_{XIV-2} se selecciona independientemente del grupo constituido por hidruro, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilamino, dialquilamino, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, aralcoxialquilo, ariloxialquilo, alcoxialquilo, heteroariloxialquilo, alqueniloxialquilo, alquiltioalquilo, aralquiltioalquilo, ariltioalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquenilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, haloalquilo, haloalquenilo, halocicloalquilo, halociclo-alquenilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, haloalqueniloxi-alquilo, halocicloalcoxi, halocicloalcoxialquilo, halocicloalqueniloxialquilo, perhaloarilo, perhaloarilquilo, perhaloariloxialquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo, heteroariltioalquilo, heteroaralquiltioalquilo, monocarbalcoxialquilo, dicarbalcoxialquilo, monocianoalquilo, dicianoalquilo, carbalcoxicianoalquilo, alquilsulfino, alquilsulfonilo, alquilsulfinalquilo, alquilsulfonilalquilo, haloalquilsulfino, haloalquil-sulfonilo, arilsulfino, arilsulfinalquilo, arilsulfonilo, arilsulfonilalquilo, aralquilsulfino, aralquilsulfonilo, cicloalquilsulfino, cicloalquil-sulfonilo, cicloalquilsulfinalquilo, cicloalquilsulfonil-alquilo, heteroarilsulfonilalquilo, heteroarilsulfino, heteroarilsulfonilo, heteroarilsulfinalquilo, aralquilsulfinalquilo, alquilsulfonilalquilo, carboxi, carboxialquilo, carbalcoxi, carboxamida, carboxamido-alquilo, carboaralcoxi, dialcoxifosfono, diaralcoxifosfono, dialcoxifosfonoalquilo y diaralcoxifosfonoalquilo;

50 R_{XIV-2} y R_{XIV-3} se toman conjuntamente para formar un resto espaciador lineal seleccionado del grupo constituido por un enlace covalente sencillo y un resto de 1 a 6 átomos contiguos que forma un anillo seleccionado del grupo constituido por un cicloalquilo de 3 a 8 miembros contiguos, un cicloalquenilo de 5 a 8 miembros contiguos y un heterociclilo de 4 a 8 miembros contiguos;

55 R_{XIV-3} se selecciona del grupo constituido por hidruro, hidroxilo, halo, ciano, ariloxi, hidroxialquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, acilo, sulfhidrido, acilamido, alcoxi, alquiltio, ariltio, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, ariloxialquilo, alcoxialquilo, heteroariltio, aralquiltio, aralcoxialquilo, alquilsulfinalquilo, alquilsulfonilalquilo, aroilo, heteroarilo, aralquiltioalquilo, heteroaralquiltioalquilo, heteroariloxialquilo, alqueniloxialquilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquenilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, haloalquilo, haloalquenilo, halocicloalquilo, halociclo-alquenilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, haloalqueniloxi-alquilo, halocicloalcoxi, halocicloalcoxialquilo, halocicloalqueniloxialquilo, perhaloarilo, perhalo-aralquilo, perhaloariloxialquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo, heteroariltioalquilo, monocarbalcoxialquilo, dicarbalcoxialquilo, monocianoalquilo, dicianoalquilo, carbalcoxicianoalquilo, alquilsulfino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfino, haloalquilsulfonilo, arilsulfino, arilsulfinalquilo, arilsulfonilo, arilsulfonilalquilo, aralquilsulfino, aralquilsulfonilo, cicloalquilsulfino, cicloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfinalquilo, cicloalquilsulfonilalquilo, heteroarilsulfonilalquilo, heteroarilsulfino, heteroarilsulfonilo, heteroaril-sulfinalquilo, aralquilsulfinalquilo, aralquilsulfonil-alquilo, carboxilo, carboxialquilo, carbalcoxi, carboxamido, carboxamidoalquilo, carboaralcoxi, dialcoxifosfono, diaralcoxifosfono, dialcoxifosfonoalquilo y diaralcoxifosfonoalquilo;

ES 2 284 871 T3

Y_{XIV} se selecciona del grupo constituido por un enlace covalente sencillo, $(C(R_{XIV-14})_2)_{q_{XIV}}$ en la que q_{XIV} es un entero seleccionado de 1 y 2 y $(CH(R_{XIV-14}))_{g_{XIV}}-W_{XIV}-(CH(R_{XIV-14}))_{p_{XIV}}$, en la que g_{XIV} y p_{XIV} son enteros seleccionados independientemente de 0 y 1;

5 R_{XIV-14} está seleccionado independientemente del grupo constituido por hidruro, hidroxilo, halo, ciano, ariloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, acilo, aroilo, heteroaróilo, heteroariloxialquilo, sulfhidrilo, acilamido, alcoxi, alquiltio, ariltio, alquilo, alqueno, alquino, arilo, aralquilo, ariloxialquilo, aralcoxi-alquilalcoxi, alquil-sulfinalquilo, alquilsulfonilalquilo, aralquiltioalquilo, heteroaralcoxitioalquilo, alcoxi-alquilo, heteroariloxialquilo, alquenoiloxialquilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquiloalqueno, cicloalqueno-
10 lo, cicloalquenoilalquilo, haloalquilo, haloalqueno, halocicloalquilo, halocicloalqueno, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, haloalquenoiloxialquilo, halocicloalcoxi, halocicloalcoxialquilo, halocicloalquenoiloxialquilo, perhaloarilo, perhaloaralquilo, perhaloariloxialquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariltioalquilo, heteroaralquiltioalquilo, monocarboalcoxialquilo, dicarboalcoxialquilo, monocianoalquilo, dicianoalquilo, carboalcoxicianoalquilo, alquilsulfino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfino, haloalquilsulfonilo, arilsulfino, arilsulfinalquilo, arilsulfonilo, arilsulfonilalquilo, aralquilsulfino, aralquilsulfonilo, cicloalquilsulfino, cicloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfinalquilo, cicloalquilsulfonilalquilo, heteroarilsulfonilalquilo, heteroarilsulfino, heteroarilsulfonilo, heteroaril-sulfinalquilo, aralquilsulfinalquilo, aralquilsulfonil-alquilo, carboxilo, carboxialquilo, carboalcoxi, carboxamida, carboxamidoalquilo, carboaralcoxi, dialcoxi-fosfona, diaralcoxi-fosfona, dialcoxi-fosfonaalquilo, diaralcoxi-fosfonaalquilo, un espaciador seleccionado de un resto con una longitud de cadena de 3 a 6 átomos conectado con el punto de unión seleccionado del grupo constituido por R_{XIV-9} y R_{XIV-13} formando un anillo seleccionado del grupo constituido por un anillo cicloalqueno de 5 a 8 miembros contiguos, un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros contiguos y un espaciador seleccionado de un resto con una longitud de cadena de 2 a 5 átomos seleccionado de un resto con una longitud de cadena de 2 a 5 átomos, conectado con el punto de unión seleccionado del grupo constituido por R_{XIV-4} y R_{XIV-8} formando un heterociclilo de 5 a 8 miembros contiguos, con la condición de que cuando Y_{XIV} sea un enlace covalente, no esté unido un sustituyente
25 R_{XIV-14} a Y_{XIV} ;

R_{XIV-14} y R_{XIV-14} , cuando están unidos a átomos diferentes, se toman juntos para formar un grupo seleccionado entre el grupo constituido por un enlace covalente, alquileo, haloalquileo, y un espaciador seleccionado de un resto con una longitud de cadena de 2 a 5 átomos conectados formando un anillo seleccionado entre el grupo de un cicloalquilo saturado que tiene entre 5 a 8 miembros contiguos, un cicloalqueno que tiene entre 5 y 8 miembros contiguos, y un heterociclilo que tiene entre 5 a 8 miembros contiguos;

R_{XIV-14} y R_{XIV-14} , cuando están unidos al mismo átomo se toman juntos para formar un grupo seleccionado entre el grupo constituido por oxo, tiono, alquileo, haloalquileo, y un espaciador seleccionado entre el grupo constituido por un resto que tiene una cadena de longitud de 3 a 7 átomos conectados formando un anillo seleccionado entre el grupo constituido por un cicloalquilo que tiene entre 4 y 8 átomos contiguos, un cicloalqueno que tiene entre 4 y 8 miembros contiguos, y un heterociclilo que tiene entre 4 y 8 átomos contiguos;

W_{XIV} se selecciona del grupo constituido por O, C(O), C(S), C(O)N(R_{XIV-14}), C(S)N(R_{XIV-14}), (R_{XIV-14})NC(O), (R_{XIV-14})NC(S), S, S(O), S(O)₂, S(O)₂N(R_{XIV-14}), (R_{XIV-14})NS(O)₂ y N(R_{XIV-14}), con la condición de que R_{XIV-14} se seleccione distinto de halo y ciano;

Z_{XIV} se selecciona independientemente de un grupo constituido por un enlace covalente sencillo, $(C(R_{XIV-15})_2)_{q_{XIV-2}}$, siendo q_{XIV-2} un entero seleccionado de 1 y 2, $(CH(R_{XIV-15}))_{j_{XIV}}-W-(CH(R_{XIV-15}))_{k_{XIV}}$, siendo j_{XIV} y k_{XIV} enteros seleccionados independientemente de 0 y 1, con la condición de que, cuando Z_{XIV} sea un enlace covalente sencillo, no esté unido un sustituyente R_{XIV-15} a Z_{XIV} ;

R_{XIV-15} se selecciona independientemente, cuando Z_{XIV} es $(C(R_{XIV-15})_2)_{q_{XIV}}$ en la que q_{XIV} es un entero seleccionado de 1 y 2, del grupo constituido por hidruro, hidroxilo, halo, ciano, ariloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, acilo, aroilo, heteroaróilo, heteroariloxi-alquilo, sulfhidrilo, acilamido, alcoxi, alquiltio, ariltio, alquilo, alqueno, alquino, arilo, aralquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquilo, alquilsulfinalquilo, alquilsulfonilalquilo, aralquiltioalquilo, heteroaralquil-tioalquilo, alcoxialquilo, heteroariloxialquilo, alquenoiloxialquilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalqueno, cicloalqueno, cicloalquenoilalquilo, haloalquilo, haloalqueno, halocicloalquilo, halocicloalqueno, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, haloalquenoiloxialquilo, halocicloalcoxi, halocicloalcoxialquilo, halocicloalquenoiloxialquilo, perhaloarilo, perhaloaralquilo, perhaloariloxialquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariltioalquilo, heteroaralquiltioalquilo, monocarboalcoxialquilo, dicarboalcoxialquilo, monocianoalquilo, dicianoalquilo, carboalcoxicianoalquilo, alquilsulfino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfino, haloalquilsulfonilo, arilsulfino, arilsulfinalquilo, arilsulfonilo, arilsulfonilalquilo, aralquilsulfino, aralquilsulfonilo, cicloalquilsulfino, cicloalquil-sulfonilo, cicloalquilsulfinalquilo, cicloalquilsulfonil-alquilo, heteroarilsulfonilalquilo, heteroarilsulfino, heteroarilsulfonilo, heteroarilsulfinalquilo, aralquilsulfinalquilo, aralquilsulfonilalquilo, carboxilo, carboxialquilo, carboalcoxi, carboxamida, carboxamidoalquilo, carboaralcoxi, dialcoxi-fosfona, diaralcoxi-fosfona, dialcoxi-fosfonaalquilo, diaralcoxi-fosfonaalquilo, un espaciador seleccionado de un resto con una longitud de cadena de 3 a 6 átomos de carbono conectado con el punto de unión seleccionado del grupo constituido por R_{XIV-4} y R_{XIV-8} para formar un anillo seleccionado del grupo constituido por un anillo cicloalqueno de 5 a 8 miembros contiguos y un anillo heterociclilo de 5 a 8 miembros contiguos, y un espaciador seleccionado del resto con una longitud de cadena de 2 a 5 átomos conectado con el punto de unión seleccionado del grupo constituido por R_{XIV-9} y R_{XIV-13} para formar un heterociclilo de 5 a 8 miembros contiguos;

ES 2 284 871 T3

R_{XIV-15} y R_{XIV-15} , cuando están unidos a átomos diferentes, se toman juntos para formar un grupo seleccionado entre el grupo constituido por un enlace covalente, alquileo, haloalquileo, y un espaciador seleccionado de un resto con una longitud de cadena de 2 a 5 átomos conectado formando un anillo seleccionado entre el grupo de un cicloalquilo saturado que tiene entre 5 a 8 miembros contiguos, un cicloalqueno que tiene entre 5 y 8 miembros contiguos, y un heterociclilo que tiene entre 5 a 8 miembros contiguos;

R_{XIV-15} y R_{XIV-15} , cuando están unidos al mismo átomo se toman juntos para formar un grupo seleccionado entre el grupo constituido por oxo, tiono, alquileo, haloalquileo, y un espaciador seleccionado entre el grupo constituido por un resto que tiene una cadena de longitud de 3 a 7 átomos conectados para formar un anillo seleccionado entre el grupo constituido por un cicloalquilo que tiene entre 4 y 8 átomos contiguos, un cicloalqueno que tiene entre 4 y 8 miembros contiguos, y un heterociclilo que tiene entre 4 y 8 átomos contiguos;

R_{XIV-15} se selecciona independientemente, cuando Z_{XIV} es $(CH(R_{XIV-15}))_{j_{XIV}}-W-(CH(R_{XIV-15}))_{k_{XIV}}$, en la que j_{XIV} y k_{XIV} son enteros seleccionados independientemente de 0 y 1, del grupo constituido por hidruro, halo, ciano, ariloxi, carboxilo, acilo, aroflo, heteroaroflo, hidroxialquilo, heteroariloxialquilo, acilamido, alcoxi, alquilio, ariltio, alquilo, alqueno, alquino, arilo, aralquilo, ariloxialquilo, alcoxialquilo, heteroariloxialquilo, aralcoxialquilo, heteroaralcoxialquilo, alquilsulfonil-alquilo, alquilsulfonilalquilo, alqueniloxialquilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalqueno, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, haloalquilo, haloalqueno, halocicloalquilo, halocicloalqueno, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, haloalqueniloxialquilo, halocicloalcoxi, halocicloalcoxialquilo, halocicloalqueniloxialquilo, perhaloarilo, perhaloaralquilo, perhaloariloxialquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariltioalquilo, heteroaralquiltioalquilo, monocarboalcoxialquilo, dicarboalcoxialquilo, monocianoalquilo, dicianoalquilo, carboalcoxianoalquilo, alquilsulfino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfino, haloalquilsulfonilo, arilsulfino, arilsulfonilalquilo, arilsulfonilo, arilsulfonilalquilo, aralquilsulfino, aralquilsulfonilo, cicloalquilsulfino, cicloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilalquilo, cicloalquilsulfonilalquilo, heteroarilsulfonilalquilo, heteroarilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, heteroarilsulfonilalquilo, aralquilsulfonilalquilo, aralquilsulfonilalquilo, carboxialquilo, carboalcoxi, carboxamida, carboxamidoalquilo, carboaralcoxi, dialcoxifosfonoalquilo, diaralcoxifosfonoalquilo, un espaciador seleccionado de un resto lineal con una longitud de cadena de 3 a 6 átomos conectado con el punto de unión seleccionado del grupo constituido por R_{XIV-4} y R_{XIV-8} para formar un anillo seleccionado del grupo constituido por un anillo cicloalqueno de 5 a 8 miembros contiguos y un anillo heterociclilo de 5 a 8 miembros contiguos, y un espaciador seleccionado de un resto lineal con una longitud de cadena de 2 a 5 átomos conectado con el punto de unión seleccionado del grupo constituido por R_{XIV-9} y R_{XIV-13} para formar un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros contiguos;

R_{XIV-4} , R_{XIV-5} , R_{XIV-6} , R_{XIV-7} , R_{XIV-8} , R_{XIV-9} , R_{XIV-10} , R_{XIV-11} , R_{XIV-12} y R_{XIV-13} se seleccionan independientemente del grupo constituido por perhaloariloxi, alcanoilalquilo, alcanoilalcoxi, alcanoiloxi, N-aril-N-alquilamino, heterociclicilalcoxi, heterocicliltio, hidroxialcoxi, carboxamidoalcoxi, alcoxycarbonilalcoxi, alcoxycarbonil-alqueniloxio, alcanoilalcoxi, aralqueno, N-alquilcarboxamida, N-haloalquilcarboxamida, N-cicloalquil-carboxamida, N-arilcarboxamidoalcoxi, cicloalquilcarbonilo, cianoalcoxi, heterociclicilcarbonilo, hidruro, carboxi, heteroaralquiltio, heteroaralcoxi, cicloalquilamino, acilalquilo, acilalcoxi, aroflalcoxi, heterocicliciloxi, aralquilarilo, aralquilo, aralqueno, aralquino, heterociclilo, perhaloaralquilo, aralquilsulfonilo, aralquilsulfonilalquilo, aralquilsulfino, aralquilsulfonilalquilo, halocicloalquilo, halocicloalqueno, cicloalquilsulfino, cicloalquilsulfonilalquilo, cicloalquilsulfonilalquilo, cicloalquilsulfonilalquilo, heteroarilamino, N-heteroariloamino-N-alquilamino, heteroarilaminoalquilo, haloalquiltio, alcanoiloxi, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, heteroaralcoxi, cicloalcoxi, cicloalqueniloxio, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalqueniloxialquilo, cicloalquilendioxi, halocicloalcoxi, halocicloalcoxi-alquilo, halocicloalqueniloxio, halocicloalqueniloxialquilo, hidroxilo, amino, tio, nitro, alquilamino inferior, alquiltio, alquiltioalquilo, arilamino, aralquilamino, ariltio, ariltioalquilo, heteroaralcoxialquilo, alquil-sulfino, alquilsulfonilalquilo, arilsulfonilalquilo, arilsulfonilalquilo, heteroarilsulfonilalquilo, heteroarilsulfonilalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonil-alquilo, haloalquilsulfonilalquilo, haloalquilsulfonilalquilo, alquilsulfonamido, alquilaminosulfonilo, amidosulfonilo, monoalquilamidossulfonilo, dialquilamido-sulfonilo, monoarilamidossulfonilo, arilsulfonamido, diarilamidossulfonilo, monoalquilmonoarilamidossulfonilo, arilsulfino, arilsulfonilo, heteroariltio, heteroaril-sulfino, heteroarilsulfonilo, heterociclicilsulfonilo, heterocicliciltio, alcanoflo, alqueno, aroflo, heteroaroflo, aralcanoflo, heteroaralcanoflo, haloalcanoflo, alquilo, alqueno, alquino, alqueniloxio, alqueniloxialquilo, alquilendioxi, haloalquilendioxi, cicloalquilo, cicloalquilalcanoflo, cicloalqueno, cicloalquilalquilo inferior, cicloalquenalquilo inferior, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, hidroxihaloalquilo, hidroxialquilo, hidroxiheteroaralquilo, haloalcoxialquilo, arilo, heteroaralquino, ariloxi, aralcoxi, ariloxialquilo, heterociclilo saturado, heterociclilo parcialmente saturado, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariloxialquilo, arilalqueno, heteroarilalqueno, carboxialquilo, carboalcoxi, alcoxycarboxamido, alquilamido-carbonilamido, arilamidocarbonilamido, carboalcoxialquilo, carboalcoxi-alqueno, carboaralcoxi, carboxamido, carboxamidoalquilo, ciano, carbohaloalcoxi, fosfono, fosfonoalquilo, diaralcoxifosfono y diaralcoxidosfonoalquilo, con la condición de que exista de uno a cinco sustituyentes de anillo no hidruro R_{XIV-4} , R_{XIV-5} , R_{XIV-6} , R_{XIV-7} y R_{XIV-8} presentes, de que exista de uno a cinco sustituyentes de anillo no hidruro R_{XIV-9} , R_{XIV-10} , R_{XIV-11} , R_{XIV-12} y R_{XIV-13} presentes y de que R_{XIV-4} , R_{XIV-5} , R_{XIV-6} , R_{XIV-7} , R_{XIV-8} , R_{XIV-9} , R_{XIV-10} , R_{XIV-11} , R_{XIV-12} y R_{XIV-13} estén seleccionados independientemente para mantener la naturaleza tetravalente del carbono, la naturaleza trivalente del nitrógeno, la naturaleza divalente del azufre y la naturaleza divalente del oxígeno;

R_{XIV-4} y R_{XIV-5} , R_{XIV-5} y R_{XIV-6} , R_{XIV-6} y R_{XIV-7} , R_{XIV-7} y R_{XIV-8} , R_{XIV-8} y R_{XIV-9} , R_{XIV-9} y R_{XIV-10} , R_{XIV-10} y R_{XIV-11} , R_{XIV-11} y R_{XIV-12} y R_{XIV-12} y R_{XIV-13} se seleccionan independientemente para formar pares espaciadores, tomándose un par espaciador conjuntamente para formar un resto lineal de 3 a 6 átomos contiguos que conectan los puntos de unión de los citados miembros del par espaciador para formar un anillo seleccionado del grupo constituido por un anillo cicloalqueno de 5 a 8 miembros contiguos, un anillo heterocíclico parcialmente saturado de 5 a 8 miembros

ES 2 284 871 T3

contiguos, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros contiguos, y un arilo, con las condiciones de que no más de uno de los grupos constituidos por los pares espaciadores R_{XIV-4} y R_{XIV-5} , R_{XIV-5} y R_{XIV-6} , R_{XIV-6} y R_{XIV-7} , R_{XIV-7} y R_{XIV-8} se utilice a la vez, y de que no más de uno del grupo de pares espaciadores R_{XIV-9} y R_{XIV-10} , R_{XIV-10} y R_{XIV-11} , R_{XIV-11} y R_{XIV-12} y R_{XIV-12} y R_{XIV-13} se utilice a la vez;

5 R_{XIV-4} y R_{XIV-9} , R_{XIV-4} y R_{XIV-13} , R_{XIV-8} y R_{XIV-9} y R_{XIV-8} y R_{XIV-13} se seleccionan independientemente para formar un par espaciador, tomándose el citado par espaciador conjuntamente para formar un resto lineal, en el que el citado resto lineal forma un anillo seleccionado del grupo constituido por un anillo heterocíclico parcialmente saturado de 5 a 8 miembros contiguos y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros contiguos, con la condición de que no más de 10 un grupo constituido por los pares espaciadores R_{XIV-4} y R_{XIV-9} , R_{XIV-4} y R_{XIV-13} , R_{XIV-8} y R_{XIV-9} y R_{XIV-8} y R_{XIV-13} se utilice a la vez.

Se exponen los compuestos de fórmula XIV y sus procedimientos de fabricación en la publicación PCT n° WO 00/18721.

15 En una realización preferida, el inhibidor de CETP se selecciona de los siguientes compuestos de fórmula XIV:

3-[[3-(3-trifluorometoxifenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

20 3-[[3-(3-isopropilfenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-ciclopropilfenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

25 3-[[3-(3-(2-furil)fenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2,3-diclorofenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(4-fluorofenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

30 3-[[3-(4-metilfenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(2-fluoro-5-bromofenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

35 3-[[3-(4-cloro-3-etilfenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenoxi]fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

40 3-[[3-[3-(pentafluoroetil)fenoxi]fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3,5-dimetilfenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-etilfenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

45 3-[[3-(3-t-butilfenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(3-metilfenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

50 3-[[3-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[3-(fenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

55 3-[[3-[3-(N,N-dimetilamino)fenoxi]fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

60 3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]3-[[3-(trifluorometil)fenil]metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]3-[[3,5-dimetilfenil]metoxi]fenil]amino-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

65 3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]3-[[3-(trifluorometiltio)fenil]metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]3-[[3,5-difluorofeni]metoxi]fenil]amino-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

ES 2 284 871 T3

- 3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil][3-[ciclohexilmetoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[3-(2-difluorometoxi-4-piridiloxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 5 3-[[[3-(2-trifluorometil-4-piridiloxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 10 3-[[[3-(3-difluorometoxifenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[3-(3-trifluorometiltio)fenoxi]fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 15 3-[[[3-(3-trifluorometoxifenoxi)fenil][[3-(pentafluoro-etilmetil]amino)-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[3-(3-isopropilfenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 20 3-[[[3-(3-ciclopropilfenoxi)fenil][[3-(pentafluoro-etil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[3-(3-(2-furil)fenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 25 3-[[[3-(2,3-diclorofenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[3-(4-fluorofenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[3-(4-metilfenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 30 3-[[[3-(2-fluoro-5-bromofenoxi)fenil][[3-(pentafluoro-etil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[3-(4-cloro-3-etilfenoxi)fenil][[3-(pentafluoro-etil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenoxi]fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 35 3-[[[3-[3-(pentafluoroetil)fenoxi]fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[3-(3,5-dimetilfenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 40 3-[[[3-(3-etilfenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[3-(3-t-butilfenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[3-(3-metilfenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 45 3-[[[3-(5,6,7,8-tetraidro-2-naftoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[3-(fenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 50 3-[[[3-[3-(N,N-dimetilamino)fenoxi]fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[3-(pentafluoroetil)fenil]metil][3-[3-(trifluoro-metoxi)fenil]metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[3-(pentafluoroetil)fenil]metil][3-[3-(trifluoro-metil)fenil]metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 55 3-[[[3-(pentafluoroetil)fenil]metil][3-[3,5-dimetil-fenil]metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[3-(pentafluoroetil)fenil]metil][3-[3-(trifluoro-metiltio)fenil]metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 60 3-[[[3-(pentafluoroetil)fenil]metil][3-[3,5-difluorofenil]metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[3-(pentafluoroetil)fenil]metil][3-[ciclohexil-metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[3-(2-difluorometoxi-4-piridiloxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 65 3-[[[3-(2-trifluorometil-4-piridiloxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[3-(3-difluorometoxifenoxi)fenil][[3-(pentafluoro-etil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

ES 2 284 871 T3

- 3-[[[3-(3-trifluorometiltio)fenoxi]fenil][[3-(penta-fluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 5 3-[[[3-(3-trifluorometoxifenoxi)fenil][[3-(hepta-fluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[3-(3-isopropilfenoxi)fenil][[3-(heptafluoro-propil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[3-(3-ciclopropilfenoxi)fenil][[3-(heptafluoro-propil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 10 3-[[[3-(3-(2-furil)fenoxi)fenil][[3-(heptafluoro-propil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[3-(2,3-diclorofenoxi)fenil][[3-(heptafluoro-propil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 15 3-[[[3-(4-fluorofenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[3-(4-metilfenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[3-(2-fluoro-5-bromofenoxi)fenil][[3-(heptafluoro-propil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 20 3-[[[3-(4-cloro-3-etilfenoxi)fenil][[3-(heptafluoro-propil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenoxi]fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 25 3-[[[3-[3-(pentafluoroetil)fenoxi]fenil][[3-(hepta-fluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[3-(3,5-dimetilfenoxi)fenil][[3-(heptafluoro-propil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 30 3-[[[3-(3-etilfenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[3-(3-t-butilfenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[3-(3-metilfenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 35 3-[[[3-(5,6,7,8-tetraidro-2-naftoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[3-(fenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 40 3-[[[3-[3-(N,N-dimetilamino)fenoxi]fenil][[3-(hepta-fluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil][3-[[3-(tri-fluorometoxi)fenil]metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 45 3-[[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil][3-[[3-(tri-fluorometil)fenil]metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil][3-[[3,5-dimetilfenil]metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometiltio)fenil]metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 50 nol;
- 3-[[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil][3-[[3,5-difluorofenil]metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil][3-[ciclohexil-metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 55 3-[[[3-(2-difluorometoxi-4-piridiloxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[3-(2-trifluorometil-4-piridiloxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 60 3-[[[3-(3-difluorometoxifenoxi)fenil][[3-(heptafluoro-propil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[3-(3-trifluorometiltio)fenoxi]fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 65 3-[[[3-(3-trifluorometoxifenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[3-(3-isopropilfenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

ES 2 284 871 T3

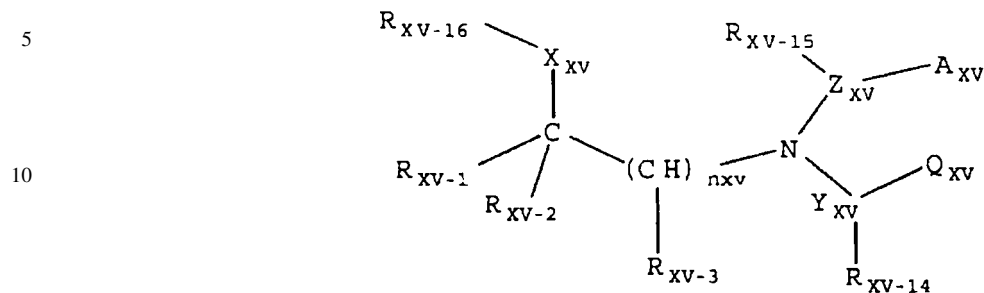
- 3-[[3-(3-ciclopropilfenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[3-(3-(2-furil)fenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 5 3-[[3-(2,3-diclorofenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[3-(4-fluorofenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 10 3-[[3-(4-metilfenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[3-(2-fluoro-5-bromofenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[3-(4-cloro-3-etilfenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 15 3-[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetossi)fenoxi]fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[3-[3-(pentafluoroetil)fenoxi]fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 20 3-[[3-(3,5-dimetilfenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[3-(3-etilfenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[3-(3-t-butilfenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 25 3-[[3-(3-metilfenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[3-(5,6,7,8-tetraidro-2-naftossi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 30 3-[[3-(fenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[3-[3-(N,N-dimetilamino)fenoxi]fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 35 3-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometossi)fenil]metossi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometil)fenil]metossi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 40 3-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil][3-[[3,5-dimetilfenil]metossi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometiltio)fenil]metossi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 45 3-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil][3-[[3,5-difluorofenil]metossi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil][3-[ciclohexilmetossi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 50 3-[[3-(2-difluorometossi-4-piridilossi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[3-(2-trifluorometossi-4-piridilossi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 55 3-[[3-(3-difluorometossi)fenoxi]fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[3-(3-trifluorometiltio)fenoxi]fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 60 3-[[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenoxi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[3-(3-trifluorometossi)fenoxi]fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 65 3-[[3-(3-isopropilfenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[3-(3-ciclopropilfenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

ES 2 284 871 T3

- 3-[[3-(3-(2-furil)fenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[3-(2,3-diclorofenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 5 3-[[3-(4-fluorofenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluoro-metil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[3-(4-metilfenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluoro-metil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 10 3-[[3-(2-fluoro-5-bromofenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[3-(4-cloro-3-etilfenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 15 3-[[3-[3-(pentafluoroetil)fenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[3-(3,5-dimetilfenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 20 3-[[3-(3-etilfenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluoro-metil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[3-(3-t-butilfenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluoro-metil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 25 3-[[3-(3-metilfenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluoro-metil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[3-(5,6,7,8-tetraidro-2-naftoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[3-(fenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 30 3-[[3-[3-(N,N-dimetilamino)fenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 35 3-[[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometil)fenil]metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil][3-[[3,5-dimetilfenil]metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 40 3-[[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometiltio)fenil]metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil][3-[[3,5-difluorofenil]metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 45 3-[[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil][3-[ciclohexilmetoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[3-(2-difluorometoxi-4-piridiloxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 50 3-[[3-(2-trifluorometil-4-piridiloxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 3-[[3-(3-difluorometoxifenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 55 3-[[[3-(3-trifluorometiltio)fenoxi]fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- y
- 3-[[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenoxi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol.
- 60

ES 2 284 871 T3

Otra clase de inhibidores de CETP que encuentra utilidad con la presente invención está constituida por heteroalquilaminas terciarias N-alifáticas N-aromáticas de fórmula XV



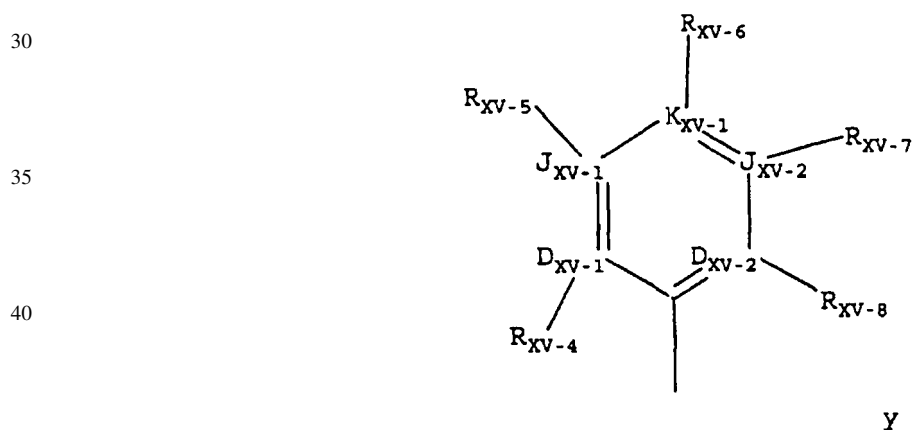
Fórmula XV

20 y las formas farmacéuticamente aceptables de las mismas, en la que

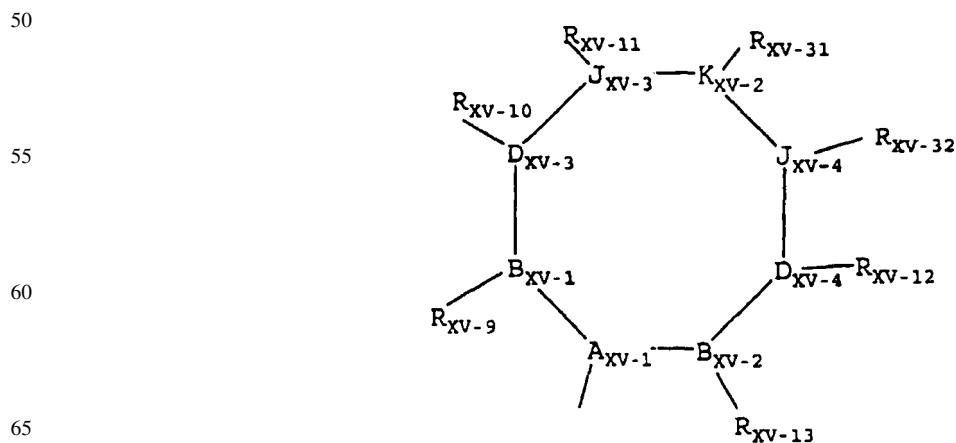
n_{XV} es un entero seleccionado de 1 a 2;

25 A_{XV} y Q_{XV} se seleccionan independientemente del grupo constituido por

AQ-1



AQ-2



$-\text{CH}_2(\text{CR}_{XV-37}\text{R}_{XV-38})_{vXV}(\text{CR}_{XV-33}\text{R}_{XV-34})_{uXV}\text{-T}_{XV}(\text{CR}_{XV-35}\text{R}_{XV-35})_{wXV}\text{-H}$,

ES 2 284 871 T3

con las condiciones de que uno de A_{XV} y Q_{XV} debe ser AQ-1 y de que uno de A_{XV} y Q_{XV} debe seleccionarse del grupo constituido por AQ-2 y $-\text{CH}_2(\text{CR}_{XV-37}\text{R}_{XV-38})_{vXV}-(\text{CR}_{XV-33}\text{R}_{XV-34})_{uXV}-\text{T}_{XV}-(\text{CR}_{XV-35}\text{R}_{XV-36})_{wXV}-\text{H}$;

5 T_{XV} se selecciona del grupo constituido por un enlace covalente sencillo, O, S, S(O), S(O)₂, C(R_{XV-33})=C(R_{XV-35}), y

$\text{C}\equiv\text{C}$;

10 v_{XV} es un entero seleccionado de 0 a 1, con la condición de que v_{XV} sea 1 cuando cualquier otro de R_{XV-33} , R_{XV-34} , R_{XV-35} y R_{XV-36} sea arilo o heteroarilo,

u_{XV} y w_{XV} son enteros seleccionados independientemente de 0 a 6;

15 A_{XV-1} es C(R_{XV-30});

D_{XV-1} , D_{XV-2} , J_{XV-1} , J_{XV-2} y K_{XV-1} se seleccionan independientemente del grupo constituido por C, N, O, S y un enlace covalente, con las condiciones de que no más de uno de D_{XV-1} , D_{XV-2} , J_{XV-1} , J_{XV-2} y K_{XV-1} sea un enlace covalente, no más de uno de D_{XV-1} , D_{XV-2} , J_{XV-1} , J_{XV-2} y K_{XV-1} sea O, no más de uno de D_{XV-1} , D_{XV-2} , J_{XV-1} , J_{XV-2} y K_{XV-1} sea S, uno de D_{XV-1} , D_{XV-2} , J_{XV-1} , J_{XV-2} y K_{XV-1} debe ser un enlace covalente cuando dos de D_{XV-1} , D_{XV-2} , J_{XV-1} , J_{XV-2} y K_{XV-1} sean O y S, y no más de cuatro de D_{XV-1} , D_{XV-2} , J_{XV-1} , J_{XV-2} y K_{XV-1} sean N;

25 B_{XV-1} , B_{XV-2} , D_{XV-3} , D_{XV-4} , J_{XV-3} , J_{XV-4} y K_{XV-2} se seleccionan independientemente del grupo constituido por C, C(R_{XV-30}), N, O, S y un enlace covalente, con las condiciones de que no más de cinco de B_{XV-1} , B_{XV-2} , D_{XV-3} , D_{XV-4} , J_{XV-3} , J_{XV-4} y K_{XV-2} sean un enlace covalente, no más de dos de B_{XV-1} , B_{XV-2} , D_{XV-3} , D_{XV-4} , J_{XV-3} , J_{XV-4} y K_{XV-2} sean O, no más de dos de B_{XV-1} , B_{XV-2} , D_{XV-3} , D_{XV-4} , J_{XV-3} , J_{XV-4} y K_{XV-2} sean S, no más de dos de B_{XV-1} , B_{XV-2} , D_{XV-3} , D_{XV-4} , J_{XV-3} , J_{XV-4} y K_{XV-2} sean simultáneamente O y S, y no más de dos de B_{XV-1} , B_{XV-2} , D_{XV-3} , D_{XV-4} , J_{XV-3} , J_{XV-4} y K_{XV-2} sean simultáneamente N;

30 B_{XV-1} y D_{XV-3} , D_{XV-3} y J_{XV-3} , J_{XV-3} y K_{XV-2} , K_{XV-2} y J_{XV-4} , J_{XV-4} y D_{XV-4} y D_{XV-4} y B_{XV-2} se seleccionan independientemente para formar un par espaciador entre anillos, seleccionándose el citado par espaciador del grupo constituido por C(R_{XV-33})=C(R_{XV-35}) y N=N, con las condiciones de que AQ-2 debe ser un anillo de al menos cinco miembros contiguos, que no más de dos del grupo de los citados pares espaciadores sean simultáneamente C(R_{XV-33})=C(R_{XV-35}) y que no más de uno del grupo de los citados pares espaciadores pueda ser N=N a menos que los demás pares espaciadores sean distintos de C(R_{XV-33})=C(R_{XV-35}), O, N y S;

35 R_{XV-1} se selecciona del grupo constituido por haloalquilo y haloalcoximetilo;

40 R_{XV-2} se selecciona del grupo constituido por hidruro, arilo, alquilo, alqueno, haloalquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, perhaloalquilo, perhaloalquilo, perhaloarilquilo, perhaloariloxialquilo y heteroarilo;

R_{XV-3} se selecciona del grupo constituido por hidruro, arilo, alquilo, alqueno, haloalquilo y haloalcoxialquilo;

45 Y_{XV} se selecciona del grupo constituido por un enlace covalente sencillo, (CH₂)_q, siendo q un entero seleccionado de 1 a 2 y (CH₂)_j-O-(CH₂)_k, siendo j y k enteros seleccionados independientemente de 0 a 1;

Z_{XV} se selecciona del grupo constituido por un enlace covalente sencillo, (CH₂)_q, siendo q un entero seleccionado de 1 a 2, y (CH₂)_j-O-(CH₂)_k, siendo j y k enteros seleccionados independientemente de 0 a 1;

50 R_{XV-4} , R_{XV-8} , R_{XV-9} y R_{XV-13} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidruro, halo, haloalquilo y alquilo;

55 R_{XV-30} se selecciona del grupo constituido por hidruro, alcoxi, alcoxialquilo, halo, haloalquilo, alquilamino, alquiltio, alquiltioalquilo, alquilo, alqueno, haloalcoxi y haloalcoxialquilo, con la condición de que R_{XV-30} se seleccione para mantener la naturaleza tetravalente del carbono, la naturaleza trivalente del nitrógeno, la naturaleza divalente del azufre y la naturaleza divalente del oxígeno;

60 R_{XV-30} , cuando está unido a A_{XV-1} , se toma conjuntamente para formar un espaciador lineal entre anillos que conecta el carbono de A_{XV-1} en el punto de unión de R_{XV-30} con el punto de unión de un grupo seleccionado del grupo constituido por R_{XV-10} , R_{XV-11} , R_{XV-12} , R_{XV-31} y R_{XV-32} , estando seleccionado el citado espaciador lineal entre el grupo constituido por un enlace covalente sencillo y un resto espaciador de 1 a 6 átomos contiguos para formar un anillo seleccionado del grupo constituido por un cicloalquilo de 3 a 10 miembros contiguos, un cicloalqueno de 5 a 10 miembros contiguos y un heterociclilo de 5 a 10 miembros contiguos;

65 R_{XV-30} , cuando está unido a A_{XV-1} , se toma conjuntamente para formar un espaciador ramificado entre anillos que conecta el carbono de A_{XV-1} en el punto de unión de R_{XV-30} con los puntos de unión de cada miembro de cualquier par de sustituyentes seleccionados del grupo constituido por los pares de sustituyentes R_{XV-10} y R_{XV-11} , R_{XV-10} y R_{XV-31} , R_{XV-10} y R_{XV-32} , R_{XV-11} y R_{XV-12} , R_{XV-11} y R_{XV-31} , R_{XV-11} y R_{XV-32} , R_{XV-11} y R_{XV-12} , R_{XV-31} y R_{XV-32} , R_{XV-31} y R_{XV-12} y R_{XV-32} y R_{XV-12} , y estando seleccionado el citado espaciador ramificado entre anillos para formar dos anillos

seleccionados del grupo constituido por cicloalquilo de 3 a 10 miembros contiguos, cicloalquenilo de 5 a 10 miembros contiguos y heterociclilo de 5 a 10 miembros contiguos;

5 R_{XV-4} , R_{XV-5} , R_{XV-6} , R_{XV-7} , R_{XV-8} , R_{XV-9} , R_{XV-10} , R_{XV-11} , R_{XV-12} , R_{XV-13} , R_{XV-31} , R_{XV-32} , R_{XV-33} , R_{XV-34} , R_{XV-35} y R_{XV-36} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidruro, carboxilo, heteroaralquiltio, heteroaralcoxi, cicloalquilamino, acilalquilo, acilalcoxi, aroñalcoxi, heterociclioxi, aralquilarilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, heterociclilo, perhaloaralquilo, aralquil-sulfonilo, aralquilsulfonilalquilo, aralquilsulfonilo, aralquilsulfonilalquilo, halocicloalquilo, halociclo-alquenilo, cicloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonil-alquilo, cicloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilalquilo, heteroarilamino, N-heteroarilamino-N-alquilamino, heteroarilaminoalquilo, haloalquiltio, alcanoñoxi, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, heteroaralcoxi, cicloalcoxi, cicloalqueniloxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalqueniloxialquilo, cicloalquilendioxi, halocicloalcoxi, halocicloalcoxi-alquilo, halocicloalqueniloxi, halocicloalqueniloxialquilo, hidroxilo, amino, tio, nitro, alquilamino inferior, alquiltio, alquiltioalquilo, arilamino, aralquilamino, ariltio, ariltioalquilo, heteroaralcoxialquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, arilsulfonil-alquilo, arilsulfonilalquilo, heteroarilsulfonilalquilo, heteroarilsulfonilalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, haloalquilsulfonilalquilo, haloalquilsulfonilalquilo, alquilsulfonamido, alquilaminosulfonilo, amidosulfonilo, monoalquilamido-sulfonilo, dialquilamidossulfonilo, monoarilamidossulfonilo, arilsulfonamido, diarilamidossulfonilo, monoalquilmonoaril-amidossulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroariltio, heteroarilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, heterocicilsulfonilo, heterociciltio, alcanofilo, alquenofilo, aroñilo, heteroarofilo, aralcanofilo, heteroaralcanofilo, haloalcanofilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alqueniloxi, alqueniloxialquilo, alquilendioxi, haloalquilendioxi, cicloalquilo, cicloalquilalcanofilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo inferior, cicloalquenilalquilo inferior, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, hidroxihaloalquilo, hidroxialalquilo, hidroxialquilo, hidroxiheteroaralquilo, haloalcoxialquilo, arilo, heteroaralquinilo, ariloxi, aralcoxi, ariloxialquilo, heterociclilo saturado, heterociclilo parcialmente saturado, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariloxialquilo, arilalquenilo, heteroarilalquenilo, carboxialquilo, carboalcoxi, alcoxicarboxamido, alquilamido-carbonilamido, alquilamido-carbonilamido, carboalcoxialquilo, carboalcoxialquenilo, carboaralcoxi, carboxamido, carboxamidoalquilo, ciano, carbohaloalcoxi, fosfono, fosfonoalquilo, diaralcoxifosfono y diaralcoxifosfono-alquilo, con las condiciones de que R_{XV-4} , R_{XV-5} , R_{XV-6} , R_{XV-7} , R_{XV-8} , R_{XV-9} , R_{XV-10} , R_{XV-11} , R_{XV-12} , R_{XV-13} , R_{XV-31} , R_{XV-32} , R_{XV-33} , R_{XV-34} , R_{XV-35} y R_{XV-36} se seleccionen cada uno independientemente para mantener la naturaleza tetravalente del carbono, la naturaleza trivalente del nitrógeno, la naturaleza divalente del azufre y la naturaleza divalente del oxígeno, que no más de tres de los sustituyentes R_{XV-33} y R_{XV-34} se seleccionen simultáneamente de un grupo distinto del constituido por hidruro y halo, y que no más de tres de los sustituyentes R_{XV-35} y R_{XV-36} se seleccionen simultáneamente de un grupo distinto del constituido por hidruro y halo;

35 R_{XV-9} , R_{XV-10} , R_{XV-11} , R_{XV-12} , R_{XV-13} , R_{XV-31} y R_{XV-32} se seleccionan independientemente oxo, con las condiciones de que B_{XV-1} , B_{XV-2} , D_{XV-3} , D_{XV-4} , J_{XV-3} , J_{XV-4} y K_{XV-2} se seleccionen independientemente del grupo constituido por C y S, no más de dos de R_{XV-9} , R_{XV-10} , R_{XV-11} , R_{XV-12} , R_{XV-13} , R_{XV-31} y R_{XV-32} sean simultáneamente oxo, y de que R_{XV-9} , R_{XV-10} , R_{XV-11} , R_{XV-12} , R_{XV-13} , R_{XV-31} y R_{XV-32} se seleccionen cada uno independientemente para mantener la naturaleza tetravalente del carbono, la naturaleza trivalente del nitrógeno, la naturaleza divalente del azufre y la naturaleza divalente del oxígeno;

40 R_{XV-4} y R_{XV-5} , R_{XV-5} y R_{XV-6} , R_{XV-6} y R_{XV-7} , R_{XV-7} y R_{XV-8} , R_{XV-9} y R_{XV-10} , R_{XV-10} y R_{XV-11} , R_{XV-11} y R_{XV-31} , R_{XV-31} y R_{XV-32} , R_{XV-32} y R_{XV-12} , y R_{XV-12} y R_{XV-13} se seleccionan independientemente para formar pares espaciadores, tomándose conjuntamente un par espaciador para formar un resto lineal de 3 a 6 átomos contiguos que conectan los puntos de unión de los citados miembros del par espaciador para formar un anillo seleccionado del grupo constituido por un anillo cicloalquenilo de 5 a 8 miembros contiguos, un anillo heterociclilo parcialmente saturado de 5 a 8 miembros contiguos, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros contiguos y un arilo, con las condiciones de que no más de uno del grupo constituido por los pares espaciadores R_{XV-4} y R_{XV-5} , R_{XV-5} y R_{XV-6} , R_{XV-6} y R_{XV-7} , R_{XV-7} y R_{XV-8} se utilice a la vez, que no más de uno del grupo constituido por los pares espaciadores R_{XV-9} y R_{XV-10} , R_{XV-10} y R_{XV-11} , R_{XV-11} y R_{XV-31} , R_{XV-31} y R_{XV-32} , R_{XV-32} y R_{XV-12} , y R_{XV-12} y R_{XV-13} se utilice a la vez;

50 R_{XV-9} y R_{XV-11} , R_{XV-9} y R_{XV-12} , R_{XV-9} y R_{XV-13} , R_{XV-9} y R_{XV-31} , R_{XV-9} y R_{XV-32} , R_{XV-10} y R_{XV-12} , R_{XV-10} y R_{XV-13} , R_{XV-10} y R_{XV-31} , R_{XV-10} y R_{XV-32} , R_{XV-11} y R_{XV-12} , R_{XV-11} y R_{XV-13} , R_{XV-11} y R_{XV-32} , R_{XV-12} y R_{XV-31} , R_{XV-13} y R_{XV-31} y R_{XV-13} y R_{XV-32} se seleccionan independientemente para formar un par espaciador, tomándose el citado par espaciador conjuntamente para formar un resto espaciador lineal seleccionado del grupo constituido por un enlace covalente sencillo y un resto de 1 a 3 átomos contiguos para formar un anillo seleccionado del grupo constituido por un cicloalquilo de 3 a 8 miembros contiguos, un cicloalquenilo de 5 a 8 miembros contiguos, un heterociclilo saturado de 5 a 8 miembros contiguos y un heterociclilo parcialmente saturado de 5 a 8 miembros contiguos, con las condiciones de que no más de uno del citado grupo de pares espaciadores se utilice a la vez;

60 R_{XV-37} y R_{XV-38} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidruro, alcoxi, alcoxialquilo, hidroxilo, amino, tio, halo, haloalquilo, alquilamino, alquiltio, alquiltioalquilo, ciano, alquilo, alquenilo, haloalcoxi y haloalcoxialquilo.

65 Se exponen los compuestos de fórmula XV y sus procedimientos de fabricación en la publicación PCT n° WO 00/18723, que se incorpora a la presente memoria como referencia en su totalidad para todo propósito.

En una realización preferida, el inhibidor de CETP se selecciona de los siguientes compuestos de fórmula XV:

3-[[3-(4-cloro-3-etilfenoxi)fenil](ciclohexilmetil)-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,

ES 2 284 871 T3

- 3-[[3-(4-cloro-3-etilfenossi)fenil](ciclopentilmetil)-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[3-(4-cloro-3-etilfenossi)fenil](ciclopropilmetil)-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
5 3-[[3-(4-cloro-3-etilfenossi)fenil][(3-trifluorometil-ciclohexilmetil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[3-(4-cloro-3-etilfenossi)fenil][(3-pentafluoro-etil)ciclohexilmetil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[3-(4-cloro-3-etilfenossi)fenil][(3-trifluoro-metossi)ciclohexilmetil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
10 3-[[3-(4-cloro-3-etilfenossi)fenil][3-(1,1,2,2-tetra-fluoroetossi)ciclohexilmetil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[3-(3-trifluorometossifenossi)fenil](ciclohexil-metil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
15 3-[[3-(3-trifluorometossifenossi)fenil](ciclopentil-metil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[3-(3-trifluorometossifenossi)fenil](ciclopropil-metil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[3-(3-trifluorometossifenossi)fenil][(3-trifluoro-metil)ciclohexilmetil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
20 3-[[3-(3-trifluorometossifenossi)fenil][(3-pentafluoro-etil)ciclohexilmetil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[3-(3-trifluorometossifenossi)fenil][(3-trifluoro-metossi)ciclohexilmetil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
25 3-[[3-(3-trifluorometossifenossi)fenil][3-(1,1,2,2-tetrafluoroetossi)ciclohexilmetil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[3-(3-isopropilfenossi)fenil](ciclohexilmetil)-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
30 3-[[3-(3-isopropilfenossi)fenil](ciclopentilmetil)-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[3-(3-isopropilfenossi)fenil](ciclopropilmetil)-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[3-(3-isopropilfenossi)fenil][(3-trifluorometil)-ciclohexilmetil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
35 3-[[3-(3-isopropilfenossi)fenil][(3-pentafluoroetil)-ciclohexilmetil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[3-(3-isopropilfenossi)fenil][(3-trifluorometossi)-ciclohexilmetil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
40 3-[[3-(3-isopropilfenossi)fenil][3-(1,1,2,2-tetra-fluoroetossi)ciclohexilmetil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[3-(2,3-diclorofenossi)fenil](ciclohexilmetil)-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[3-(2,3-diclorofenossi)fenil](ciclopentilmetil)-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
45 3-[[3-(2,3-diclorofenossi)fenil](ciclopropilmetil)-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[3-(2,3-diclorofenossi)fenil][(3-trifluorometil)-ciclohexilmetil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
50 3-[[3-(2,3-diclorofenossi)fenil][(3-pentafluoroetil)-ciclohexilmetil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[3-(2,3-diclorofenossi)fenil][(3-trifluorometossi)-ciclohexilmetil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[3-(2,3-diclorofenossi)fenil][3-(1,1,2,2-tetra-fluoroetossi)ciclohexilmetil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
55 3-[[3-(4-fluorofenossi)fenil](ciclohexilmetil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[3-(4-fluorofenossi)fenil](ciclopentilmetil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
60 3-[[3-(4-fluorofenossi)fenil](ciclopropilmetil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[3-(4-fluorofenossi)fenil][(3-trifluorometil)ciclohexilmetil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[3-(4-fluorofenossi)fenil][(3-pentafluoroetil)-ciclohexilmetil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
65 3-[[3-(4-fluorofenossi)fenil][(3-trifluorometossi)-ciclohexilmetil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[3-(4-fluorofenossi)fenil][3-(1,1,2,2-tetra-fluoroetossi)ciclohexilmetil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,

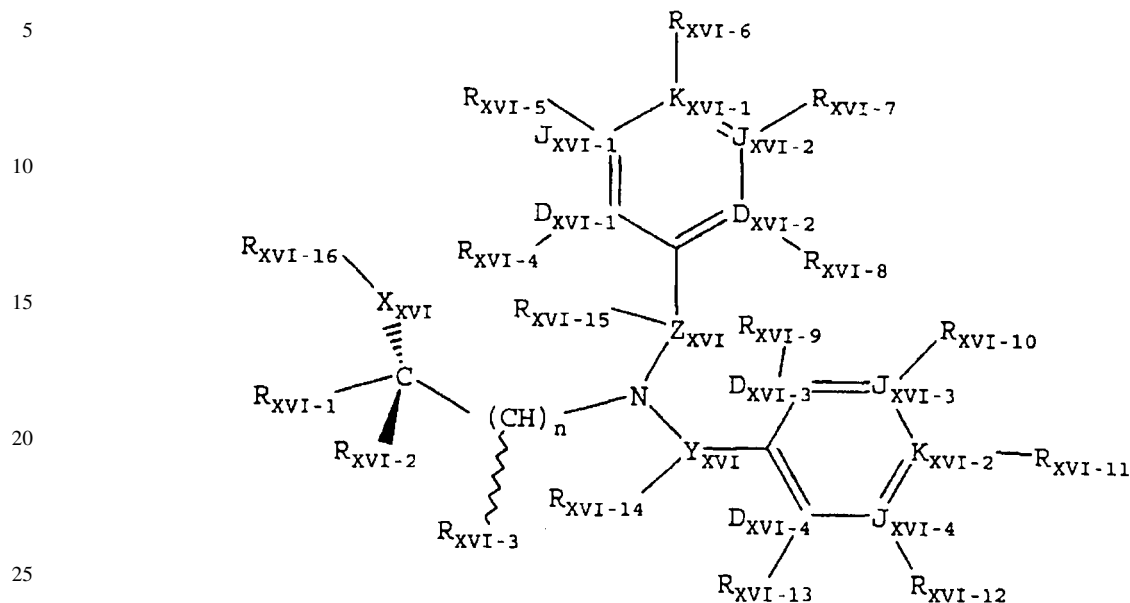
ES 2 284 871 T3

- 3-[[3-(3-trifluorometoxibenciloxi)fenil](ciclohexil-metil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[3-(3-trifluorometoxibenciloxi)fenil](ciclopentil-metil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
5 3-[[3-(3-trifluorometoxibenciloxi)fenil](ciclopropil-metil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[3-(3-trifluorometoxibenciloxi)fenil][(3-trifluoro-metil)ciclohexilmetil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[3-(3-trifluorometoxibenciloxi)fenil][(3-penta-fluoroetil)ciclohexilmetil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
10 3-[[3-(3-trifluorometoxibenciloxi)fenil][(3-tri-fluorometoxi)ciclohexilmetil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[3-(3 - trifluorometoxibenciloxi) fenil][3-(1,1,2,2 - tetrafluoroetoxi) ciclohexilmetil] amino] - 1,1,1 - trifluoro - 2 -
propanol,
15 3-[[3-(3-trifluorometilbenciloxi)fenil](ciclohexil-metil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[3-(3-trifluorometilbenciloxi)fenil](ciclopentil-metil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
20 3-[[3-(3-trifluorometilbenciloxi)fenil](ciclopropil-metil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[3-(3-trifluorometilbenciloxi)fenil][(3-trifluoro-metil)ciclohexilmetil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[3-(3-trifluorometilbenciloxi)fenil][(3-penta-fluoroetil)ciclohexilmetil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
25 3-[[3-(3-trifluorometilbenciloxi)fenil][(3-trifluoro-metoxi)ciclohexilmetil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[3-(3-trifluorometilbenciloxi)fenil][3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)ciclohexilmetil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propa-
nol,
30 3-[[[(3-trifluorometil)fenil]metil](ciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[[(3-pentafluoroetil)fenil]metil](ciclohexil)-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
35 3-[[[(3-trifluorometoxi)fenil]metil](ciclohexil)-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[[(3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil](ciclo-hexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[[(3-trifluorometil)fenil]metil](4-metilciclo-hexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
40 3-[[[(3-pentafluoroetil)fenil]metil](4-metilciclo-hexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[[(3-trifluorometoxi)fenil]metil](4-metilciclo-hexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
45 3-[[[(3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil](4-metilciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[[(3-trifluorometil)fenil]metil](3-trifluorometilciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[[(3-pentafluoroetil)fenil]metil](3-trifluoro-metilciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
50 3-[[[(3-trifluorometoxi)fenil]metil](3-trifluorometil-ciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[[(3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil](3-trifluorometilciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
55 3-[[[(3-trifluorometil)fenil]metil][3-(4-cloro-3-etilfenoxi)ciclohexil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[[(3-pentafluoroetil)fenil]metil][3-(4-cloro-3-etilfenoxi)ciclohexil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[[(3-trifluorometoxi)fenil]metil][3-(4-cloro-3-metilfenoxi)ciclohexil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
60 3-[[[(3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil][3-(4-cloro-3-etilfenoxi)ciclohexil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[[(3-trifluorometil)fenil]metil](3-fenoxiciclo-hexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
65 3-[[[(3-pentafluoroetil)fenil]metil](3-fenoxiciclo-hexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[[(3-trifluorometoxi)fenil]metil](3-fenoxiciclo-hexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,

ES 2 284 871 T3

- 3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil](3-fenoxiciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[[3-(3-trifluorometil)fenil]metil](3-isopropoxi-ciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
5 3-[[[3-(3-pentafluoroetil)fenil]metil](3-isopropoxi-ciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[[3-(3-trifluorometoxi)fenil]metil](3-isopropoxi-ciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
10 3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil](3-isopropoxiciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[[3-(3-trifluorometil)fenil]metil](3-ciclopentiloxi-ciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[[3-(3-pentafluoroetil)fenil]metil](3-ciclopentil-oxiciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
15 3-[[[3-(3-trifluorometoxi)fenil]metil](3-ciclopentil-oxiciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil](3-ciclopentiloxiciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[[3-(2-trifluorometil)pirid-6-il]metil](3-isopropoxi-ciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
20 3-[[[3-(2-trifluorometil)pirid-6-il]metil](3-ciclo-pentiloxiciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[[3-(2-trifluorometil)pirid-6-il]metil](3-fenoxi-ciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[[3-(2-trifluorometil)pirid-6-il]metil](3-trifluoro-metilciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
25 3-[[[3-(2-trifluorometil)pirid-6-il]metil][3-(4-cloro-3-etilfenoxi)ciclohexil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[[3-(2-trifluorometil)pirid-6-il]metil][3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)ciclohexil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
30 3-[[[3-(2-trifluorometil)pirid-6-il]metil](3-penta-fluoroetilciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[[3-(2-trifluorometil)pirid-6-il]metil](3-trifluoro-metoxiciclohexil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
35 3-[[[3-(3-trifluorometil)fenil]metil][3-(4-cloro-3-etilfenoxi)propil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[[3-(3-pentafluoroetil)fenil]metil][3-(4-cloro-3-etilfenoxi)propil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[[3-(3-trifluorometoxi)fenil]metil][3-(4-cloro-3-etilfenoxi)propil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
40 3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil][3-(4-cloro-3-etilfenoxi)propil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[[3-(3-trifluorometil)fenil]metil][3-(4-cloro-3-etilfenoxi)-2,2-difluoropropil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
45 3-[[[3-(3-pentafluoroetil)fenil]metil][3-(4-cloro-3-etilfenoxi)-2,2-difluoropropil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[[3-(3-trifluorometoxi)fenil]metil][3-(4-cloro-3-etilfenoxi)-2,2-difluoropropil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
50 3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil][3-(4-cloro-3-etilfenoxi)-2,2-difluoropropil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[[3-(3-trifluorometil)fenil]metil][3-(isopropoxi)-propil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[[3-(3-pentafluoroetil)fenil]metil][3-(isopropoxi)-propil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
55 3-[[[3-(3-trifluorometoxi)fenil]metil][3-(isopropoxi)-propil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol,
3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil][3-(isopropoxi)propil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol, y
60 3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil][3-(fenoxi)propil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol.

Otra clase de inhibidores de CETP que encuentran utilidad con la presente invención está constituida por aminoalcanoles (n+1) quirales (R) halogenados 1-sustituídos de fórmula XVI



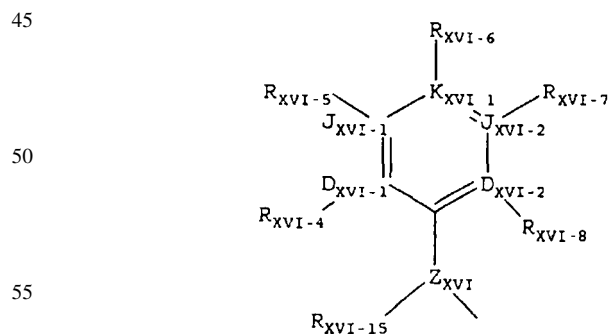
Fórmula XVI

35 y las formas farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que

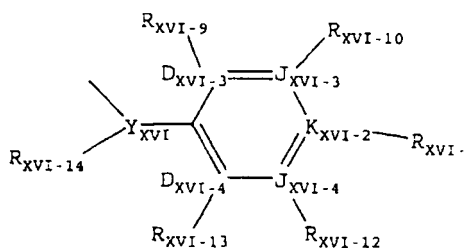
n_{XVI} es un entero seleccionado de 1 a 4;

X_{XVI} es oxígeno;

40 R_{XVI-1} está seleccionado del grupo constituido por haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoximetilo y haloalqueniloximetilo, con la condición de que R_{XVI-1} tenga un rango del sistema estereoquímico de Cahn-Ingold-Prelog superior tanto a R_{XVI-2} como a $(CHR_{XVI-3})_n-N(A_{XVI})Q_{XVI}$, siendo A_{XVI} la fórmula XVI-(II) y Q la fórmula XVI-(III);



XVI-II



XVI-III

60 R_{XVI-16} se selecciona del grupo constituido por hidruro, alquilo, acilo, aroilo, heteroaróilo, trialquilsililo y un espaciador seleccionado del grupo constituido por un enlace covalente sencillo y un resto espaciador lineal con una longitud de cadena de 1 a 4 átomos unido al punto de unión de cualquier sustituyente aromático seleccionado del grupo constituido por R_{XVI-4} , R_{XVI-8} , R_{XVI-9} y R_{XVI-13} para formar un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros contiguos;

ES 2 284 871 T3

D_{XVI-1} , D_{XVI-2} , J_{XVI-1} , J_{XVI-2} y K_{XVI-1} se seleccionan independientemente del grupo constituido por C, N, O, S y un enlace covalente, con las condiciones de que no más de uno de D_{XVI-1} , D_{XVI-2} , J_{XVI-1} , J_{XVI-2} y K_{XVI-1} sea un enlace covalente, no más de uno de D_{XVI-1} , D_{XVI-2} , J_{XVI-1} , J_{XVI-2} y K_{XVI-1} sea O, no más de uno de D_{XVI-1} , D_{XVI-2} , J_{XVI-1} , J_{XVI-2} y K_{XVI-1} sea S, uno de D_{XVI-1} , D_{XVI-2} , J_{XVI-1} , J_{XVI-2} y K_{XVI-1} debe ser un enlace covalente cuando dos de D_{XVI-1} , D_{XVI-2} , J_{XVI-1} , J_{XVI-2} y K_{XVI-1} sean O y S, y no más de cuatro de D_{XVI-1} , D_{XVI-2} , J_{XVI-1} , J_{XVI-2} y K_{XVI-1} sean N;

D_{XVI-3} , D_{XVI-4} , J_{XVI-3} , J_{XVI-4} y K_{XVI-2} se seleccionan independientemente del grupo constituido por C, N, O, S y un enlace covalente, con las condiciones de que no más de uno sea un enlace covalente, no más de uno de D_{XVI-3} , D_{XVI-4} , J_{XVI-3} , J_{XVI-4} y K_{XVI-2} sea O, no más de uno de D_{XVI-3} , D_{XVI-4} , J_{XVI-3} , J_{XVI-4} y K_{XVI-2} sea S, no más de dos de D_{XVI-3} , D_{XVI-4} , J_{XVI-3} , J_{XVI-4} y K_{XVI-2} sean O y S, uno de D_{XVI-3} , D_{XVI-4} , J_{XVI-3} , J_{XVI-4} y K_{XVI-2} debe ser un enlace covalente cuando dos de D_{XVI-3} , D_{XVI-4} , J_{XVI-3} , J_{XVI-4} y K_{XVI-2} sean O y S, y no más de cuatro de D_{XVI-3} , D_{XVI-4} , J_{XVI-3} , J_{XVI-4} y K_{XVI-2} sean N;

R_{XVI-2} se selecciona del grupo constituido por hidruro, arilo, aralquilo, alquilo, alquenilo, alqueniloxialquilo, haloalquilo, haloalquenilo, halocicloalquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, haloalqueniloxialquilo, halocicloalcoxi, halocicloalcoxialquilo, perhaloarilo, perhaloaralquilo, perhaloariloxialquilo, heteroarilo, dicianoalquilo y carboalcoxianoalquilo, con la condición de que R_{XVI-2} tenga un rango del sistema de Cahn-Ingold-Prelog inferior tanto a R_{XVI-1} como a $(CHR_{XVI-3})_n-N(A_{XVI})Q_{XVI}$;

R_{XVI-3} se selecciona del grupo constituido por hidruro, hidroxilo, ciano, arilo, aralquilo, acilo, alcoxi, alquilo, alquenilo, alcoxialquilo, heteroarilo, alqueniloxialquilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, haloalqueniloxialquilo, monocianoalquilo, dicianoalquilo, carboxamida y carboxamidoalquilo, con las condiciones de que $(CHR_{XVI-3})_n-N(A_{XVI})Q_{XVI}$ tenga un rango del sistema estereoquímico Cahn-Ingold-Prelog inferior a R_{XVI-1} y un rango del sistema estereoquímico Cahn-Ingold-Prelog superior a R_{XVI-2} ;

Y_{XVI} se selecciona de un grupo constituido por un enlace covalente sencillo, $(C(R_{XVI-14})_2)_q$, siendo q un entero seleccionado de 1 y 2 y $(CH(R_{XVI-14}))_g-W_{XVI}-(CH(R_{XVI-14}))_p$, siendo p y g enteros seleccionados independientemente de 0 y 1;

R_{XVI-14} se selecciona del grupo constituido por hidruro, hidroxilo, ciano, hidroxialquilo, acilo, alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, haloalquenil-oxialquilo, monocarboalcoxialquilo, monocianoalquilo, dicianoalquilo, carboalcoxianoalquilo, carboalcoxi, carboxamida y carboxamidoalquilo;

Z_{XVI} se selecciona de un grupo constituido por un enlace covalente sencillo, $(C(R_{XVI-15})_2)_q$, siendo q un entero seleccionado de 1 y 2, y $(CH(R_{XVI-15}))_j-W_{XVI}-(CH(R_{XVI-15}))_k$, siendo j y k enteros seleccionados independientemente de 0 y 1;

W_{XVI} se selecciona del grupo constituido por O, C(O), C(S), C(O)N(R_{XVI-14}), C(S)N(R_{XVI-14}), (R_{XVI-14})NC(O), (R_{XVI-14})NC(S), S, S(O), S(O)₂, S(O)₂N(R_{XVI-14}), (R_{XVI-14})NS(O)₂ y N(R_{XVI-14}), con la condición de que R_{XVI-14} sea distinto de ciano;

R_{XVI-15} se selecciona del grupo constituido por hidruro, ciano, hidroxialquilo, acilo, alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, haloalqueniloxialquilo, monocarboalcoxialquilo, monocianoalquilo, dicianoalquilo, carboalcoxianoalquilo, carboalcoxi, carboxamida y carboxamidoalquilo;

R_{XVI-4} , R_{XVI-5} , R_{XVI-6} , R_{XVI-7} , R_{XVI-8} , R_{XVI-9} , R_{XVI-10} , R_{XVI-11} , R_{XVI-12} y R_{XVI-13} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidruro, carboxilo, heteroaralquiltio, heteroaralcoxi, cicloalquilamino, acilalquilo, acilalcoxi, aroflalcoxi, heterocicliloxi, aralquilarilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, heterociclilo, perhaloaralquilo, aralquilsulfonilo, aralquilsulfonilalquilo, aralquil-sulfinilo, aralquilsulfinilalquilo, halocicloalquilo, halocicloalquenilo, cicloalquilsulfinilo, cicloalquil-sulfinilalquilo, cicloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonil-alquilo, heteroarilamino, N-heteroarilamino-N-alquilamino, heteroaralquilo, heteroarilaminoalquilo, haloalquiltio, alcanoiloxi, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, heteroaralcoxi, cicloalcoxi, cicloalqueniloxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalqueniloxi-alquilo, cicloalquilendioxi, halocicloalcoxi, halociclo-alcoxialquilo, halocicloalqueniloxi, halocicloalqueniloxi-alquilo, hidroxilo, amino, tio, nitro, alquilamino inferior, alquiltio, alquiltioalquilo, arilamino, aralquilamino, ariltio, ariltioalquilo, heteroaralcoxi-alquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfinilalquilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilalquilo, heteroaril-sulfinilalquilo, heteroarilsulfonilalquilo, alquil-sulfinilo, alquilsulfonilalquilo, haloalquilsulfinil-alquilo, haloalquilsulfonilalquilo, alquilsulfonamido, alquilaminosulfonilo, amidosulfonilo, monoalquilamido-sulfonilo, dialquilo, amidosulfonilo, monoarilamido-sulfonilo, arilsulfonamido, diarilamidossulfonilo, monoalquilmonoarilamidossulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, heteroariltio, heteroarilsulfinilo, heteroarilsulfonilo, heterocicilsulfonilo, heterociciltio, alcanoiló, alquenoiló, aroíló, heteroaroiló, aralcanoíló, heteroaralcanoíló, haloalcanoíló, alquilo, alquenilo, alquinilo, alqueniloxi, alqueniloxialquilo, alquilendioxi, haloalquilendioxi, cicloalquilo, cicloalquilalcanoíló, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo inferior, cicloalquenilalquilo inferior, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, hidroxihaloalquilo, hidroxialalquilo, hidroxialquilo, hidroxiheteroaralquilo, haloalcoxialquilo, arilo, heteroaralquinilo, ariloxi, aralcoxi, ariloxialquilo, heterociclilo saturado, heterociclilo parcialmente saturado, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariloxialquilo, arilalquenilo, heteroarilalquenilo, carboxialquilo, carboalcoxi, alcoxicarboxamido, alquilamidocarbonilamido, arilamidocarbonilamido, carboalcoxialquilo, carboalcoxi-alquenilo, carboaralcoxi, carboxamido, carboxamidoalqui-

ES 2 284 871 T3

lo, ciano, carbohaloalcoxi, fosfono, fosfonoalquilo, diaralcoxifosfono y diaralcoxifosfonoalquilo, con la condición de que R_{XVI-4} , R_{XVI-5} , R_{XVI-6} , R_{XVI-7} , R_{XVI-8} , R_{XVI-9} , R_{XVI-10} , R_{XVI-11} , R_{XVI-12} y R_{XVI-13} se seleccionen cada uno independientemente para mantener la naturaleza tetravalente del carbono, la naturaleza trivalente del nitrógeno, la naturaleza divalente del azufre y la naturaleza divalente del oxígeno;

5 R_{XVI-4} y R_{XVI-5} , R_{XVI-5} y R_{XVI-6} , R_{XVI-6} y R_{XVI-7} , R_{XVI-7} y R_{XVI-8} , R_{XVI-9} y R_{XVI-10} , R_{XVI-10} y R_{XVI-11} , R_{XVI-11} y R_{XVI-12} y R_{XVI-12} y R_{XVI-13} se seleccionan independientemente para formar pares espaciadores, tomándose un par espaciador conjuntamente para formar un resto lineal de 3 a 6 átomos contiguos que conectan los puntos de unión de los citados miembros del par espaciador para formar un anillo seleccionado del grupo constituido por un anillo cicloalqueno de 5 a 8 miembros contiguos, un anillo heterociclilo parcialmente saturado de 5 a 8 miembros contiguos, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros contiguos y un arilo, con las condiciones de que no más de uno del grupo constituido por los pares espaciadores R_{XVI-4} y R_{XVI-5} , R_{XVI-5} y R_{XVI-6} , R_{XVI-6} y R_{XVI-7} y R_{XVI-7} y R_{XVI-8} se utilice a la vez, y que no más de uno del grupo constituido por los pares espaciadores R_{XVI-9} y R_{XVI-10} , R_{XVI-10} y R_{XVI-11} , R_{XVI-11} y R_{XVI-12} y R_{XVI-12} y R_{XVI-13} se utilice a la vez;

15 R_{XVI-4} y R_{XVI-9} , R_{XVI-4} y R_{XVI-13} , R_{XVI-8} y R_{XVI-9} y R_{XVI-8} y R_{XVI-13} se seleccionan independientemente para formar un par espaciador, tomándose el citado par espaciador conjuntamente para formar un resto lineal, formando el citado resto lineal un anillo seleccionado del grupo constituido por un anillo heterociclilo parcialmente saturado de 5 a 8 miembros contiguos y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros contiguos, con la condición de que no más de uno del grupo constituido por los pares espaciadores R_{XVI-4} y R_{XVI-9} , R_{XVI-4} y R_{XVI-13} , R_{XVI-8} y R_{XVI-9} y R_{XVI-8} y R_{XVI-13} se utilice a la vez.

20 Se exponen los compuestos de fórmula XVI y sus procedimientos de fabricación en la publicación PCT nº WO 00/18724.

25 En una realización preferida, el inhibidor de CETP se selecciona de los siguientes compuestos de fórmula XVI:

30 (2R)-3-[[3-(3-trifluorometoxifenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-isopropilfenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-ciclopropilfenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

35 (2R)-3-[[3-(3-(2-furil)fenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2,3-(diclorofenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-fluorofenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

40 (2R)-3-[[3-(4-metilfenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2-fluoro-5-bromofenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

45 (2R)-3-[[3-(4-cloro-3-etilfenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenoxi]-fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

50 (2R)-3-[[3-[[3-(pentafluoroetil)fenoxi]fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3,5-dimetilfenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

55 (2R)-3-[[3-(3-etilfenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-t-butilfenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

60 (2R)-3-[[3-(3-metilfenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

65 (2R)-3-[[3-(fenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-[[3-(N,N-dimetilamino)fenoxi]fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

ES 2 284 871 T3

(2R)-3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

5 (2R)-3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometil)fenil]metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil][3-[[3,5-dimetilfenil]metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

10 (2R)-3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometiltio)fenil]metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

15 (2R)-3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil][3-[[3,5-difluorofenil]metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil][3-[ciclohexilmetoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

20 (2R)-3-[[3-(2-difluorometoxi-4-piridiloxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2-trifluorometil-4-piridiloxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

25 (2R)-3-[[3-(3-difluorometoxifenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(3-trifluorometiltio)fenoxi]fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

30 (2R)-3-[[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-trifluorometoxifenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

35 (2R)-3-[[3-(3-isopropilfenoxi)fenil][[3-(pentafluoro-etil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-ciclopropilfenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

40 (2R)-3-[[3-(3-(2-furil)fenoxi)fenil][[3-(pentafluoro-etil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2,3-diclorofenoxi)fenil][[3-(pentafluoro-etil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-fluorofenoxi)fenil][[3-(pentafluoro-etil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

45 (2R)-3-[[3-(4-metilfenoxi)fenil][[3-(pentafluoro-etil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2-fluoro-5-bromofenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-cloro-3-etilfenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

50 (2R)-3-[[3-[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenoxi]fenil]-[[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-[[3-(pentafluoroetil)fenoxi]fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

55 (2R)-3-[[3-(3,5-dimetilfenoxi)fenil][[3-(pentafluoro-etil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-etilfenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

60 (2R)-3-[[3-(3-t-butilfenoxi)fenil][[3-(pentafluoro-etil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-metilfenoxi)fenil][[3-(pentafluoro-etil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(5,6,7,8-tetraidro-2-naftoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

65 (2R)-3-[[3-(fenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-[[3-(N,N-dimetilamino)fenoxi]fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

ES 2 284 871 T3

- (2R)-3-[[[3-(pentafluoroetil)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 5 (2R)-3-[[[3-(pentafluoroetil)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometil)fenil]metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[[3-(pentafluoroetil)fenil]metil][3-[[3,5-dimetilfenil]metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 10 (2R)-3-[[[3-(pentafluoroetil)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometiltio)fenil]metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[[3-(pentafluoroetil)fenil]metil][3-[[3,5-difluorofenil]metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 15 (2R)-3-[[[3-(pentafluoroetil)fenil]metil][3-[ciclohexilmetoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[3-(2-difluorometoxi-4-piridiloxi)fenil]-[[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 20 (2R)-3-[[3-(2-trifluorometil-4-piridiloxi)fenil]-[[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[3-(3-difluorometoxifenoxi)fenil]-[[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[3-(3-trifluorometiltio)fenoxi]fenil]-[[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 25 (2R)-3-[[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenoxi)fenil]-[[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[3-(3-trifluorometoxifenoxi)fenil]-[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 30 (2R)-3-[[3-(3-isopropilfenoxi)fenil]-[[3-(heptafluoro-propil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[3-(3-ciclopropilfenoxi)fenil]-[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[3-(3-(2-furil)fenoxi)fenil]-[[3-(heptafluoro-propil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 35 (2R)-3-[[3-(2,3-diclorofenoxi)fenil]-[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[3-(4-fluorofenoxi)fenil]-[[3-(heptafluoro-propil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 40 (2R)-3-[[3-(4-metilfenoxi)fenil]-[[3-(heptafluoro-propil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[3-(2-fluoro-5-bromofenoxi)fenil]-[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[3-(4-cloro-3-etilfenoxi)fenil]-[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 45 (2R)-3-[[3-[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenoxi]fenil]-[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[3-[[3-(pentafluoroetil)fenoxi]fenil]-[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 50 (2R)-3-[[3-[[3-(3,5-dimetilfenoxi)fenil]-[[3-(heptafluoro-propil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[3-[[3-(3-etilfenoxi)fenil]-[[3-(heptafluoro-propil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 55 (2R)-3-[[3-[[3-(3-t-butilfenoxi)fenil]-[[3-(heptafluoro-propil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[3-[[3-(3-metilfenoxi)fenil]-[[3-(heptafluoro-propil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[3-[[3-(5,6,7,8-tetraidro-2-naftoxi)fenil]-[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 60 (2R)-3-[[3-[[3-(fenoxi)fenil]-[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[3-[[3-[[3-(N,N-dimetilamino)fenoxi]fenil]-[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 65 (2R)-3-[[3-[[3-[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]-[[3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

ES 2 284 871 T3

(2R)-3-[[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]-[3-[[3-(trifluorometil)fenil]metoksi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]-[3-[[3,5-dimetilfenil]metoksi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]-[3-[[3-(trifluorometiltio)fenil]metoksi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]-[3-[[3,5-difluorofenil]metoksi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]-[3-[ciclo-hexilmetoksi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2-difluorometoksi-4-piridiloksi)fenil]-[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2-trifluorometil-4-piridiloksi)fenil]-[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-difluorometoxifenoksi)fenil]-[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-trifluorometiltio)fenoksi]fenil]-[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenoksi)fenil]-[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-trifluorometoxifenoksi)fenil]-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-isopropilfenoksi)fenil]-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-ciclopropilfenoksi)fenil]-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-(2-furil)fenoksi)fenil]-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2,3-diclorofenoksi)fenil]-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-fluorofenoksi)fenil]-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-metilfenoksi)fenil]-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2-fluoro-5-bromofenoksi)fenil]-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-cloro-3-etilfenoksi)fenil]-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoksi)fenoksi]fenil]-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-[[3-(pentafluoroetil)fenoksi]fenil]-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3,5-dimetilfenoksi)fenil]-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-etilfenoksi)fenil]-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-t-butilfenoksi)fenil]-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-metilfenoksi)fenil]-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(5,6,7,8-tetraidro-2-naftoksi)fenil]-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(fenoksi)fenil]-[[2-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-[[3-(N,N-dimetilaminofenoksi)fenil]-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

ES 2 284 871 T3

- (2R)-3-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-[3-[[3-(trifluorometoksi)fenil]metoksi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-3-propanol;
- 5 (2R)-3-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-[3-[[3-(trifluorometil)fenil]metoksi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-[3-[[3,5-dimetilfenil]metoksi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 10 (2R)-3-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-[3-[[3-(trifluorometiltio)fenil]metoksi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-[3-[[3,5-difluorofenil]metoksi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 15 (2R)-3-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-[3-[ciclohexilmetossilfenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[[3-(2-difluorometoksi-4-piridiloksi)fenil]-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 20 (2R)-3-[[[3-(2-trifluorometil-4-piridiloksi)fenil]-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[[3-(3-difluorometoxifenoksi)fenil]-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 25 (2R)-3-[[[3-(3-trifluorometiltio)fenoksi]fenil]-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenoksi)fenil]-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 30 (2R)-3-[[[3-(3-trifluorometoxifenoksi)fenil]-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 35 (2R)-3-[[[3-(3-isopropilfenoksi)fenil]-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[[3-(3-ciclopropilfenoksi)fenil]-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 40 (2R)-3-[[[3-(3-(2-furil)fenoksi)fenil]-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[[3-(2,3-diclorofenoksi)fenil]-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[[3-(4-fluorofenoksi)fenil]-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 45 (2R)-3-[[[3-(4-metilfenoksi)fenil]-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[[3-(2-fluoro-5-bromofenoksi)fenil]-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 50 (2R)-3-[[[3-(4-cloro-3-etilfenoksi)fenil]-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoksi)fenoksi]fenil]-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 55 (2R)-3-[[[3-[3-(pentafluoroetil)fenoksi]fenil]-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[[3-(3,5-dimetilfenoksi)fenil]-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 60 (2R)-3-[[[3-(3-etilfenoksi)fenil]-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[[3-(3-t-butilfenoksi)fenil]-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 65 (2R)-3-[[[3-(3-metilfenoksi)fenil]-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[[3-(5,6,7,8-tetraidro-2-naftoksi)fenil]-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

ES 2 284 871 T3

(2R)-3-[[[3-(fenoxi)fenil]-[[2-fluoro-4-(trifluoro-metil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-[3-(N,N-dimetilamino)fenoxi]fenil]-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]-[3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(3R)-3-[[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]-[3-[[3-(trifluorometil)fenil]metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]-[3-[[3,5-dimetilfenil]metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]-[3-[[3-(trifluorometiltio)fenil]metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]-[3-[[3,5-difluorofenil]metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]-[3-[ciclohexilmetoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2-difluorometoxi-4-piridiloxi)fenil]-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

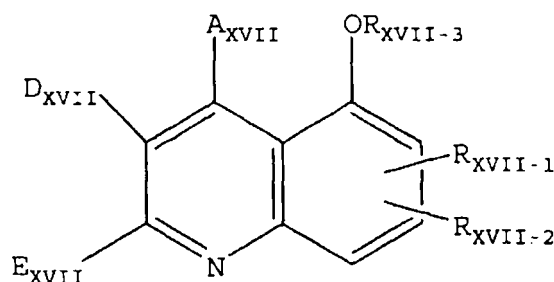
(2R)-3-[[3-(2-trifluorometil-4-piridiloxi)fenil]-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-difluorometoxifenoxi)fenil]-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(3-trifluorometiltio)fenoxi]fenil]-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol; y

(2R)-3-[[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenoxi)fenil]-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol.

Otra clase de inhibidores de CETP que encuentra utilidad con la presente invención está constituida por quinolinas de fórmula XVII



Fórmula XVII

y las formas farmacéuticamente aceptables de las mismas, en la que

A_{XVII} representa un arilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes idénticos o diferentes en forma de halógeno, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi o un alquilo, acilo, hidroxialquilo o alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 7 átomos de carbono cada uno, o en forma de un grupo según la fórmula $-NR_{XVII-4}R_{XVII-5}$, en la que

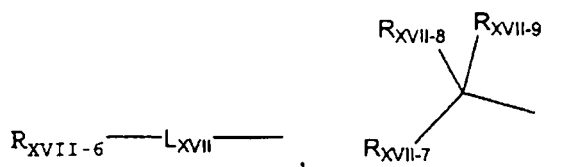
R_{XVII-4} y R_{XVII-5} son idénticos o diferentes y representan un hidrógeno, fenilo o alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 6 átomos de carbono,

ES 2 284 871 T3

D_{XVII} representa un arilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con un fenilo, nitro, halógeno, trifluorometilo o trifluorometoxi, o un radical según las fórmulas

5

10



o $R_{XVII-10}-T_{XVII}-V_{XVII}-X_{XVII}$

15

en las que,

20

25

R_{XVII-6} , R_{XVII-7} , $R_{XVII-10}$ representan, independientemente entre sí, un cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, o un arilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, o un heterociclo de 5 a 7 miembros mono, bi o tricíclico, saturado o insaturado y opcionalmente benzocondensado que contiene hasta 4 heteroátomos de la serie de S, N y/o O, estando opcionalmente sustituidos los anillos, en el caso de anillos que contienen nitrógeno también a través de la función N, con hasta cinco sustituyentes de forma idéntica o diferente en forma de halógeno, trifluorometilo, nitro, hidroxilo, ciano, carboxilo, trifluorometoxi, un acilo, alquilo, alquiltio, alquilalcoxi, alcoxi o alcocarbonilo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 6 átomos de carbono cada uno, un arilo o arilo sustituido con trifluorometilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono cada uno, o un heterociclo aromático de 5 a 7 miembros opcionalmente benzocondensado que contiene hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O, y/o en forma de un grupo según la fórmula $-OR_{XVII-11}$, $-SR_{XVII-12}$, $-SO_2R_{XVII-13}$ o $-NR_{XVII-14}R_{XVII-15}$;

30

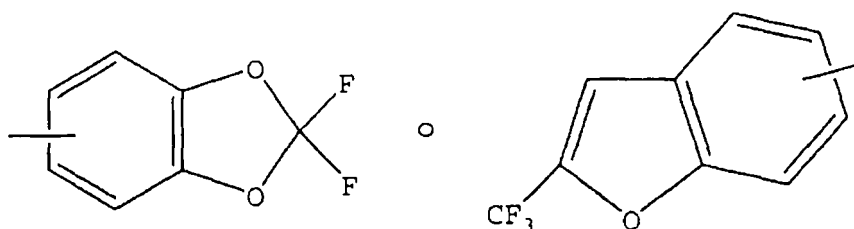
$R_{XVII-11}$, $R_{XVII-12}$ y $R_{XVII-13}$ representan, independientemente entre sí, un arilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, que está a su vez sustituido con hasta dos sustituyentes idénticos o diferentes en forma de fenilo, halógeno o un alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 6 átomos de carbono,

$R_{XVII-14}$ y $R_{XVII-15}$ son idénticos o diferentes y tienen el significado de R_{XVII-4} y R_{XVII-5} dado anteriormente, o

R_{XVII-6} y/o R_{XVII-7} representan un radical según la fórmula

35

40



45

R_{XVII-8} representa un hidrógeno o halógeno, y

50

R_{XVII-9} representa un hidrógeno, halógeno, azido, trifluorometilo, hidroxilo, trifluorometoxi, un alcoxi o alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 6 átomos de carbono cada uno, o un radical según la fórmula $NR_{XVII-16}R_{XVII-17}$,

$R_{XVII-16}$ y $R_{XVII-17}$ son idénticos o diferentes y tienen el significado de R_{XVII-4} y R_{XVII-5} anterior; o

R_{XVII-8} y R_{XVII-9} forman conjuntamente un radical según la fórmula $=O$ o $=NR_{XVII-18}$;

55

$R_{XVII-18}$ representa un hidrógeno o alquilo, alcoxi o acilo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 6 átomos de carbono cada uno;

60

L_{XVII} representa una cadena alquilenos o alquilenos lineal o ramificada que contiene hasta 8 átomos de carbono cada uno, que está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos hidroxilo;

T_{XVII} y X_{XVII} son idénticos o diferentes y representan una cadena alquilenos lineal o ramificada que contiene hasta 8 átomos de carbono; o

65

T_{XVII} y X_{XVII} representan un enlace;

V_{XVII} representa un átomo de oxígeno o azufre o $-NR_{XVII-19}$;

ES 2 284 871 T3

$R_{XVII-19}$ representa un hidrógeno o un alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 6 átomos de carbono o un fenilo;

E_{XVII} representa un cicloalquilo que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, o una cadena alquilo lineal o ramificada que contiene hasta 8 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituida con un cicloalquilo que contiene de 3 a 8 átomos de carbono o un hidroxilo, o un fenilo que está opcionalmente sustituido con un halógeno o trifluorometilo;

R_{XVII-1} y R_{XVII-2} son idénticos o diferentes y representan un cicloalquilo que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, hidrógeno, nitro, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, carboxilo, hidroxilo, ciano, un acilo, alcoxicarbonilo o alcoxi de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono, o $NR_{XVII-20}R_{XVII-21}$;

$R_{XVII-20}$ y $R_{XVII-21}$ son idénticos o diferentes y representan hidrógeno, fenilo o un alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono; y/o

R_{XVII-1} y/o R_{XVII-2} son alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con halógeno, trifluorometoxi, hidroxilo o un alcoxi de cadena lineal o ramificada de hasta 4 átomos de carbono, arilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido con hasta cinco de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, alquilo, acilo, hidroxialquilo, alcoxi de cadena lineal o ramificada de hasta 7 átomos de carbono y $NR_{XVII-22}R_{XVII-23}$;

$R_{XVII-22}$ y $R_{XVII-23}$ son idénticos o diferentes y representan hidrógeno, fenilo o un alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono; y/o

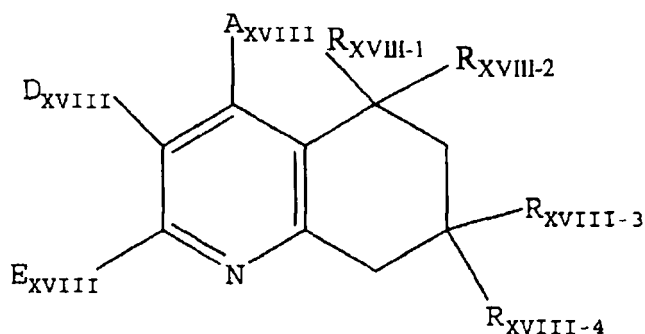
R_{XVII-1} y R_{XVII-2} tomados conjuntamente forman un alqueno o alcano de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con halógeno, trifluorometilo, hidroxilo o alcoxi de cadena lineal o ramificada de hasta 5 átomos de carbono;

R_{XVII-3} representa hidrógeno, un acilo de cadena lineal o ramificada de hasta 20 átomos de carbono, un benzofilo opcionalmente sustituido con halógeno, trifluorometilo, nitro o trifluorometoxi, un fluoroacilo de cadena lineal o ramificada de hasta 8 átomos de carbono y 7 átomos de flúor, un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, un alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con hidroxilo, un alcoxi de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con fenilo, que puede estar sustituido a su vez con halógeno, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi o fenilo, o un fenilo sustituido con tetrazol, y/o un alquilo que está opcionalmente sustituido con un grupo según la fórmula $-OR_{XVII-24}$;

$R_{XVII-24}$ es un acilo de cadena lineal o ramificada de hasta 4 átomos de carbono o bencilo.

Se exponen los compuestos de fórmula XVII y sus procedimientos de fabricación en la publicación PCT n° WO 98/39299.

Otra clase de inhibidores de CETP que encuentra utilidad con la presente invención está constituida por 4-fenilte-trahidroquinolinas de fórmula XVIII



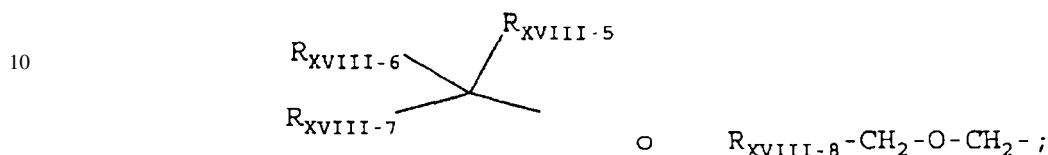
Fórmula XVIII

N-óxidos de las mismas y formas farmacéuticamente aceptables de las mismas, en la que;

ES 2 284 871 T3

A_{XVIII} representa un fenilo opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes idénticos o diferentes en forma de halógeno, trifluorometilo o un alquilo o alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene hasta tres átomos de carbono;

5 D_{XVIII} representa la fórmula



15

R_{XVIII-5} y R_{XVIII-6} se toman conjuntamente para formar =O; o

R_{XVIII-5} representa hidrógeno y R_{XVIII-6} representa halógeno o hidrógeno; o

20

R_{XVIII-5} y R_{XVIII-6} representan hidrógeno;

25 R_{XVIII-7} y R_{XVIII-8} son idénticos o diferentes y representan fenilo, naftilo, benzotiazolilo, quinolinilo, pirimidilo o piridilo con hasta cuatro sustituyentes idénticos o diferentes en forma de halógeno, trifluorometilo, nitro, ciano, trifluorometoxi, -SO₂-CH₃ o NR_{XVIII-9}R_{XVIII-10};

R_{XVIII-9} y R_{XVIII-10} son idénticos o diferentes y representan hidrógeno o un alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta tres átomos de carbono;

30 E_{XVIII} representa un cicloalquilo de tres a seis átomos de carbono o un alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta ocho átomos de carbono;

R_{XVIII-1} representa hidroxilo;

35 R_{XVIII-2} representa hidrógeno o metilo;

R_{XVIII-3} y R_{XVIII-4} son idénticos o diferentes y representan alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta tres átomos de carbono; o

40 R_{XVII-3} y R_{XVIII-4} tomados conjuntamente forman un alquilenilo constituido por entre dos y cuatro átomos de carbono.

Se exponen los compuestos de fórmula XVIII y sus procedimientos de fabricación en la publicación PCT n° WO 99/15504 y la patente de Estados Unidos n° 6.291.477.

45 La presente invención es particularmente ventajosa para la clase de fármacos que son tanto sensibles a ácidos como de baja solubilidad. Los fármacos sensibles a ácidos de baja solubilidad ilustrativos incluyen: (+)-N-{3-[3-(4-fluorofenoxi)fenil]-2-ciclopenten-1-il)-N-hidroxiurea; omeprazol; etopósido; famotidina; eritromicina; quinapril; lansoprazol; progabida; así como inhibidores de CCR1 tales como [4(R)-carbamoíl-1(S)-3-fluorobencil-2(S),7-dihidroxi-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico y [1-bencil-4-(4,4-difluoro-1-hidroxiclohexil)-2-hidroxi-4-hidroxicarbamoílbutil] amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico.

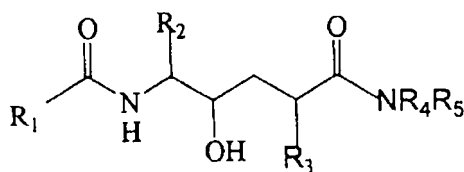
55 La invención es útil para mejorar la velocidad de disolución intrínseca de compuestos seleccionados de los siguientes. La velocidad de disolución intrínseca se define como la velocidad de disolución de un ingrediente farmacéutico activo puro cuando se mantienen constantes condiciones tales como área superficial, velocidad de agitación, pH y fuerza iónica del medio de disolución. La velocidad de disolución intrínseca se define además medida en agua a 37°C utilizando un aparato de disolución USP II equipado con un aparato de Wood (Wood, J.H.; Syarto, J.E. y Letterman, H: *J. Pharm. Sci.* **54** (1965), 1068) con una velocidad de agitación de 50 rpm. La velocidad de disolución intrínseca se define en términos de mg de fármaco disuelto por minuto en un área superficial unitaria, representándose por tanto la velocidad de disolución intrínseca en unidades de mg/min.cm².

60 Las composiciones y procedimientos de la invención son particularmente útiles para compuestos con una velocidad de disolución intrínseca preferiblemente inferior a 0,1 mg/min.cm², y más preferiblemente inferior a 0,05 mg/min.cm².

65

ES 2 284 871 T3

Volviendo ahora a las estructuras químicas de los inhibidores específicos de CCR1, una clase de inhibidores de CCR1 que encuentra utilidad con la presente invención está constituida por derivados de ácido dihidroxihexanoico de fórmula CCR1-I



CCR1-I

en la que R₁ es heteroarilo (C₂-C₆) opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, halo, ciano, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)(O=C)-, alquil (C₁-C₆)(O=C)-alquilo (C₁-C₆), NO₂, amino, alquil (C₁-C₆)amino, [alquil (C₁-C₆)]₂amino, aminoalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)aminoalquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂aminoalquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₆)(C=O)-NH, alquil (C₁-C₆)(C=O)-[NH]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)(C=O)-[N-alquil (C₁-C₆)]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)HN-SO₂-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃-, alquil (C₁-C₆)-SO₃-, fenilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉) y heteroarilo (C₂-C₉);

en la que R₂ es fenil-(CH₂)_m-, naftil-(CH₂)_m-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-(CH₂)_m-, alquilo (C₁-C₆) o heteroaril (C₂-C₉)-(CH₂)_m-, pudiendo estar opcionalmente sustituido cada uno de los citados restos fenilo, naftilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀) o heteroarilo (C₂-C₉) de los citados grupos fenil-(CH₂)_m-, naftil-(CH₂)_m-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-(CH₂)_m-, o heteroaril (C₂-C₉)-(CH₂)_m- con uno dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, halo, ciano, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, hidroxialquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)(O=C)-, alquil (C₁-C₆)(O=C)-alquilo (C₁-C₆), NO₂, amino, alquil (C₁-C₆)amino, [alquil (C₁-C₆)]₂amino, aminoalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)aminoalquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂aminoalquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₆)(C=O)-NH, alquil (C₁-C₆)(C=O)-[NH]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)(C=O)-[N-alquil (C₁-C₆)]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)HN-SO₂-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃-, alquil (C₁-C₆)-SO₃-, fenilo, fenoxi, benciloxi, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉) y heteroarilo (C₂-C₉);

en la que R₃ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquil (C₃-C₁₀)-(CH₂)_n-, heterocicloalquil (C₂-C₉)-(CH₂)_n-, heteroaril (C₂-C₉)-(CH₂)_n- o aril-(CH₂)_n; siendo n un entero de cero a seis;

pudiendo estar opcionalmente sustituido el citado grupo R₃ alquilo (C₁-C₁₀) con uno o más sustituyentes (preferiblemente de uno a tres sustituyentes) seleccionados independientemente de hidrógeno, halo, CN, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, hidroxialquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquilo (C₁-C₆)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)(O=C)-, alquil (C₁-C₆)(O=C)-alquilo (C₁-C₆), NO₂, amino, alquil (C₁-C₆)amino, [alquil (C₁-C₆)]₂amino, aminoalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)aminoalquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂aminoalquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₆)(C=O)-NH, alquil (C₁-C₆)(C=O)-[NH]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)(C=O)-[N-alquil (C₁-C₆)]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-NH-, H₂N-SO₂-, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)HN-SO₂-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃-, alquil (C₁-C₆)-SO₃-, fenilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉) y heteroarilo (C₂-C₉), y pudiendo estar opcionalmente reemplazados cualquiera de los enlaces sencillos carbono-carbono del citado alquilo (C₁-C₁₀) por un doble enlace carbono-carbono;

pudiendo estar opcionalmente sustituido el resto cicloalquilo (C₃-C₁₀) del citado grupo R₃ cicloalquil (C₃-C₁₀)-(CH₂)_n- con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, halo, CN, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, hidroxialquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)(O=C)-, alquil (C₁-

ES 2 284 871 T3

$C_6(O=C)$ -alquilo (C_1-C_6), NO_2 , amino, alquil (C_1-C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]₂amino, aminoalquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)aminoalquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]₂aminoalquilo (C_1-C_6), $H_2N-(C=O)-$, alquil (C_1-C_6)- $NH-(C=O)-$, [alquil (C_1-C_6)]₂ $N-(C=O)-$, $H_2N(C=O)$ -alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)- $HN(C=O)$ -alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]₂ $N-(C=O)$ -alquilo (C_1-C_6), $H(O=C)-NH-$, alquil (C_1-C_6)($C=O$)- $NH-$, alquil (C_1-C_6)($C=O$)-[NH]alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)($C=O$)-[N -alquil (C_1-C_6)]alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)- $S-$, alquil (C_1-C_6)-($S=O$)-, alquil (C_1-C_6)- SO_2- , alquil (C_1-C_6)- SO_2-NH- , H_2N-SO_2- , H_2N-SO_2 -alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)- $HN-SO_2$ -alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]₂ $N-SO_2$ -alquilo (C_1-C_6), CF_3SO_3- , alquil (C_1-C_6)- SO_3- , fenilo, cicloalquilo (C_3-C_{10}), heterociclo-alquilo (C_2-C_9) y heteroarilo (C_2-C_9);

pudiendo contener el resto heterocicloalquilo (C_2-C_9) del citado grupo R_3 heterocicloalquil (C_2-C_9)-(CH₂)_n- de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre, oxígeno, $>S(=O)$, $>SO_2$ o $>NR^8$, pudiendo estar opcionalmente sustituido el citado resto heterocicloalquilo (C_2-C_9) del citado grupo heterocicloalquil (C_2-C_9)-(CH₂)_n- en cualquiera de los átomos de carbono de anillo capaces de formar un enlace adicional (preferiblemente uno a tres sustituyentes por anillo) con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo constituido por hidrógeno, halo, CN, alquilo (C_1-C_6), hidroxilo, hidroxialquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_6), $HO-(C=O)-$, alquil (C_1-C_6)- $O-(C=O)-$, $HO-(C=O)$ -alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)- $O-(C=O)$ -alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-($C=O$)- $O-$, alquil (C_1-C_6)-($C=O$)- O -alquilo (C_1-C_6), $H(O=C)-$, $H(O=C)$ -alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)($O=C$)-, alquil (C_1-C_6)($O=C$)-alquilo (C_1-C_6), NO_2 , amino, alquil (C_1-C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]₂amino, aminoalquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)aminoalquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]₂aminoalquilo (C_1-C_6), $H_2N-(C=O)-$, alquil (C_1-C_6)- $NH-(C=O)-$, [alquil (C_1-C_6)]₂ $N-(C=O)-$, $H_2N(C=O)$ -alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)- $HN(C=O)$ -alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]₂ $N-(C=O)$ -alquilo (C_1-C_6), $H(O=C)-NH-$, alquil (C_1-C_6)($C=O$)- NH , alquil (C_1-C_6)($C=O$)-[NH]alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)($C=O$)-[N -alquil (C_1-C_6)]alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)- $S-$, alquil (C_1-C_6)-($S=O$)-, alquil (C_1-C_6)- SO_2- , alquil (C_1-C_6)- SO_2-NH- , H_2N-SO_2- , H_2N-SO_2 -alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)- $HN-SO_2$ -alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]₂ $N-SO_2$ -alquilo (C_1-C_6), CF_3SO_3- , alquil (C_1-C_6)- SO_3- , fenilo, cicloalquilo (C_1-C_6), heterocicloalquilo (C_2-C_9) y heteroarilo (C_2-C_9);

pudiendo contener el resto heteroarilo (C_2-C_9) del citado grupo R_3 heteroaril (C_2-C_9)-(CH₂)_n- de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre u oxígeno, pudiendo estar opcionalmente sustituido el citado resto heteroarilo (C_2-C_9) del citado grupo heteroaril (C_2-C_9)-(CH₂)_n- en cualquiera de los átomos de carbono de anillo capaces de formar un enlace adicional (preferiblemente de uno a tres sustituyentes por anillo) con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, halo, CN, alquilo (C_1-C_6), hidroxilo, hidroxialquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_6), $HO-(C=O)-$, alquil (C_1-C_6)- $O-(C=O)-$, $HO-(C=O)$ -alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)- $O-(C=O)$ -alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-($C=O$)- $O-$, alquil (C_1-C_6)-($C=O$)- O -alquilo (C_1-C_6), $H(O=C)-$, $H(O=C)$ -alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)($O=C$)-, alquil (C_1-C_6)($O=C$)-alquilo (C_1-C_6), NO_2 , amino, alquil (C_1-C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]₂amino, aminoalquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)aminoalquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]₂aminoalquilo (C_1-C_6), $H_2N-(C=O)-$, alquil (C_1-C_6)- $NH-(C=O)-$, [alquil (C_1-C_6)]₂ $N-(C=O)-$, $H_2N(C=O)$ -alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)- $HN(C=O)$ -alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]₂ $N-(C=O)$ -alquilo (C_1-C_6), $H(O=C)-NH-$, alquil (C_1-C_6)($C=O$)- NH , alquil (C_1-C_6)($C=O$)-[NH]alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)($C=O$)-[N -alquil (C_1-C_6)]alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)- $S-$, alquil (C_1-C_6)-($S=O$)-, alquil (C_1-C_6)- SO_2- , alquil (C_1-C_6)- SO_2-NH- , H_2N-SO_2- , H_2N-SO_2 -alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)- $HN-SO_2$ -alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]₂ $N-SO_2$ -alquilo (C_1-C_6), CF_3SO_3- , alquil (C_1-C_6)- SO_3- , fenilo, cicloalquilo (C_3-C_{10}), heterocicloalquilo (C_2-C_9) y heteroarilo (C_2-C_9); y

siendo el citado resto arilo del citado grupo R_3 aril-(CH₂)_n- fenilo o naftilo opcionalmente sustituido, pudiendo estar opcionalmente sustituidos los citados fenilo y naftilo con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, halo, CN, alquilo (C_1-C_6), hidroxilo, hidroxialquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_6), $HO-(C=O)-$, alquil (C_1-C_6)- $O-(C=O)-$, $HO-(C=O)$ -alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)- $O-(C=O)$ -alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-($C=O$)- $O-$, alquil (C_1-C_6)-($C=O$)- O -alquilo (C_1-C_6), $H(O=C)-$, $H(O=C)$ -alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)($O=C$)-, alquil (C_1-C_6)($O=C$)-alquilo (C_1-C_6), NO_2 , amino, alquil (C_1-C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]₂amino, aminoalquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)aminoalquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]₂aminoalquilo (C_1-C_6), $H_2N-(C=O)-$, alquil (C_1-C_6)- $NH-(C=O)-$, [alquil (C_1-C_6)]₂ $N-(C=O)-$, $H_2N(C=O)$ -alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)- $HN(C=O)$ -alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]₂ $N-(C=O)$ -alquilo (C_1-C_6), $H(O=C)-NH-$, alquil (C_1-C_6)($C=O$)- NH , alquil (C_1-C_6)($C=O$)-[NH]alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)($C=O$)-[N -alquil (C_1-C_6)]alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)- $S-$, alquil (C_1-C_6)-($S=O$)-, alquil (C_1-C_6)- SO_2- , alquil (C_1-C_6)- SO_2-NH- , H_2N-SO_2- , H_2N-SO_2 -alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)- $HN-SO_2$ -alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]₂ $N-SO_2$ -alquilo (C_1-C_6), CF_3SO_3- , alquil (C_1-C_6)- SO_3- , fenilo, cicloalquilo (C_3-C_{10}), heterocicloalquilo (C_2-C_9) y heteroarilo (C_2-C_9);

o R_3 y el carbono al que está unido forman un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros, pudiendo estar opcionalmente sustituido cualquiera de los átomos de carbono del citado anillo carbocíclico de cinco miembros con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, halo, CN, alquilo (C_1-C_6), hidroxilo, hidroxialquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_6), $HO-(C=O)-$, alquil (C_1-C_6)- $O-(C=O)-$, $HO-(C=O)$ -alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)- $O-(C=O)$ -alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-($C=O$)- $O-$, alquil (C_1-C_6)-($C=O$)- O -alquilo (C_1-C_6), $H(O=C)-$, $H(O=C)$ -alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)($O=C$)-, alquil (C_1-C_6)($O=C$)-alquilo (C_1-C_6), NO_2 , amino, alquil (C_1-C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]₂amino, aminoalquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)aminoalquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]₂aminoalquilo (C_1-C_6), $H_2N-(C=O)-$, alquil (C_1-C_6)- $NH-(C=O)-$, [alquil (C_1-C_6)]₂ $N-(C=O)-$, $H_2N(C=O)$ -alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)- $HN(C=O)$ -alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]₂ $N-(C=O)$ -alquilo (C_1-C_6), $H(O=C)-NH-$, alquil (C_1-C_6)($C=O$)-[NH]alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)($C=O$)-[N -alquil (C_1-C_6)]alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)- $S-$, alquil (C_1-C_6)-($S=O$)-, alquil (C_1-C_6)- SO_2- , alquil (C_1-C_6)- SO_2-NH- , H_2N-SO_2- , H_2N-SO_2 -alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)- $HN-SO_2$ -alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]₂ $N-SO_2$ -alqui-

lo (C₁-C₆), CF₃SO₃⁻, alquil (C₁-C₆)-SO₃⁻, fenilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉) y heteroarilo (C₂-C₉); pudiendo estar opcionalmente condensado uno de los enlaces carbono-carbono del citado anillo carbocíclico de cinco a siete miembros con un anillo fenilo opcionalmente sustituido, pudiendo estar seleccionados los citados sustituyentes independientemente de hidrógeno, halo, CN, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, hidroxialquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)(O=C)-, alquil (C₁-C₆)(O=C)-alquilo (C₁-C₆), NO₂, amino, alquil (C₁-C₆)amino, [alquil (C₁-C₆)]₂amino, aminoalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)aminoalquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂aminoalquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₆)(C=O)-NH-, alquil (C₁-C₆)(C=O)-[NH]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)(C=O)-[N-alquilo (C₁-C₆)]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-SO₂⁻, alquil (C₁-C₆)-SO₂-NH-, H₂N-SO₂⁻, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)HN-SO₂-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃⁻, alquil (C₁-C₆)-SO₃⁻, fenilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉) y heteroarilo (C₂-C₉);

15 en la que R₄ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)(C=O)-, cicloalquil (C₃-C₁₀)-(CH₂)_q⁻, heterocicloalquil (C₂-C₉)-(CH₂)_q⁻, heteroaril (C₂-C₉)-(CH₂)_q⁻, fenil-(CH₂)_q⁻ o naftil-(CH₂)_q⁻; estando opcionalmente sustituidos los citados grupos heterocicloalquilo (C₂-C₉), heteroarilo (C₂-C₉), fenilo y naftilo con uno o dos sustituyentes del grupo constituido por hidrógeno, halo, ciano, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, hidroxialquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)(O=C)-, alquil (C₁-C₆)(O=C)-alquilo (C₁-C₆), NO₂, amino, alquil (C₁-C₆)amino, [alquil (C₁-C₆)]₂amino, aminoalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)aminoalquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂aminoalquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₆)(C=O)-NH-, alquil (C₁-C₆)(C=O)-[NH]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)(C=O)-[N-alquilo (C₁-C₆)]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-SO₂⁻, alquil (C₁-C₆)-SO₂-NH-, H₂N-SO₂⁻, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)HN-SO₂-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃⁻, alquil (C₁-C₆)-SO₃⁻, fenilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉) y heteroarilo (C₂-C₉);

30 en la que R₅ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o amino; o

R₄ y R₅, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo (C₂-C₉) opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, halo, ciano, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, hidroxialquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)(O=C)-, alquil (C₁-C₆)(O=C)-alquilo (C₁-C₆), NO₂, amino, alquil (C₁-C₆)amino, [alquil (C₁-C₆)]₂amino, aminoalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)aminoalquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂aminoalquilo (C₁-C₆), H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-NH-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-, H₂N(C=O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-HN(C=O)-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-(C=O)-alquilo (C₁-C₆), H(O=C)-NH-, alquil (C₁-C₆)(C=O)-NH-, alquil (C₁-C₆)(C=O)-[NH]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)(C=O)-[N-alquilo (C₁-C₆)]alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-(S=O)-, alquil (C₁-C₆)-SO₂⁻, alquil (C₁-C₆)-SO₂-NH-, H₂N-SO₂⁻, H₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)HN-SO₂-alquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂N-SO₂-alquilo (C₁-C₆), CF₃SO₃⁻, alquil (C₁-C₆)-SO₃⁻, fenilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉) y heteroarilo (C₂-C₉);

en la que R⁶ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-(CH₂)_g⁻, alcoxi (C₁-C₆)(C=O)-(CH₂)_g⁻, alquil (C₁-C₆)-(SO₂)-(CH₂)_g⁻, aril (C₆-C₁₀)oxi-(CH₂)_g⁻, aril (C₆-C₁₀)oxi(C=O)-(CH₂)_g⁻ o aril (C₆-C₁₀)-(SO)₂-(CH₂)_g⁻;

50 siendo g un entero de cero a cuatro;

siendo m un entero de cero a cuatro;

siendo n un entero de cero a seis;

55 con la condición de que cuando uno de R⁴ o R⁵ sea hidrógeno, y el otro de R⁴ o R⁵ sea alquilo (C₁-C₆); R² sea cicloalquilo (C₃-C₁₀) o isopropilo, y R³ sea alquilo (C₃-C₅), fenilo, metilvinilo, dimetilvinilo, halovinilo, hidroxialquilo (C₁-C₃) o aminoalquilo (C₁-C₄), entonces R¹ debe ser distinto de indol-5-ilo, 6-azaindol-2-ilo, 2,3-dicloropirrol-5-ilo, 4-hidroxiquinolin-3-ilo, 2-hidroxiquinoxalin-3-ilo, 6-azaindolin-3-ilo o indol-2-ilo o indol-3-ilo opcionalmente sustituido;

y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

65 A menos que se indique lo contrario, los grupos alquilo y alqueno referidos en la presente memoria, así como los restos alquilo de los demás grupos referidos en la presente memoria (por ejemplo alcoxi), pueden ser lineales o ramificados, y pueden ser también cíclicos (por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo) o ser lineales o ramificados y contener restos cíclicos. Dichos grupos alquilo y alcoxi pueden estar sustituido con uno, dos o tres átomos de halógeno y/o hidroxilo, preferiblemente átomos de flúor.

ES 2 284 871 T3

A menos que se indique otra cosa, “halógeno” incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

5 “Cicloalquilo (C₃-C₁₀)”, cuando se utiliza en la presente memoria, representa grupos cicloalquilo que contienen de cero a dos niveles de insaturación, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 1,3-ciclohexadieno, cicloheptilo, cicloheptenilo, biciclo[3.2.1]octano, norbornanilo y similares.

10 “Heterocicloalquilo (C₂-C₉)”, cuando se utiliza en la presente memoria, representa pirrolidinilo, tetrahydrofurano, dihydrofurano, tetrahydropirano, pirano, tiopirano, aziridinilo, oxirano, metilendioxi, cromo, isoxazolidinilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, 1,2-tetrahydrotiazin-2-ilo, 1,3-tetrahydrotiazin-3-ilo, tetrahydrotiadiazinilo, morfolinilo, 1,2-tetrahydrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahydrodiazin-1-ilo, tetrahydroazepinilo, piperazinilo, cromo y similares. Un conocedor de la técnica comprenderá que la conexión de los citados anillos heterocicloalquilo (C₂-C₉) es a través de un carbono o un heteroátomo de nitrógeno hibridado sp³.

15 “Heteroarilo (C₂-C₉)”, cuando se utiliza en la presente memoria, representa furilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, 1,3,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, cinolinilo, pteridinilo, purinilo, 6,7-dihidro-5H-[1]piridinilo, benzo[b]tiofenilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-ilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, bencimidazolilo, tianftenilo, isotianftenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, indolilo, indolizínilo, indazolilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzoxazinilo y similares. Un conocedor de la técnica comprenderá que la conexión de los citados anillos heterocicloalquilo (C₂-C₉) es a través de un átomo de carbono o un heteroátomo de nitrógeno hibridado sp³.

25 “Ariilo”, cuando se utiliza en la presente memoria, representa fenilo o naftilo.

“Amina protegida” y “amino protegido” representan un grupo amina con uno de los átomos de hidrógeno reemplazados por un grupo protector (P). Puede utilizarse cualquier grupo protector adecuado para la protección de aminas. Los grupos protectores adecuados incluyen carbobenciloxi, t-butoxicarbonilo (BOC) o 9-fluorenilmetileno carbonilo.

30 Se exponen los compuestos de fórmula CCR1-I y sus procedimientos de fabricación en la solicitud de patente de Estados Unidos transferida legalmente n° de serie 09/380.269, presentada el 5 de febrero de 1998, la solicitud de patente de Estados Unidos transferida legalmente n° de serie 09/403.218, presentada el 18 de enero de 1999, la publicación PCT n° WO98/38167 y la publicación PCT n° WO99/40061, todas las cuales se incorporan a la presente memoria por referencia en su totalidad para todo propósito.

35 En una realización preferida, el inhibidor de CCR1 se selecciona de uno de los siguientes compuestos de fórmula CCR1-I:

40 4(R)-carbamoíl-1(S)-(3-clorobencil)-2(S),7-dihidroxi-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico;
1(S)-bencil-4(R)-carbamoíl-2(S),7-dihidroxi-7-metiloctil]amida del ácido 7,8-difluoroquinolin-3-carboxílico;
1(S)-bencil-4(R)-carbamoíl-2(S),7-dihidroxi-7-metiloctil]amida del ácido 6,7,8-trifluoroquinolin-3-carboxílico;
45 [4(R)-carbamoíl-1(S)-(3-fluorobencil)-2(S),7-dihidroxi-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico;
(1(S)-bencil-2(S),7-dihidroxi-4(R)-hidroxicarbamoíl-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico;
50 [4(R)carbamoíl-1(S)-(2-clorobencil)-2(S),7-dihidroxi-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico;
[1(S)-(2-fluorobencil)-2(S),7-dihidroxi-4(R)-hidroxicarbamoíl-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico;
55 [4(R)-carbamoíl-1(S)-(2-fluorobencil)-2(S),7-dihidroxi-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico;
[1(S)-(3,4-difluorobencil)-2(S),7-dihidroxi-4(R)-hidroxicarbamoíl-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico;
60 [4(R)-carbamoíl-1(S)-(3,4-difluorobencil)-2(S),7-dihidroxi-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico;
(4(R)-carbamoíl-2(S),7-dihidroxi-7-metil-1(S)-naftalen-1-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico;
1(S)-bencil-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-metilcarbamoíl-octil]amida del ácido 7,8-difluoroquinolin-3-carboxílico;
65 1(S)-bencil-2(S)-hidroxi-7-metil-4(R)-metilcarbamoíl-octil]amida del ácido 8-fluoroquinolin-3-carboxílico;
[4(R)-carbamoíl-7-fluoro-1-(3(S)-fluorobencil)-2(S)-hidroxi-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico;

ES 2 284 871 T3

[4(*R*)-carbamoíl-1-(2(*S*)-fluorobencil)-2(*S*)-hidroxi-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico;

[1(*S*)-bencil-4(*S*)-carbamoíl-4(*S*)-(2,6-dimetiltetra-hidropiran-4-il)-2(*S*)-hidroxi-butil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico;

1(*S*)-bencil-4(*R*)-carbamoíl-7-fluoro-2(*S*)-hidroxi-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico;

1(*S*)-bencil-5-ciclohexil-2(*S*)-hidroxi-4(*R*)-metil-carbamoílpentilamida del ácido quinoxalin-2-carboxílico;

1(*S*)-ciclohexilmetil-2(*S*)-hidroxi-7-metil-4(*R*)-metil-carbamoíloctilamida del ácido quinoxalin-2-carboxílico;

[1(*S*)-bencil-2(*S*)-hidroxi-4(*S*)-hidroxicarbamoíl-4-(1-hidroxi-4-metilciclohexil)butil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico;

[1(*S*)-bencil-4(*S*)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)-2(*S*)-hidroxi-4-hidroxicarbamoílbutil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico;

[1(*S*)-bencil-4(*S*)-carbamoíl-4(*S*)-(4,4-difluorociclo-hexil)-2(*S*)-hidroxi-butil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico;

(1(*S*)-bencil-4(*S*)-carbamoíl-4-ciclohexil-2(*S*)-hidroxi-butil]amida del ácido quinoxalin-3-carboxílico;

(4(*R*)-carbamoíl-2(*S*)-hidroxi-7-metil-1(*S*)-tiofen-2-ilmetiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico;

1(*S*)-bencil-4(*R*)-carbamoíl-7-cloro-2(*S*)-hidroxi-oct-6-enil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico;

1(*S*)-bencil-4(*R*)-carbamoíl-2(*S*)-hidroxi-5-fenil-pentil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico;

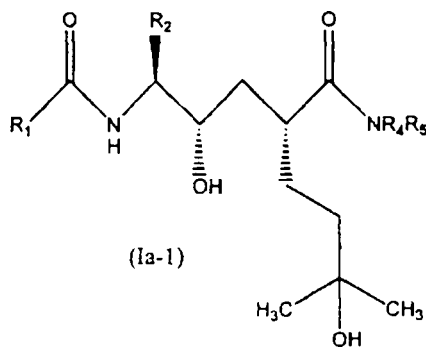
N-1(*S*)-bencil-4(*R*)-carbamoíl-7-fluoro-2(*S*)-hidroxi-7-metiloctil)-5,6-dicloronicotinamida;

(4(*R*)-carbamoíl-2(*S*)-hidroxi-7-metil-1(*S*)-tiazol-4(*R*)-ilmetiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico;

1(*S*)-bencil-4(*R*)-carbamoíl-7-fluoro-2(*S*)-hidroxi-7-metiloctil]amida del ácido benzotiazol-2-carboxílico; y

1(*S*)-bencil-4(*R*)-carbamoíl-7-fluoro-2(*S*)-hidroxi-7-metiloctil]amida del ácido benzofuran-2-carboxílico.

En otra realización preferida, el compuesto CCR1 tiene una fórmula Ia-1:



en la que los sustituyentes son como se han definido anteriormente.

En un procedimiento preferido de preparación del compuesto Ia-1, la reacción se inicia con el esquema 1. En los procedimientos descritos en la presente memoria, los sustituyentes son como los definidos para CCR1-I y los siguientes:

R_7 es hidroxilo, alquilo (C_1-C_6), o fenilo, estando el grupo fenilo no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos alquilo (C_1-C_6), hidroxilo o halógeno;

R_8 es hidroxilo o halógeno;

R_9 es fenilo, naftilo, cicloalquilo (C_3-C_{10}), alquilo (C_1-C_6) o heteroarilo (C_2-C_9), pudiendo estar cada uno de los citados grupos fenilo, naftilo, cicloalquilo (C_3-C_{10}) o heteroarilo (C_2-C_9) no sustituidos o sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halógeno, ciano y alquilo (C_1-C_6);

P es un grupo protector;

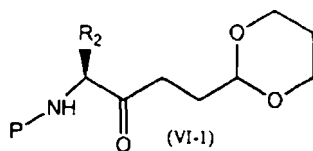
X es hidroxilo o halógeno; y

q es 0, 1, 2, 3 ó 4.

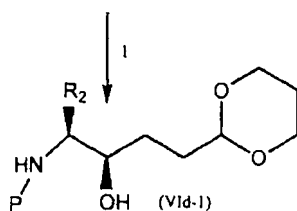
5

Esquema 1

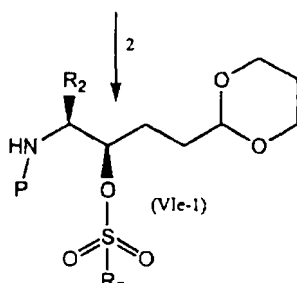
10



15



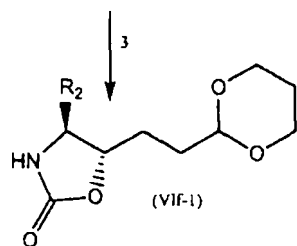
20



25

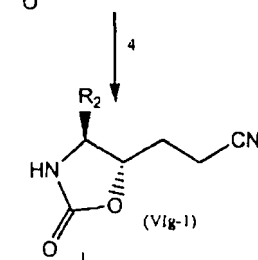
30

35



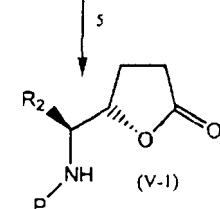
40

45



50

55



60 En el esquema 1, etapa 1, se reduce un compuesto de fórmula (VI-1) con un agente reductor con calentamiento formando un compuesto de fórmula (VIId-1). En una realización, el agente reductor es triisopropóxido de aluminio e isopropanol. Preferiblemente, la temperatura se mantiene por encima de la temperatura ambiente, más preferiblemente entre aproximadamente 60°C y aproximadamente 82°C. El producto alcohol puede aislarse por enfriamiento de la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, dilución con más isopropanol y recogida del material cristalino o mediante
65 enfriamiento de la reacción hasta temperatura ambiente y adición de HCl 1 N y agua y recogida del material cristalino.

La etapa 2 del esquema 1 incluye hacer reaccionar un compuesto de fórmula $R_7\text{-SO}_2\text{-X}$ y un compuesto de fórmula (VIId-1) en presencia de una base, formando el compuesto de fórmula (VIe-1). Cualquier base amina es ade-

ES 2 284 871 T3

cuada, incluyendo piridina, trietilamina, N-metilmorfolina y diisopropiletilamina. En una realización, $R_7-SO_2-R_8$ es ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico o cloruro de metanosulfonilo. En otra realización, la conversión de hidroxidioxano (VIId-1) en dioxanoxazolidinona (VIe-1) puede conseguirse mediante tratamiento del hidroxidioxano (VIId-1) con cloruro de metanosulfonilo y trietilamina en solución de tetrahidrofurano, y calentando la mezcla para causar la ciclación del mesilato formado *in situ* a la oxazolidinona.

En la etapa 3 del esquema 1, puede formarse un compuesto de fórmula (VIf-1) calentando el compuesto de fórmula (VIe-1). La reacción puede proceder mediante disolución del compuesto VIe-1 en un disolvente tal como piridina o N-metilimidazol y calentamiento de la mezcla durante varias horas a una temperatura entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 100°C; preferiblemente a aproximadamente 80°C. El mesilato (VIf-1) puede recuperarse mediante extracción con un disolvente orgánico tal como acetato de etilo y eliminación de los disolventes amina mediante extracción de la solución con ácido acuoso.

La etapa 4 del esquema 1 describe la reacción de clorhidrato de hidroxilamina, un compuesto de fórmula R_7-SO_2-X , y un compuesto de fórmula (VIf-1), formando un compuesto de fórmula (VIg-1). En una realización, R_7-SO_2-X es ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico o cloruro de metanosulfonilo. La reacción puede tener lugar en un disolvente tal como metanol. En una realización, la reacción tiene lugar en metanol con ácido tósico a reflujo durante 8 a 24 horas. La nitroxazolidinona resultante contiene una pequeña cantidad del correspondiente éster etílico que no se elimina, puesto que se convierte también en la lactona deseada en las etapas posteriores.

La etapa 5 del esquema 1 incluye a) hidrolizar un compuesto de fórmula (VIg-1) con una solución acuosa en presencia de una base, b) proteger el grupo amino del compuesto así formado, y c) ciclar el compuesto así formado con calor y un catalizador ácido. En una realización, el compuesto VIg-1 se hidroliza con hidróxido de sodio. El pH se ajusta a aproximadamente 10 y se añaden tetrahidrofurano y dicarbonato de BOC. Esto proporciona el hidroxilácido protegido, que puede calentarse en ácido acético al 10% y tolueno para proporcionar la aminolactona protegida (V-1).

El compuesto de fórmula (V-1) puede producirse también según el esquema 2.

Esquema 2

30

35

40

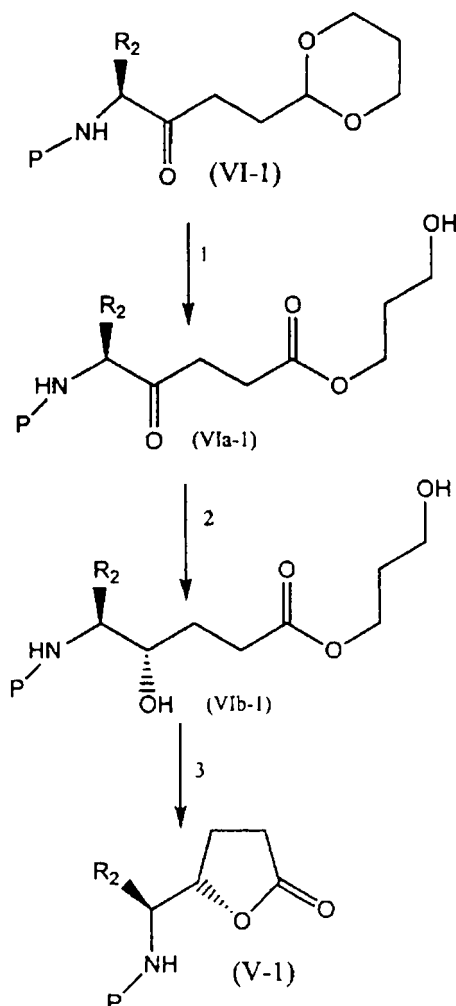
45

50

55

60

65



ES 2 284 871 T3

En la etapa 1 del esquema 2, puede hacerse reaccionar un compuesto de fórmula (VI-1) con ozono, formando un compuesto de fórmula (VIa-1). El compuesto VI-1 puede estar presente en un disolvente, tal como acetato de etilo, e introducirse el ozono mediante purga a una temperatura inferior a la temperatura ambiente, preferiblemente a aproximadamente -15°C, hasta que la dioxanocetona de partida ha reaccionado sustancialmente. Puede eliminarse cualquier exceso de ozono burbujando nitrógeno a través de la solución. La mezcla bruta resultante de cetona y éster puede aislarse después de tratamiento con bisulfito de sodio acuoso para eliminar todos los hidroperóxidos.

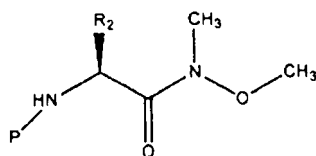
Como alternativa, en la etapa 1 del esquema 2 puede formarse el compuesto de fórmula (VIa-1) haciendo reaccionar ácido hipocloroso y un compuesto de fórmula (VI-1). Dicha reacción de oxidación produce típicamente formas cloradas del compuesto VIa-1 como productos secundarios además del compuesto VIa-1. Esta reacción de oxidación procede mezclando el compuesto VI-1 en disolvente, tal como ácido acético y/o acetona, y añadiendo hipoclorito de sodio manteniendo la mezcla a temperatura baja, preferiblemente a 0°C o inferior.

Como medio para convertir las formas cloradas de producto secundario del compuesto VIa-1 en compuestos de fórmula V-1, los compuestos formados en la reacción de oxidación de ácido hipocloroso pueden hidrogenarse opcionalmente con hidrógeno en presencia de un catalizador. La hidrogenación puede incluir introducir los productos de la reacción de oxidación de ácido hipocloroso en un sistema de disolvente de tetrahidrofurano y agua, seguido de la adición de un catalizador Pd/C. La mezcla resultante se somete a hidrógeno a presión y temperatura superiores a la ambiental. En una realización, la presión es de aproximadamente 552 kPa y la temperatura se mantiene de aproximadamente 60°C a aproximadamente 70°C hasta que la reacción se ha completado sustancialmente.

En la etapa 2 del esquema 2, puede formarse el compuesto de fórmula (VIb-1) haciendo reaccionar un agente sililante y un compuesto de fórmula (VIa-1), y haciendo reaccionar el compuesto así formado con un agente reductor. En una realización, el agente reductor es N-selectrida. En otra realización, el agente sililante es 1,1,1,3,3,3-hexametil-silazano. La reacción de reducción puede tener lugar a temperaturas inferiores a 0°C, preferiblemente inferiores a aproximadamente -20°C, más preferiblemente inferiores a aproximadamente -50°C. Además, el agente reductor puede estar presente en un ligero exceso.

En la etapa 3 del esquema 2, se forma el compuesto de fórmula (V-1) mediante calentamiento de un compuesto de fórmula (VIb-1) en presencia de un catalizador ácido tal como ácido acético. En una realización, la reacción de ciclación se realiza introduciendo el compuesto VIb-1 en una mezcla de disolventes, tal como tolueno y ácido acético al 10%, a la temperatura de reflujo del disolvente durante 8 a 16 horas. Esto proporciona la lactona deseada en forma de un sólido cristalino después del procesamiento.

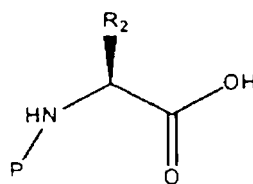
Un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (VI-1) es haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII-1)



(VII-1)

con un reactivo de Grignard formado *in situ* mediante la adición de 2-(2-bromoetil)-[1,3]dioxano a una mezcla que comprende magnesio y el compuesto de fórmula (VII-1). En una realización, la mezcla comprende adicionalmente cloruro de metilmagnesio y/o bromuro de metilmagnesio en un disolvente. Cualquier exotermia formada en la reacción puede controlarse por la velocidad de adición del bromuro.

El compuesto de fórmula (VII-1) puede formarse acoplando clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina y un compuesto de fórmula (VIII-1)



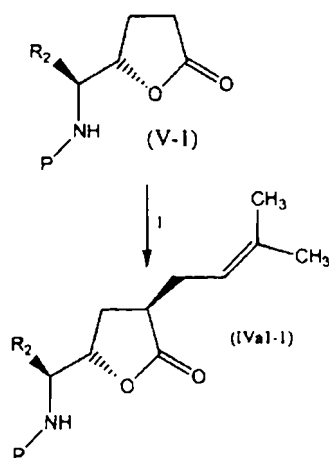
(VIII-1)

ES 2 284 871 T3

Esta reacción de acoplamiento puede realizarse mediante un procedimiento de anhídrido mixto. En un procedimiento de anhídrido mixto, se combina el compuesto VIII-1 con cloruro de metileno y se añade N-metilmorfolina seguida de cloroforniato de isobutilo. En una mezcla separada, se trata una suspensión de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxil-amina con N-metilmorfolina. Se combinan las dos mezclas de reacción y se inactivan después con una solución de ácido cítrico en agua. Este procedimiento se realiza preferiblemente a una temperatura inferior a aproximadamente 20°C, más preferiblemente inferior a aproximadamente 0°C.

Pueden utilizarse compuestos de fórmula (V-1) para producir compuestos de fórmula (IVa1-1) según el esquema 3:

Esquema 3



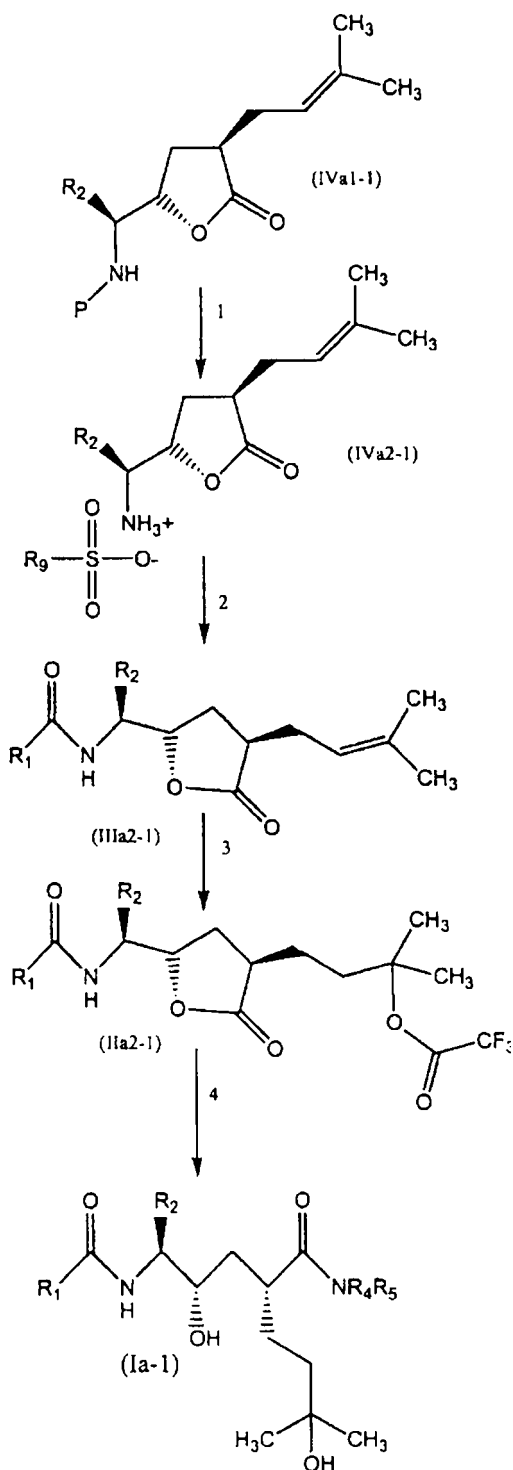
En la etapa 1 del esquema 3, el compuesto de fórmula (IVa1-1) puede formarse haciendo reaccionar 4-halo-2-metil-2-buteno y un compuesto de fórmula (V-1) en presencia de una base. Las bases ilustrativas incluyen dialquilamidas de litio tales como N-isopropil-N-ciclohexilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio, disiisopropilamida de litio e hidruro de potasio. Los disolventes adecuados incluyen disolventes apróticos polares tales como éteres (tales como tetrahydrofurano, glima o dioxano), benceno o tolueno, preferiblemente tetrahydrofurano. La reacción anteriormente citada se realiza a una temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente 0°C, preferiblemente a aproximadamente -78°C. En una realización, se realiza la alquilación de la lactona (V-1) haciendo reaccionar la lactona (V-1) con bis(trimetil-silil)amida de litio y bromuro de dimetilalilo en tetrahydrofurano a una temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente -50°C. Los tiempos de reacción se encuentran en el intervalo de varias horas, o si está presente un aditivo tal como dimetilimidazolidinona, la reacción puede completarse en minutos.

(Esquema pasa a página siguiente)

solvente orgánico o como solución acuosa de hidróxido de amonio añadida a un disolvente polar a una temperatura de aproximadamente -10°C a aproximadamente 35°C, preferiblemente a aproximadamente 30°C. Los disolventes adecuados incluyen alcoholes, tales como metanol, etanol o butanoles; éteres tales como tetrahidrofurano, glima o dioxano; o una mezcla de los mismos, incluyendo mezclas acuosas. Preferiblemente el disolvente es metanol. En una realización, el compuesto IIa1-1 se disuelve en metanol que se ha saturado con amoniaco gaseoso. En otra realización, se trata el compuesto IIa1-a en metanol con hidróxido de amonio en tetrahidrofurano a temperatura ambiente.

El esquema 5 representa un procedimiento alternativo para formar compuestos de fórmula Ia-1 a partir de compuestos de fórmula IVa1-1.

Esquema 5



ES 2 284 871 T3

En la etapa 1 del esquema 5, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (IVa1-1) con un compuesto de fórmula R_9-SO_2-X formando un compuesto de fórmula (IVa2-1). Puede realizarse cualquier reacción de desprotección ácida adecuada. En un ejemplo, se introduce un exceso de ácido p-toluenosulfónico hidratado en acetato de etilo en el compuesto IVa1-1 a temperatura ambiente. Los disolventes adecuados incluyen acetato de etilo, alcoholes, tetrahydrofurano y mezclas de los mismos. La reacción puede proceder a temperaturas ambientales o elevadas. Típicamente, la reacción se completa sustancialmente entre dos y doce horas. El compuesto IVa2-1 resultante puede cristalizarse y separarse de la mezcla de reacción con acetato de etilo caliente.

En la etapa 2 del esquema 5, puede acoplarse el compuesto IVa2-1 con un compuesto de fórmula R_1-CO-X para formar un compuesto de fórmula (IIIa2-1). Esta reacción de acoplamiento se realiza generalmente a una temperatura de aproximadamente $-30^{\circ}C$ a aproximadamente $80^{\circ}C$, preferiblemente de aproximadamente $0^{\circ}C$ a aproximadamente $25^{\circ}C$. La reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo con un reactivo de acoplamiento que active la función ácido. Los reactivos de acoplamiento ilustrativos incluyen diciclohexilcarbodiimida/hidroxibenzotriazol (DCC/HBT), N-3-dimetilaminopropil-N'-etilcarbodiimida (EDC/HBT), 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), carbonildiimidazol (CDI)/dimetilaminopiridina (DMAP) y dietilfosforilcianuro. El acoplamiento se lleva a cabo en un disolvente inerte, preferiblemente un disolvente aprótico tal como acetonitrilo, diclorometano, cloroformo o N,N-dimetilformamida. Un disolvente preferido es cloruro de metileno. En una realización, se combina ácido quinoxalínico con cloruro de metileno, cloruro de oxalilo y una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida, formando un complejo cloruro de ácido. Se añade el compuesto IVa2-1 al complejo cloruro de ácido, seguido de trietilamina, a una temperatura de aproximadamente $0^{\circ}C$ a aproximadamente $25^{\circ}C$, formando el compuesto IIIa2-1.

La etapa 3 del esquema 5 incluye hacer reaccionar un compuesto IIIa2-1 con ácido trifluoroacético produciendo un compuesto de fórmula (IIa2-1). En una realización, la hidratación con ácido trifluoroacético se realiza en disolución de cloruro de metileno a temperatura ambiente. La hidratación puede llevar varias horas hasta completarse a temperatura ambiente. Puede añadirse una cantidad catalítica de ácido sulfúrico a la solución de reacción para aumentar la velocidad de reacción.

La etapa 4 del esquema 5 incluye hacer reaccionar el compuesto de fórmula IIa2-1 con una amina de fórmula NHR_4R_5 formando un compuesto de fórmula (Ia-1). En una realización, la amina es amoniaco anhidro en un disolvente orgánico o una disolución acuosa de hidróxido de amonio añadida a un disolvente polar a una temperatura de aproximadamente $-10^{\circ}C$ a aproximadamente $35^{\circ}C$, preferiblemente a aproximadamente $30^{\circ}C$. Los disolventes adecuados incluyen alcoholes tales como metanol, etanol o butanoles; éteres tales como tetrahydrofurano, glicina o dioxano; o una mezcla de los mismos, incluyendo mezclas acuosas. Preferiblemente el disolvente es metanol. En una realización, el compuesto IIa2-1 se disuelve en metanol que se ha saturado con amoniaco gaseoso. En otra realización, el compuesto IIa2-1 en metanol se trata con hidróxido de amonio en tetrahydrofurano a temperatura ambiente.

Dispersión que contiene fármaco sólido

El fármaco está presente en la composición en una dispersión sólida de fármaco/matriz que comprende un fármaco de baja solubilidad y una matriz. Al menos una porción mayoritaria del fármaco en la dispersión es amorfa. El término "una porción mayoritaria" del fármaco significa que al menos un 60% del fármaco está en forma amorfa, en lugar de en forma cristalina. Preferiblemente, el fármaco en la dispersión es sustancialmente amorfo. Como se utiliza en la presente memoria, "sustancialmente amorfo" significa que la cantidad del fármaco en estado amorfo es de al menos un 80%. Más preferiblemente, el fármaco en la dispersión es "casi completamente amorfo", lo que significa que la cantidad de fármaco en forma amorfa es al menos un 90%, medido por difracción de rayos X en polvo o calorimetría de barrido diferencial ("DSC"), o cualquier otra medida cuantitativa estándar.

El fármaco amorfo puede existir en la dispersión de fármaco/matriz en forma de una solución sólida de fármaco distribuida homogéneamente por toda la dispersión, o una porción del fármaco puede existir en dominios relativamente ricos en fármaco. Preferiblemente, la dispersión sólida es sustancialmente homogénea de modo que el fármaco amorfo está dispersado tan homogéneamente como sea posible por toda la dispersión. Como se utiliza en la presente memoria, "sustancialmente homogéneo" significa que la cantidad de fármaco presente en dominios amorfos ricos en fármaco dentro de la dispersión es inferior a un 20%. Preferiblemente la dispersión es "completamente homogénea", lo que significa que la cantidad de fármaco en dominios ricos en fármaco es inferior a un 10%.

Aunque la dispersión puede tener algunos dominios ricos en fármaco, se prefiere que la dispersión misma tenga una sola temperatura de transición vítrea (T_g). Como alternativa, la T_g de la dispersión es al menos $3^{\circ}C$ superior a la T_g del fármaco solo. Esto es contrario a una simple mezcla física de partículas de fármaco amorfo y partículas de matriz que, cuando la matriz es amorfa, presentan generalmente dos T_g diferentes, una del fármaco y otra de la matriz. Cuando la matriz no es amorfa o no tiene una T_g , la T_g de la simple mezcla física tiene generalmente la misma T_g que las partículas de fármaco amorfo puro solo. La T_g como se utiliza en la presente memoria es la temperatura característica a la que un material vítreo, por calentamiento térmico gradual, experimenta un cambio físico relativamente rápido (por ejemplo de 10 a 100 segundos) desde un estado vítreo a un estado de goma. La T_g de la dispersión puede medirse mediante calorimetría de barrido diferencial ("DSC") o cualquier otra medida cuantitativa estándar. Las dispersiones de la presente invención que son sustancialmente homogéneas son generalmente más estables física y químicamente y, cuando se mezclan con polímeros potenciadores de la concentración, tienen propiedades mejoradas de potenciación de la concentración, y a su vez, una biodisponibilidad mejorada respecto de las dispersiones no homogéneas.

ES 2 284 871 T3

La dispersión sólida incluye también uno o más componentes además del fármaco, que se designan colectivamente como la “matriz”. La matriz se selecciona de modo que la dispersión proporcione una estabilidad física mejorada, una estabilidad química mejorada, una potenciación mejorada de la concentración, o cualquier combinación de las mismas, o las tres para el fármaco en comparación con el fármaco amorfo no dispersado solo. Por “fármaco no dispersado” se quiere indicar fármaco que no está dispersado en la matriz. La matriz puede comprender un solo componente o puede ser una mezcla de dos o más componentes. Los componentes pueden estar mezclados íntimamente para formar una sola fase o dispersión molecular.

La matriz en conjunto debe ser sólida a temperatura ambiente, y permanecer sustancialmente sólida hasta una temperatura de al menos aproximadamente 60°C, y más preferiblemente hasta una temperatura de al menos aproximadamente 70°C. Para conseguir esto, la matriz debe comprender al menos uno o más componentes con un punto de fusión superior a aproximadamente 40°C, preferiblemente superior a aproximadamente 60°C, y más preferiblemente superior a aproximadamente 70°C.

La cantidad de matriz respecto de la cantidad de fármaco presente en la dispersión de la presente invención depende del fármaco y de la matriz, y puede variar muy ampliamente desde una relación en peso de fármaco a matriz de 0,01 a aproximadamente 4 (por ejemplo 1% en peso de fármaco a 80% en peso de fármaco). Esta variará dependiendo de la dosis del fármaco. Cuando la dosis es pequeña, inferior a aproximadamente 50 mg, la relación en peso de fármaco a matriz puede ser muy pequeña, incluso inferior a 0,01. En general, cuando la dosis es relativamente alta, es decir superior a aproximadamente 50 mg, la relación de fármaco a matriz puede ser tan alta como 4.

Los componentes utilizados en la matriz son poliméricos.

El término “polimérico” se utiliza convencionalmente, representando un compuesto que está constituido por monómeros conectados conjuntamente formando una molécula mayor. Un componente polimérico está constituido generalmente por al menos aproximadamente 20 monómeros. Así, el peso molecular de un componente polimérico será generalmente de aproximadamente 2000 dalton o superior. Los componentes de matriz poliméricos darán generalmente como resultado dispersiones con una potenciación de la concentración mejorada respecto de componentes de matriz no poliméricos.

Los ejemplos de polietilenglicoles y polioxietilenglicoles incluyen polímeros CARBOWAX^(R) suministrados por Union Carbide (Danbury, Connecticut) y polímeros LUTROL E^(R) suministrados por BASF (Mount Olive, New Jersey). Los ejemplos de poli(óxido de etileno) incluyen POLOX^(R) suministrado por Union Carbide. Los ejemplos de polivinilpirrolidonas incluyen los polímeros KOLLIDON^(R) suministrados por BASF. Los ejemplos de alcoholes polivinílicos y copolímeros de alcohol polivinílico y poli(acetato de vinilo) incluyen los polímeros ELVANOL^(R) suministrados por DuPont Industrial Polymers (Wilmington, Delaware). Los ejemplos de copolímeros de polietileno-alcohol vinílico incluyen los polímeros EVAL^(R) suministrados por EVALCA (Lisle, Illinois). Los ejemplos de goma de xantano incluyen los polímeros KETROL^(R) suministrados por Monsanto Pharmaceutical Ingredients (St. Louis, Missouri). Los ejemplos de carrageninas incluyen los polímeros GELCAREN^(R) suministrados por FMC (Filadelfia, Pennsylvania). Los ejemplos de hidroxipropilcelulosa incluyen los polímeros KLUCEL^(R) suministrados por Aqualon Division of Hercules (Wilmington, Delaware). Los ejemplos de hidroxipropilmetil-celulosa incluyen los polímeros Methocel^(R) fabricados por Dow Chemical (Midland, Michigan). Los ejemplos de carboximetilcelulosa incluyen los polímeros AKUCEL^(R) suministrados por Robecco Inc. (Nueva York, Nueva York). Los ejemplos de polimetacrilatos con funciones ácido carboxílico y polimetacrilatos con funciones amina incluyen los EUDRAGITS^(R) suministrados por Röhm America Inc. (Piscataway, New Jersey). Los ejemplos de polidextrosa incluyen los polímeros LITESSE^(R) suministrados por Cultor Food Science (Ardsley, Nueva York).

Las dispersiones de fármaco y matriz pueden prepararse según cualquier proceso conocido que dé como resultado una dispersión con las propiedades descritas anteriormente. Dichos procesos incluyen procesos mecánicos, térmicos y con disolventes. Los procesos mecánicos ilustrativos incluyen molido y extrusión; los procesos en estado fundido incluyen fusión a alta temperatura, fusión modificada con disolventes y procesos de coagulación en estado fundido; y los procesos con disolventes incluyen precipitación en no disolvente, recubrimiento por pulverización y secado por pulverización. A menudo, los procesos pueden formar la dispersión mediante una combinación de dos o más tipos de procesos. Por ejemplo, cuando se utiliza un proceso de extrusión, la dispersión puede manejarse a temperatura elevada, de modo que se utilicen tanto medios mecánicos (cizalladura) como térmicos (calor) para formar la dispersión. Véanse por ejemplo las patentes de EE.UU. N° 4.801.460, 5.456.923 y 5.939.099, que describen la formación de dispersiones mediante procesos de extrusión; las patentes de EE.UU. n° 5.340.591 y n° 4.673.564 que describen la formación de dispersiones por procesos de molido; y las patentes de EE.UU. n° 5.707.646 y n° 4.894.235 que describen la formación de dispersiones mediante procesos de coagulación en estado fundido.

En una realización, la dispersión se forma mediante un proceso térmico, tal como un proceso de extrusión, un proceso de fusión o un proceso de coagulación en estado fundido. En dichos casos, la matriz se selecciona de tal modo que sea adecuada para uso en el proceso térmico. Generalmente es deseable mantener la temperatura de procesamiento tan baja como sea posible para evitar la degradación térmica del fármaco. Como tal, se prefiere que la matriz en conjunto se vuelva fluida a una temperatura inferior a aproximadamente 200°C, más preferiblemente inferior a 160°C, y lo más preferible inferior a aproximadamente 120°C. Una matriz que se vuelve fluida a una temperatura superior a ésta debe utilizarse sólo con fármacos que sean térmicamente estables a la temperatura de procesamiento requerida.

ES 2 284 871 T3

Los materiales ejemplares que son adecuados como componente de matriz para procesos térmicos incluyen: alcoholes tales como alcohol estearílico y alcohol cetílico; ácidos orgánicos tales como ácido esteárico, ácido cítrico y ácido málico; azúcares tales como glucosa, xilitol, sorbitol y maltitol; ésteres de ácidos grasos tales como mono-, di- y triglicéridos, mono-, di- y triestearatos de glicerilo, mono-, di- y tribehenatos de glicerilo, monoesterato de sorbitán, monoesterato de sacarosa, éster glicerílico (palmítico esteárico), ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán; ceras tales como cera microcristalina, cera de parafina, cera de abeja, cera sintética, cera de ricino y cera de carnauba; alquil-sulfatos tales como laurilsulfato de sodio y polímeros tales como polietilenglicoles, polioxietilenglicoles, copolímeros de polietileno-propilenglicol, poloxámeros, poli(óxido de etileno), polivinilpirrolidinona (también designada como polivinilpirrolidona o povidona o PVP), alcohol polivinílico, copolímeros de polietileno-alcohol vinílico, copolímeros de alcohol polivinílico y poli(acetato de vinilo), polimetacrilatos con funciones ácido carboxílico y polimetacrilatos con funciones amina. Aunque se han discutido materiales específicos como adecuados para uso solos en las dispersiones formadas por procesamiento térmico, las combinaciones de materiales pueden ser también adecuadas. Por ejemplo, puede combinarse un componente de matriz insoluble en agua tal como cera microcristalina con un componente de matriz altamente soluble en agua tal como un poloxámero, formando una matriz dispersable en agua.

La matriz puede incluir un plastificante como componente de la matriz para reducir la temperatura de procesamiento. Los plastificantes ilustrativos incluyen aceites minerales, vaselina, alcoholes de lanolina, polietilenglicol, polipropilenglicol, sorbitol, trietanolamina, benzoato de bencilo, sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, monoestearato de glicerilo, triacetina y citrato de trietilo. La cantidad de plastificante utilizada dependerá del punto de fusión de los demás componentes de matriz y de la temperatura de procesamiento deseada. Típicamente, la relación de plastificante a matriz será de 0,01 a 0,5, más típicamente de 0,05 a 0,1. Pueden utilizarse también disolventes o agentes de hinchamiento tales como agua, alcoholes, cetonas y similares para reducir la temperatura de procesamiento y mejorar la procesabilidad de la composición.

Un proceso térmico preferido es un proceso de extrusión. En este caso, el fármaco de baja solubilidad y el componente o componentes de matriz pueden combinarse in seco, con o sin la adición de un plastificante, y alimentarse a la combinación a un dispositivo de extrusión de doble husillo. El fármaco de baja solubilidad puede ser sustancialmente amorfo antes de formar la combinación, pero éste no es un requisito del proceso. El dispositivo de extrusión de doble husillo está diseñado de tal manera que haya suficiente calor y energía mecánica (por ejemplo de cizalladura) para formar una dispersión, sin la degradación del fármaco o la matriz. La temperatura de procesamiento puede variar de aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 200°C, dependiendo del punto de fusión del fármaco y de los materiales de matriz. Generalmente, cuanto mayor es el punto de fusión del fármaco y de los componentes de matriz, mayor es la temperatura de procesamiento.

Cuando el fármaco tiene una alta solubilidad en la matriz, se requerirá una menor cantidad de energía mecánica para formar la dispersión. En dichos casos, la temperatura de procesamiento puede ser inferior a la temperatura de fusión del fármaco amorfo no dispersado, pero superior al punto de fusión de al menos una porción de los materiales de matriz, puesto que el fármaco se disolverá en la matriz fundida.

Cuando el fármaco tiene una baja solubilidad en la matriz, puede requerirse una cantidad mayor de energía mecánica para formar la dispersión. En este caso, la temperatura de procesamiento puede tener que ser superior al punto de fusión del fármaco y al menos de algunos de los componentes de matriz. Puede ser necesaria una alta cantidad de energía mecánica para mezclar el fármaco fundido con los componentes de matriz para formar una dispersión. Típicamente, se seleccionan la temperatura de procesamiento menor y el diseño de extrusor que confiera la menor cantidad de energía mecánica (por ejemplo de cizalladura) que produzca una dispersión satisfactoria para minimizar la exposición del fármaco a condiciones extremas.

Otro procedimiento preferido de formación de dispersiones es el “procesamiento con disolvente”, que consiste en la disolución de al menos una porción del fármaco y al menos una porción de uno o más componentes de matriz en un disolvente común. El termino “disolvente” se utiliza ampliamente, e incluye mezclas de disolventes. “Común” significa en este caso que el disolvente, que puede ser una mezcla de compuestos, disolverá simultáneamente al menos una porción del fármaco y el(los) material(es) de matriz.

Los materiales ejemplares que son adecuados para uso como componente de matriz para procesamiento con disolvente incluyen alcoholes tales como alcohol estearílico y alcohol cetílico; ácidos orgánicos tales como ácido esteárico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fumárico y ácido málico; sales como cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de litio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, sulfato de sodio, sulfato de potasio, carbonato de sodio y sulfato de magnesio; aminoácidos tales como alanina y glicina; azúcares tales como glucosa, sacarosa, xilitol, fructosa, lactosa, manitol, sorbitol y maltitol; ésteres de ácidos grasos tales como (mono y di)estearatos de glicerilo, triglicéridos, monoesterato de sorbitán, monoesterato de sacarosa, éster glicerílico (palmítico esteárico), ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán; ceras tales como cera microcristalina, cera de parafina, cera de abeja, cera sintética, cera de ricino y cera de carnauba; alquilsulfatos tales como laurilsulfato de sodio y laurilsulfato de magnesio; fosfolípidos tales como lecitina; proteínas tales como gelatina y albúmina; y polímeros tales como polietilenglicoles, polioxietilenglicoles, copolímeros de polietileno-propilenglicol, poli(óxidos de etileno), polivinilpirrolidinona (también designada como polivinilpirrolidona o povidona o PVP), alcohol polivinílico, copolímeros de polietileno-alcohol vinílico, copolímeros de alcohol polivinílico y poli(acetato de vinilo), goma de xantano, carragenina, hidroxipropil-celulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, carboximetilcelulosa, polimetacrilatos con funciones ácido carboxílico, polimetacrilatos con funciones amina, quitosano, quitina, polidextrosa y dextrina. Aunque se han discutido materiales específicos como adecuados

para uso solos en las dispersiones formadas por procesamiento con disolventes, pueden ser adecuadas también combinaciones de materiales.

Después de que se hayan disuelto al menos una porción de cada uno del fármaco y la matriz, se elimina el disolvente mediante evaporación o mediante mezclado con un no disolvente. Los procesos ilustrativos son secado por pulverización, recubrimiento por pulverización (recubrimiento en cubeta, recubrimiento en lecho fluidizado, etc.), y precipitación mediante mezclado rápido del fármaco y la solución de matriz con CO₂, hexano, heptano, agua de pH apropiado o algún otro no disolvente. Preferiblemente, la eliminación del disolvente da como resultado una dispersión sólida que es sustancialmente homogénea. Para alcanzar este fin, es generalmente deseable eliminar rápidamente el disolvente de la solución, tal como en un proceso en el que la solución se atomiza y el fármaco y la matriz solidifican rápidamente.

En una realización, el disolvente se elimina mediante el proceso de secado por pulverización. El término secado por pulverización se utiliza convencionalmente, y representa en su sentido amplio procesos que implican la ruptura de mezclas líquidas en pequeñas gotas (atomización) y la rápida eliminación del disolvente de la mezcla en un recipiente (aparato de secado por pulverización) en el que existe una potente fuerza impulsora para la evaporación del disolvente de las gotas. La potente fuerza impulsora para la evaporación de disolvente se proporciona generalmente manteniendo la presión parcial del disolvente en el aparato de secado por pulverización bastante por debajo de la presión de vapor del disolvente a la temperatura de las gotas secadas. Esto se consigue (1) manteniendo la presión en el aparato de secado por pulverización a vacío parcial (por ejemplo, de 0,01 a 0,50 atm); (2) mezclando las gotas líquidas con un gas de secado caliente; o (3) ambos. Además, al menos una porción del calor requerido para la evaporación del disolvente puede proporcionarse mediante el calentamiento de la solución de pulverización.

Los disolventes adecuados para secado por pulverización pueden ser agua o cualquier compuesto orgánico en el que al menos una porción del fármaco y la matriz sean mutuamente solubles. Preferiblemente, el disolvente es también volátil, con un punto de ebullición de 150°C o inferior. Además, el disolvente debe tener una toxicidad relativamente baja y eliminarse de la dispersión en un grado que sea aceptable según las directrices del International Committee on Harmonization (ICH) (Comité internacional de armonización). La eliminación del disolvente a este nivel puede requerir una etapa de procesamiento tal como secado en bandeja o secado en lecho fluidizado después de los procesos de secado por pulverización o recubrimiento por pulverización. Los disolventes preferidos incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y butanol; cetonas tales como acetona, metiletilcetona y metilisobutilcetona; ésteres tales como acetato de etilo y acetato de propilo; y diversos otros disolventes tales como acetonitrilo, cloruro de metileno, tolueno y 1,1,1-tricloroetano. A menudo son deseables mezclas, particularmente mezclas de un disolvente orgánico tal como metanol, etanol o acetona y agua. Pueden utilizarse también disolventes de menor volatilidad tales como dimetilacetamida o dimetilsulfóxido. Pueden utilizarse también mezclas de disolventes tales como metanol al 50% y acetona al 50%, así como mezclas con agua, siempre que al menos una porción de la matriz y el fármaco sean suficientemente solubles para hacer practicable el proceso de secado por pulverización.

Generalmente, la temperatura y la velocidad de flujo del gas de secado se seleccionan de modo que las gotas de solución de fármaco/matriz están lo suficientemente secas en el momento en el que alcanzan la pared del aparato para ser esencialmente sólidas, de modo que forman un polvo fino sin pegarse a la pared del aparato. La longitud real de tiempo para conseguir este grado de sequedad depende del tamaño de las gotas. Los tamaños de gota se encuentran generalmente en el intervalo de 1 µm a 500 µm de diámetro, siendo más típico de 5 a 100 µm. La alta relación de superficie a volumen de las gotas y la alta fuerza impulsora para la evaporación del disolvente conduce a tiempos reales de secado de unos pocos segundos o inferiores, y más típicamente inferiores a 0,1 segundos. Este rápido secado es a menudo crítico para que las partículas mantengan una dispersión homogénea uniforme en lugar de separarse en fases rica en fármaco y rica en matriz. Los tiempos de solidificación deben ser inferiores a 100 segundos, preferiblemente inferiores a unos pocos segundos, y más preferiblemente inferiores a 1 segundo. En general, para conseguir esta rápida solidificación de la solución de fármaco/matriz se prefiere que el tamaño de las gotas formadas durante el proceso de secado por pulverización sea menor de aproximadamente 100 µm de diámetro. Las partículas sólidas resultantes así formadas son generalmente menores de aproximadamente 100 µm de diámetro.

Después de la solidificación, el polvo sólido se queda típicamente en la cámara de secado durante aproximadamente 5 a 60 segundos, evaporándose adicionalmente disolvente del polvo sólido. El contenido final de disolvente de la dispersión sólida cuando sale del secador debe ser bajo, puesto que esto reduce la movilidad de las moléculas de fármaco en la dispersión, mejorando así su estabilidad. Generalmente, el contenido de disolvente de la dispersión cuando deja la cámara de secado por pulverización debe ser inferior a aproximadamente un 10% en peso, y preferiblemente inferior a aproximadamente un 2% en peso. En algunos casos, puede ser preferible pulverizar un disolvente o una solución de un estabilizante u otro excipiente en la cámara de secado por pulverización para formar gránulos, siempre que la dispersión no se vea afectada adversamente.

Los procesos de secado por pulverización y el equipo de secado por pulverización se describen en general en *Perry's Chemical Engineer's Handbook*, 6ª edición (R.H. Perry, D.W. Green, J.O. Maloney, Eds.) McGraw-Hill Book Co. 1984, páginas 20-54 a 20-57. Se revisan más detalles sobre los procesos y equipos de secado por pulverización por Marshall en "Atomization and Spray-Drying", 50 *Chem. Eng. Prog. Monogr. Series 2* (1954).

Además, la matriz puede incluir componentes adicionales opcionales tales como tensioactivos, modificadores del pH, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, etc.

Estabilidad mejorada del fármaco

En un aspecto de la invención, el fármaco de baja solubilidad de la composición de dispersión de fármaco/matriz y el polímero potenciador de la concentración puede mejorar la estabilidad respecto del fármaco en una composición de control. La estabilidad mejorada puede ser física, química o ambas. Cuando se evalúa la estabilidad química, la composición de control puede ser el fármaco en forma amorfa no dispersada mezclado con una cantidad equivalente de polímero potenciador de la concentración, o puede ser una dispersión del fármaco y el polímero potenciador de la concentración. Cuando se evalúa la estabilidad física, la composición de control es el fármaco amorfo no dispersado.

En un aspecto, el fármaco en la dispersión tiene una estabilidad física mejorada respecto de una composición de control. Por estabilidad física mejorada se quiere indicar que el fármaco dispersado en la matriz permanece amorfo o no cristalino, o al menos cristaliza más lentamente que la composición de control. Esta estabilidad física aumentada puede surgir de la formación de una dispersión que es termodinámica o cinéticamente estable.

Las dispersiones termodinámicamente estables pueden formarse seleccionando la matriz y la relación fármaco/matriz de tal modo que al menos una porción mayoritaria del fármaco esté disuelta en la matriz en un conjunto particular de condiciones de temperatura y humedad relativa. Al menos “una porción mayoritaria” significa que al menos un 60% en peso del fármaco está disuelto. Más preferiblemente, al menos un 80% del fármaco está disuelto, y aún más preferiblemente al menos un 90% del fármaco está disuelto en la matriz. En dichos casos, la dispersión de fármaco/matriz puede decirse que es “termodinámicamente estable” (en un conjunto particular de condiciones), y así el fármaco permanece disuelto indefinidamente en la matriz siempre que se almacene en condiciones apropiadas. Es decir, la energía libre del fármaco en la dispersión de fármaco/matriz es inferior a la energía libre del fármaco en la forma cristalina. En dichas condiciones, la dispersión puede ser una solución sólida de fármaco amorfo en la matriz. La solubilidad del fármaco en la matriz es una función de la temperatura y del contenido de agua de la dispersión de fármaco/matriz. La dispersión de fármaco/matriz debe almacenarse a una temperatura y humedad relativa apropiadas para que el fármaco permanezca soluble en la matriz. Como se utiliza en la presente memoria, las dispersiones termodinámicamente estables de fármaco/matriz son aquellas que son termodinámicamente estables en condiciones de almacenamiento convencionales, es decir, de 25°C a 50°C y de un 20% a un 75% de humedad relativa.

Para las dispersiones de fármaco/matriz termodinámicamente estables, el componente de matriz se selecciona para complementar las características físicas del fármaco, dando como resultado la solubilidad mejorada del fármaco en la matriz. Puede utilizarse la comparación de las propiedades físicas del fármaco y los materiales de matriz, tales como el equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB), parámetros de solubilidad o el valor de logP para seleccionar componentes de matriz adecuados para uso con un fármaco específico para obtener una dispersión termodinámicamente estable. Por ejemplo, cuando el fármaco es relativamente hidrófobo, al menos una porción de la matriz debe ser relativamente hidrófoba. Los componentes de matriz hidrófobos ilustrativos incluyen glicéridos, ácidos grasos y alcoholes grasos. Si el fármaco es relativamente hidrófilo, preferiblemente al menos una porción de la matriz debe ser hidrófila. Los componentes de matriz hidrófilos ilustrativos incluyen ácidos orgánicos, monoglicéridos de cadena corta, ácidos grasos de cadena corta, azúcares, povidona, polivinilpirrolidona (también designada como polivinilpirrolidona o povidona o PVP), poli(óxidos de etileno) y polietilenglicoles. En general, la relación fármaco/matriz dependerá del fármaco y matriz particulares. Cuando el fármaco es completamente miscible con la matriz, la relación de fármaco, matriz puede ser cualquier valor. Cuando el fármaco no es completamente miscible con la matriz, la concentración de fármaco en la matriz debe ser inferior a la concentración de nucleación. Ésta es típicamente de aproximadamente 1,5 a 3 veces la solubilidad del fármaco en la matriz. Así, se prefiere que la matriz se seleccione de modo que la solubilidad del fármaco en la matriz sea de al menos un 30%, y más preferiblemente de al menos un 50% de la concentración del fármaco en la matriz.

Como alternativa, cuando el contenido de fármaco en la dispersión supera la solubilidad del fármaco en la matriz, la dispersión puede ser sin embargo “cinéticamente estable”, incluso si la dispersión no es termodinámicamente estable. Por “cinéticamente estable” se quiere indicar simplemente que incluso si la energía libre del fármaco es inferior en la forma cristalina que la dispersión de fármaco/matriz, la matriz interfiere con la capacidad del fármaco de cristalizar. La estabilidad cinética puede surgir por una serie de mecanismos, incluyendo (1) la simple dilución del fármaco en la matriz de modo que la distancia entre moléculas de fármaco adyacentes esté aumentada respecto de una composición de control, (2) una movilidad reducida tal que la velocidad de difusión del fármaco en la matriz sea inferior a la velocidad de difusión del fármaco en una composición de control; y (3) la interacción del fármaco y la matriz de modo que esté inhibida la nucleación o crecimiento de cristales de fármaco.

Las dispersiones que son cinéticamente estables debido a la dilución pueden obtenerse formando simplemente una dispersión homogénea diluida. Así, las condiciones de procesamiento deben seleccionarse para dar como resultado una dispersión que sea al menos sustancialmente homogénea, y más preferiblemente completamente homogénea. Por ejemplo, puede utilizarse un proceso térmico en el que el fármaco es soluble en la matriz a la temperatura de procesamiento (por ejemplo en un proceso térmico tal como coagulación en estado fundido), y después se solidifica rápidamente por enfriamiento. Generalmente, la solubilidad mejora cuanto más se reduce la relación fármaco/matriz. Preferiblemente, la relación fármaco/matriz es de 20 o inferior, y más preferiblemente es de 10 o inferior.

Las dispersiones de fármaco/matriz cinéticamente estables pueden formarse también reduciendo la movilidad del fármaco en la dispersión. La movilidad del fármaco puede reducirse seleccionando los componentes de matriz de tal modo que la T_g de la dispersión de fármaco/matriz resultante sea mayor que la de la composición de control.

ES 2 284 871 T3

Los componentes de matriz ilustrativos con valores de T_g relativamente altos incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, maltodextrina, povidona, almidón, dextrina y trehalosa. En general, la T_g aumenta al aumentar el peso molecular. Así, por ejemplo, los oligómeros sacáridos (tales como maltodextrina, povidona, almidón y dextrina) tienen generalmente una T_g mayor que los trisacáridos (tales como trehalosa), que a su vez son superiores a la de los disacáridos (tales como sacarosa y lactosa), que a su vez son superiores a la de los monosacáridos (tales como glucosa).

Cuando se consigue una estabilidad cinética debido a un alto valor de T_g , el contenido de matriz y de fármaco en la dispersión deben seleccionarse de tal modo que la T_g de la dispersión resultante, cuando está equilibrada con aire húmedo con una humedad relativa de aproximadamente el 50%, es de al menos 30°C, y preferiblemente superior a aproximadamente 50°C. Preferiblemente se forma una dispersión sustancialmente homogénea del fármaco y la matriz. Aún más preferiblemente, la T_g del material de matriz debe ser suficientemente alto de tal modo que la T_g de la dispersión resultante sea superior a aproximadamente 70°C, más preferiblemente superior a aproximadamente 75°C, y lo más preferiblemente superior a aproximadamente 100°C.

Las dispersiones de fármaco/matriz cinéticamente estables pueden formarse también inhibiendo la cristalización, inhibiendo la nucleación o el crecimiento de cristales o ambos. Generalmente, para ser un inhibidor de la cristalización, la matriz debe dar como resultado una fuerte interacción fármaco/matriz. La matriz se selecciona para tener una interacción química "complementaria" con el fármaco. Se dan a continuación ejemplos de dichas interacciones complementarias.

Propiedad del fármaco	Propiedad complementaria de la matriz
Catiónico	Aniónico
Aniónico	Catiónico
Donante de electrones	Aceptor de electrones
Aceptor de electrones	Donante de electrones
Donante de enlace de hidrógeno	Aceptor de enlace de hidrógeno
Aceptor de enlace de hidrógeno	Donante de enlace de hidrógeno

La interacción química complementaria entre el fármaco y la matriz reduce la energía libre del fármaco en la proximidad de la matriz e inhibe la formación de áreas ricas en fármaco.

En otros casos, la matriz se selecciona de tal modo que la interacción no es químicamente complementaria, pero sigue dando como resultado una fuerte interacción física fármaco/matriz. Los ejemplos de dichas interacciones físicas incluyen (1) si el fármaco es polar, seleccionar una matriz polar; y (2) si el fármaco es hidrófobo, seleccionar una matriz hidrófoba. Estas interacciones físicas reducen la energía libre del fármaco en la matriz.

Puesto que la estabilidad cinética puede conseguirse mediante uno o más mecanismos, la matriz puede seleccionarse para reducir la velocidad de cristalización del fármaco mediante uno o más mecanismos. Por ejemplo, puede seleccionarse una matriz que tenga una T_g alta (para reducir la movilidad), que tenga una propiedad complementaria respecto del fármaco (para inhibir la cristalización), y que pueda procesarse para proporcionar una dispersión homogénea con una baja relación de fármaco/matriz (dilución).

La estabilidad física del fármaco en la matriz debe evaluarse midiendo la velocidad de cambio en el estado físico del fármaco de amorfo a cristalino en la matriz, y comparando la velocidad con la velocidad correspondiente de cambio proporcionada por una composición de control. La composición de control es fármaco amorfo no dispersado solo. La velocidad de cambio puede medirse determinando la fracción de fármaco en estado cristalino en la matriz o en el control a lo largo del tiempo. Esto puede medirse mediante cualquier medida física estándar, tal como difracción de rayos X, DSC, RMN en estado sólido o microscopía de barrido electrónico ("SEM"). Las composiciones físicamente estables de la presente invención cristalizarán a una velocidad más lenta que una composición de control. Preferiblemente la velocidad de cristalización del fármaco en la dispersión de fármaco/matriz es inferior a un 90%, y más preferiblemente inferior a un 80% de la velocidad de cristalización de una composición de control.

En otro aspecto de la invención, la matriz se selecciona de tal modo que el fármaco en la dispersión tenga una estabilidad química mejorada en comparación con una composición de control. La composición de control puede ser el fármaco en estado amorfo no dispersado (es decir, no dispersado en un material de matriz) mezclado con el polímero potenciador de la concentración, o el control puede ser una dispersión del fármaco en polímero potenciador de la concentración. Como se utiliza en la presente memoria, "estabilidad química" designa la velocidad de degradación química del fármaco en un entorno de almacenamiento típico. Los tipos de reacciones de degradación que pueden

tener lugar incluyen, pero sin limitación, hidrólisis, lactonización, esterificación, oxidación, reducción, ciclación de anillo y transesterificación. La dispersión del fármaco en la matriz da como resultado preferiblemente una velocidad de degradación reducida del fármaco amorfo en la dispersión respecto de al menos uno, y preferiblemente ambos, de los controles descritos anteriormente.

En general, la degradación del fármaco puede medirse utilizando cualquier procedimiento convencional para medir la pureza o potencia del fármaco en una composición farmacéutica. Por ejemplo, la cantidad de fármaco activo presente en una dispersión puede medirse inicialmente utilizando cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o cualquier otra técnica analítica bien conocida en la técnica. Como alternativa, la cantidad de fármaco presente inicialmente puede calcularse a partir de la cantidad de fármaco presente en la formulación de dispersión. La potencia de la dispersión puede medirse después de almacenamiento en condiciones controladas de temperatura y humedad durante un periodo de tiempo apropiado. Una reducción de la potencia indica que ha ocurrido una reacción química, que conduce a una reducción de la cantidad de fármaco activo presente en la dispersión, y es una indicación de una mala estabilidad química.

Un procedimiento alternativo utilizado para evaluar la estabilidad química es analizar la velocidad de aumento de la cantidad de producto(s) de degradación del fármaco en la dispersión, lo que indicaría la reacción del fármaco. Puede utilizarse una HPLC u otra técnica analítica para determinar la concentración del (de los) producto(s) de degradación del fármaco en una dispersión. La cantidad de producto(s) de degradación se mide antes y después del almacenamiento en condiciones controladas de almacenamiento. El grado de aumento de producto(s) de degradación del fármaco puede utilizarse para determinar la cantidad de reducción en porcentaje de la "pureza del fármaco". La "pureza porcentual del fármaco" se define como 100 veces la cantidad total del fármaco presente dividida entre la cantidad total de fármaco presente inicialmente. Así, puede calcularse el porcentaje de pureza del fármaco en cualquier momento dado por la fórmula:

$$\% \text{ en peso de pureza del fármaco} = \left(\frac{\text{cantidad total de fármaco presente}}{\text{cantidad total de fármaco presente inic.}} \right) \times 100$$

Cuando la pureza del fármaco se calcula a partir de la cantidad total de impurezas, la "pureza porcentual del fármaco" puede calcularse suponiendo que la "cantidad total de fármaco presente inicialmente", dada en % en peso, es igual al 100% en peso menos el % en peso de impurezas iniciales totales, y que la "cantidad total de fármaco presente" es igual al 100% en peso menos el % en peso de impurezas totales después del almacenamiento, es decir, algún tiempo después. Este procedimiento es equivalente a calcular al "pureza porcentual del fármaco" con la fórmula:

$$\% \text{ en peso de pureza del fármaco} = \left[1 - \left(\frac{\text{cantidad total de impurezas presentes}}{\text{cantidad total de fármaco presente inic.}} \right) \right] \times 100$$

La velocidad a la que se realiza la degradación depende generalmente de las condiciones de almacenamiento. El fármaco, cuando se formula como una composición de la presente invención, debe ser estable en condiciones de temperatura y humedad ambientales (por ejemplo, humedades relativas del 20% al 60%) durante largos periodos de tiempo, tales como meses o años. Sin embargo, para acelerar el ensayo, las condiciones de almacenamiento pueden emplear temperatura y/o humedad elevadas para simular tiempos de almacenamiento más largos en condiciones ambientales. El tiempo de almacenamiento puede variar desde unos pocos días a semanas o meses, dependiendo de la reactividad del fármaco y de las condiciones de almacenamiento.

El "grado de degradación" del fármaco después del almacenamiento puede determinarse sustrayendo el porcentaje de pureza final del fármaco (determinado por medida de la reducción del fármaco presente o del aumento de la cantidad de productos de degradación del fármaco presentes) del porcentaje de pureza inicial del fármaco. Por ejemplo, para una dispersión que contiene inicialmente 100 mg de fármaco, y sin impurezas mensurables, la pureza porcentual inicial del fármaco es del 100% en peso. Si, después del almacenamiento, la cantidad de fármaco en la dispersión se reduce a 95 mg, la pureza porcentual final del fármaco sería de un 95% en peso y el "grado de degradación" es de un 5% en peso (100% en peso-95% en peso). Como alternativa, si se encontró inicialmente que 100 mg de sustancia de fármaco tenía 1 mg de impurezas presentes, habría una "pureza porcentual del fármaco" inicial de un 99% en peso. Si, después del almacenamiento, las impurezas totales presentes hubieran aumentado a un 6% en peso, la pureza porcentual final del fármaco sería de un 94% en peso, y el "grado de degradación" sería de un 5% en peso (99% en peso-94% en peso).

Como alternativa, el "grado de degradación" puede determinarse sustrayendo de la cantidad de uno o más productos de degradación de fármaco específicos presentes inicialmente de la cantidad de ese producto específico de

degradación después del almacenamiento. Dicha medida es útil cuando hay varios productos de degradación del fármaco, de los cuales sólo uno (o unos pocos) es importante. El grado de degradación puede calcularse basándose sólo en los productos de degradación que son de importancia, en lugar de en todos los productos de degradación. Por ejemplo, si un fármaco contiene inicialmente un producto específico de degradación a un 1% en peso, y después del almacenamiento la concentración de ese producto de degradación era del 6% en peso, el grado de degradación sería del 5% en peso (6% en peso-1% en peso).

Puede determinarse el grado relativo de mejora de la estabilidad química tomando la relación entre el grado de degradación del fármaco en una composición de control y el grado de degradación del fármaco en una composición de ensayo de la presente invención en las mismas condiciones de almacenamiento durante el mismo periodo de tiempo de almacenamiento. La composición de ensayo es simplemente la dispersión de fármaco/matriz mezclada con el polímero potenciador de la concentración. La composición de control puede ser el fármaco amorfo solo mezclado con el polímero potenciador de la concentración, o puede ser una dispersión del fármaco y del polímero potenciador de la concentración (es decir, el polímero potenciador de la concentración sustituye a la matriz de la dispersión en la composición de ensayo). Por ejemplo, cuando el grado de degradación de un fármaco en una composición de ensayo constituida por un fármaco y una matriz es de un 1% en peso, y el grado de degradación de una dispersión de control de fármaco y polímero potenciador de la concentración es de un 50% en peso, el grado relativo de mejora es de 50% en peso/1% en peso o 50. Para dispersiones de fármacos y matriz de este aspecto de la presente invención, el grado relativo de mejora es al menos de 1,25. Cuando el fármaco es particularmente inestable pueden ser necesarios grados relativos de mejora mayores para que la estabilidad química de la dispersión sea farmacéuticamente aceptable. En dichos casos, la invención proporciona una mayor estabilidad química cuando el grado relativo de mejora es al menos de 2, preferiblemente al menos de 5, y aún más preferiblemente al menos de 10. De hecho, algunas dispersiones pueden alcanzar un grado relativo de mejora superior a 100.

Las condiciones de almacenamiento y el tiempo de almacenamiento particulares pueden seleccionarse como sea conveniente dependiendo de la estabilidad del fármaco, del polímero potenciador de la concentración utilizado y de la relación fármaco a polímero potenciador de la concentración. Cuando el fármaco es particularmente inestable, o cuando la dispersión tiene una baja relación de fármaco a polímero, pueden utilizarse entonces periodos de almacenamiento más cortos. Cuando la velocidad de degradación del fármaco es lineal, el grado relativo de mejora será independiente del tiempo de almacenamiento. Sin embargo, cuando la velocidad de degradación del fármaco no es lineal en condiciones controladas de almacenamiento, el ensayo de estabilidad utilizado para comparar la dispersión de ensayo con la dispersión de control se selecciona preferiblemente de modo que el grado de degradación sea suficientemente grande para que pueda medirse con exactitud. Típicamente, el periodo de tiempo se selecciona de modo que se observe un grado de degradación de al menos un 0,1% en peso a un 0,2% en peso. Sin embargo, el periodo de tiempo no es tan largo como para que la relación de fármaco a polímero cambie sustancialmente. Típicamente, el periodo de tiempo es tal que el grado de degradación observado para la composición de ensayo es inferior al 50% en peso, y preferiblemente inferior al 20% en peso. Cuando la velocidad de degradación del fármaco en la composición de control es relativamente lenta, el ensayo se realiza preferiblemente a lo largo de un periodo suficientemente largo de tiempo en condiciones controladas de almacenamiento para permitir una comparación significativa de la estabilidad de la composición de ensayo con la dispersión de control.

Un ensayo de estabilidad que puede utilizarse para ensayar si una composición satisface los criterios de estabilidad química descritos anteriormente es el almacenamiento de la composición de ensayo y la composición de control durante seis meses a 40°C y un 75% de HR. Puede resultar evidente un grado de mejora relativo en un tiempo más corto, tal como de tres a cinco días, y pueden utilizarse tiempos de almacenamiento más cortos para algunos fármacos. Cuando se comparan composiciones en condiciones de almacenamiento similares a las condiciones ambientales aproximadas, por ejemplo 25°C y 60% de HR, el periodo de almacenamiento puede tener que ser de varios meses hasta dos años.

Además, se prefiere que las composiciones que comprenden fármaco y matriz den como resultado la estabilidad del fármaco de modo que el fármaco tenga un grado de degradación inferior a aproximadamente un 2% en peso, más preferiblemente inferior a aproximadamente un 0,5% en peso, y lo más preferiblemente inferior a aproximadamente un 0,1% en peso cuando se almacena a 40°C y 75% de HR durante seis meses, o inferior a un 2% en peso, más preferiblemente inferior a un 0,5% en peso, y más preferiblemente inferior a un 0,1% en peso cuando se almacena a 25°C y 60% de HR durante un año, o inferior a aproximadamente un 2% en peso, más preferiblemente inferior a aproximadamente un 0,5% en peso, y más preferiblemente inferior a aproximadamente un 0,1% en peso cuando se almacena en condiciones ambientales durante dos años. Sin embargo, las composiciones de la presente invención pueden tener un grado de degradación que es muy superior a los valores preferidos, siempre que la composición de ensayo alcance el grado de mejora respecto de una composición de control como se ha descrito anteriormente.

La dispersión del fármaco en una matriz adecuada puede dar como resultado una estabilidad química mejorada del fármaco mediante muchos posibles mecanismos. Por ejemplo, la estabilidad química mejorada del fármaco puede tener lugar aislando el fármaco de los reactantes potenciales, reduciendo la movilidad del fármaco, y por tanto la velocidad de reacción del fármaco, o ambos. En dichos casos, la matriz debe seleccionarse de tal modo que preferiblemente no reaccione o catalice reacciones con el fármaco, o si lo hace, que dicha reacción sea aceptablemente lenta. Además, la matriz debe seleccionarse de tal modo que cualquier producto de degradación del material de matriz mismo no sea reactivo con el fármaco. La matriz no debe contener tampoco niveles inaceptablemente altos de impurezas que podrían conducir a la degradación del fármaco.

Muchos de los materiales de matriz citados anteriormente para la formación de dispersiones pueden ser adecuados para uso en la formación de dispersiones químicamente estables, dependiendo de la naturaleza y la reactividad del fármaco. Los expertos en la técnica reconocerán que la selección de una matriz para la formación de dispersiones químicamente estables requerirá la selección de la matriz a la vista de la naturaleza química particular del fármaco, de modo que la dispersión proporcione la estabilidad química apropiada. Por ejemplo, cuando el fármaco es sensible a ácidos, la matriz debe ser neutra o básica.

Las composiciones de la presente invención son particularmente útiles cuando el fármaco reacciona con el polímero potenciador de la concentración. Por ejemplo, la presente invención puede utilizarse cuando el fármaco es sensible a ácidos y se desea utilizar un polímero ácido potenciador de la concentración. A menudo, se prefieren polímeros ácidos potenciadores de la concentración, debido a que dichos polímeros a menudo dan como resultado una concentración acuosa del fármaco superior en el entorno de uso. Sin embargo, los polímeros ácidos pueden interactuar de forma adversa con el fármaco, especialmente si el fármaco está dispersado en el polímero ácido. Como consecuencia, la presente invención resuelve este problema formando una dispersión con una matriz neutra relativamente no reactiva para estabilizar químicamente el fármaco. Por ejemplo, el fármaco sensible a ácidos puede dispersarse en una cera neutra o alcohol o un polímero neutro tal como poli(óxido de etileno), polietilenglicol o polivinil-pirrolidona (PVP). La dispersión se mezcla con un polímero potenciador de la concentración, dando como resultado una dispersión que tiene una estabilidad química mejorada respecto de una simple mezcla física del fármaco amorfo no dispersado y el polímero potenciador de la concentración, o una dispersión del fármaco y el polímero potenciador de la concentración.

Preparación de composiciones

Las composiciones de la presente invención pueden prepararse mediante cualquier procedimiento que dé como resultado una mezcla de la dispersión de fármaco/matriz y polímero potenciador de la concentración. Los procesos de mezclado incluyen procesamiento físico así como procesos de granulación en húmedo y recubrimiento. Puede utilizarse cualquier procedimiento de mezclado convencional que no convierta sustancialmente la dispersión de fármaco/matriz y el polímero potenciador de la concentración en otra dispersión molecular. La mezcla resultante puede ser una composición sólida que comprende el polímero potenciador de la concentración suspendido en la dispersión de fármaco/matriz, una mezcla de partículas de fármaco/matriz separadas y partículas potenciador de la concentración dispersadas entre sí, una serie de las respectivas capas de dispersión de fármaco/matriz y polímero potenciador de la concentración, o cualquier otra mezcla de la dispersión de fármaco/polímero y polímero potenciador de la concentración.

Por ejemplo, los procedimientos de mezclado incluyen mezclado convectivo, mezclado con cizalladura o mezclado difusivo. El mezclado convectivo implica mover una masa relativamente grande de material de una parte a otra de un lecho en polvo, mediante palas o paletas, tornillo giratorio o una inversión del lecho en polvo. El mezclado con cizalladura tiene lugar cuando se forman planos de deslizamiento en el material a mezclar. El mezclado difusivo implica un intercambio de posición de partículas individuales. Estos procesos de mezclado pueden realizarse utilizando equipos en modo de cargas o continuo. Los mezcladores de tambor (por ejemplo de doble armazón) son el equipo utilizado habitualmente para procesamiento en cargas. El mezclado continuo puede utilizarse para mejorar la uniformidad de la composición. Los mezcladores continuos incluyen mezcladores “en línea” y extrusores. Los extrusores pueden ser de un husillo o de doble husillo. Los extrusores de doble husillo pueden girar en la misma dirección o en dirección opuesta.

El molido puede emplearse también para preparar las composiciones de la presente invención. El molido es el proceso mecánico de reducir el tamaño de partícula de sólidos (trituration). Debido a que en algunos casos el molido puede alterar la estructura cristalina y causar cambios químicos para algunos materiales, se seleccionan generalmente condiciones de molido que no alteren la forma física de la dispersión de fármaco/matriz, en el sentido de que la dispersión de fármaco/matriz y el polímero potenciador de la concentración no estén mezclados, en gran medida, a nivel molecular formando otra dispersión de polímero potenciador de la concentración, fármaco y matriz. Así, la composición después del molido sigue conteniendo regiones ricas en la dispersión de fármaco/matriz y regiones ricas en polímero potenciador de la concentración. Los tipos más comunes de equipos de molido son molino cortador rotativo, triturador, de rodillos y por energía de fluido. La selección del equipo depende de las características de los ingredientes en la forma de fármaco (por ejemplo suave, abrasivo, friable). Las técnicas de molido en húmedo o en seco pueden seleccionarse para varios de estos procesos, dependiendo también de las características de los ingredientes (por ejemplo la estabilidad del fármaco en el disolvente). El proceso de molido puede servir simultáneamente como proceso de mezclado si los materiales de alimentación son heterogéneos. Los procesos de mezclado y molido convencionales adecuados para uso en la presente invención se discuten más completamente en Lachman, *et al.*, “The Theory and Practice of Industrial Pharmacy” (La teoría y práctica de la farmacia industrial) (3ª ed., 1986).

Los componentes de las composiciones de esta invención pueden combinarse también mediante procesos de granulación en seco o en húmedo, siempre que se seleccionen condiciones de granulación que no transformen una porción sustancial de la dispersión de fármaco/matriz y polímero potenciador de la concentración en una dispersión molecular del fármaco, matriz y polímero potenciador de la concentración.

Como alternativa, la mezcla puede formarse combinando en primer lugar el fármaco, la matriz y el polímero potenciador de la concentración y formando después la dispersión en presencia del polímero potenciador de la concentración, dando como resultado una mezcla de la dispersión de fármaco/matriz y el polímero potenciador de la

concentración. Por ejemplo, se seleccionan el fármaco y la matriz de tal modo que el fármaco sea altamente soluble en la matriz y esté presente en una cantidad por debajo del límite de solubilidad del fármaco en la matriz. El polímero potenciador de la concentración puede ser esencialmente insoluble en la matriz, o puede tener un alto punto de fusión. En cualquier caso, el fármaco, la matriz y el polímero potenciador de la concentración pueden combinarse conjuntamente, calentarse y enfriarse después formando una dispersión de fármaco/matriz utilizando un proceso de coagulación en estado fundido. Éste proporciona una mezcla sólida en la que el polímero potenciador de la concentración está suspendido como una fase separada. Como otro ejemplo más, el polímero potenciador de la concentración puede ser insoluble en la matriz y separarse del fármaco y la matriz durante el procesamiento con disolvente en un dominio separado. En ese caso, el fármaco, la matriz y el polímero potenciador de la concentración pueden secarse por pulverización conjuntamente, dando como resultado una mezcla de dispersión de fármaco/matriz y de polímero potenciador de la concentración. En otro ejemplo, el polímero potenciador de la concentración puede disolverse en un disolvente en el que la dispersión de fármaco/matriz sea sustancialmente insoluble. La dispersión de fármaco/matriz puede suspenderse después en la solución que contiene el polímero disuelto. El disolvente puede eliminarse después de esta suspensión, por ejemplo mediante secado por pulverización o evaporación, dando como resultado una mezcla de dispersión de fármaco/matriz y polímero potenciador de la concentración. En todos estos procedimientos, el polímero potenciador de la concentración en las mezclas resultantes existe como un dominio que está separado de la dispersión de fármaco/matriz en forma de una fase separada y que retiene sus características en bruto.

Además de las mezclas físicas descritas anteriormente, las composiciones de la presente invención pueden constituir cualquier dispositivo o colección de dispositivos que consiga el objeto de suministrar al entorno de uso tanto la dispersión de fármaco/matriz como el polímero potenciador de la concentración. Por ejemplo, la composición puede estar en forma de una sola forma de dosificación, ocupando la dispersión y el polímero potenciador de la dispersión regiones separadas dentro de la forma de dosificación. Así, en el caso de administración oral a un animal, la forma de dosificación puede estar constituida por un comprimido en capas en el que una o más capas comprenden la dispersión de fármaco/matriz, y una o más capas distintas comprenden el polímero potenciador de la concentración. Como alternativa, la forma de dosificación puede ser un comprimido recubierto en el que el núcleo del comprimido comprende la dispersión de fármaco/matriz y el recubrimiento comprende el polímero potenciador de la concentración. Otra alternativa más es que la forma de dosificación comprenda un comprimido recubierto en el que el núcleo del comprimido comprenda el polímero potenciador de la concentración y el recubrimiento comprenda la dispersión de fármaco/matriz. La forma de dosificación puede ser también una cápsula en la que la pared de la cápsula comprenda el polímero potenciador de la concentración y la dispersión de fármaco/matriz esté dentro de la cápsula. Además, la dispersión de fármaco/matriz y el polímero potenciador de la concentración pueden estar presentes incluso en diferentes formas de dosificación tales como comprimidos o perlas, y pueden administrarse simultánea o separadamente, siempre que tanto la dispersión de fármaco/matriz como el polímero potenciador de la concentración se administren de una manera tal que el fármaco y el polímero potenciador de la concentración puedan entrar en contacto en el entorno de uso. Cuando la dispersión de fármaco/matriz y el polímero potenciador de la concentración se administran separadamente, se prefiere generalmente suministrar el polímero potenciador de la concentración antes que el fármaco.

Como se ha descrito anteriormente, en una realización la invención encuentra utilidad cuando es difícil formar una dispersión del fármaco y del polímero potenciador de la concentración. Así, al menos una porción, si no todo, del polímero potenciador de la concentración está presente separado de la dispersión de fármaco y matriz. En general, una dispersión molecular de fármaco y polímero es aquella en la que las propiedades físicas de la mezcla, tales como el punto de fusión o la temperatura de transición vítrea, están modificadas respecto de las características del polímero y el fármaco en bruto (es decir, no dispersados). En las composiciones de la presente invención, como se ha descrito anteriormente, la dispersión y al menos una porción del polímero potenciador de la concentración retienen cada uno sus propiedades físicas individuales respectivas, tales como el punto de fusión y/o la temperatura de transición vítrea.

La cantidad de polímero potenciador de la concentración respecto de la cantidad de fármaco presente en las mezclas de la presente invención depende del fármaco y del polímero potenciador de la concentración, y puede variar ampliamente desde una relación en peso de fármaco a polímero de 0,01 a 5. Sin embargo, en la mayoría de los casos, excepto cuando la dosis de fármaco es bastante baja, por ejemplo 25 mg o inferior, se prefiere que la relación de fármaco a polímero sea superior a 0,05 e inferior a 2,5, y a menudo la potenciación de la concentración de fármaco o de la biodisponibilidad relativa se observa en relaciones de fármaco a polímero de 1 o inferiores, o para algunos fármacos incluso de 0,2 o inferiores. En casos en los que la dosis de fármaco es de aproximadamente 25 mg o inferior, la relación en peso de fármaco a polímero puede ser significativamente inferior a 0,05. En general, independientemente de la dosis, las potenciaciones de la concentración de fármaco o la biodisponibilidad relativa aumentan al reducirse la relación en peso de fármaco a polímero. Sin embargo, debido a los límites prácticos para mantener baja la masa total de un comprimido, cápsula o suspensión, a menudo es deseable utilizar una relación relativamente alta de fármaco a polímero siempre que se obtengan resultados satisfactorios. La relación fármaco:polímero máxima que proporciona resultados satisfactorios varía de fármaco a fármaco, y se determina preferiblemente en los ensayos de disolución *in vitro* y/o *in vivo* discutidos a continuación.

En general, para maximizar la concentración de fármaco o la biodisponibilidad relativa del fármaco, se prefieren relaciones de fármaco a polímero bajas. A relaciones de fármaco a polímero bajas, existe suficiente polímero potenciador de la concentración disponible en solución para asegurar la inhibición de la precipitación o la cristalización del fármaco de la solución, y así, la concentración media del fármaco es muy superior. Para relaciones de fármaco/polímero altas, puede no estar presente suficiente polímero potenciador de la concentración en solución, y aparecer la precipitación o cristalización del fármaco más fácilmente. Sin embargo, la cantidad de polímero potenciador de la

concentración que puede utilizarse en una forma de dosificación está limitada a menudo por la masa total de la forma de dosificación que es aceptable. Por ejemplo, cuando se desea una dosificación oral a un humano, a relaciones bajas de fármaco/polímero, la masa total de fármaco y polímero puede ser inaceptablemente grande para el suministro de la dosis deseada en un solo comprimido o cápsula. Así, a menudo es necesario utilizar relaciones de fármaco/polímero que sean menores que las que producen la concentración máxima de fármaco respecto a la biodisponibilidad en las formas de dosificación específicas para proporcionar una dosis de fármaco suficiente en una dosificación que sea suficientemente pequeña para suministrarse fácilmente en un entorno de uso.

Potenciación de la concentración

El polímero potenciador de la concentración está presente en una cantidad suficiente como para mejorar la concentración del fármaco en un entorno de uso respecto de una composición de control. Como mínimo, las composiciones de la presente invención proporcionan una potenciación de la concentración respecto de una composición de control que comprende el fármaco cristalino solo. Así, el polímero potenciador de la concentración está presente en una cantidad suficiente de modo que, cuando la composición se administra en un entorno de uso, la composición proporcione una concentración de fármaco mejorada (como se describe más completamente a continuación) respecto de un control constituido por una cantidad equivalente de fármaco cristalino pero sin polímero potenciador de la concentración presente.

Preferiblemente, las composiciones de la presente invención proporcionan una potenciación de la concentración respecto de otras composiciones que contienen una cantidad equivalente de fármaco amorfo. Así, las composiciones de la presente invención proporcionan preferiblemente una potenciación de la concentración respecto de una cantidad equivalente de fármaco solo pero en forma amorfa no dispersada (si la forma amorfa es estable). En realizaciones más preferidas, las composiciones de la presente invención proporcionan una potenciación de la concentración respecto de una cantidad equivalente de dispersión de fármaco/matriz, pero sin ningún polímero potenciador de la concentración presente.

Como se utiliza en la presente memoria, un “entorno de uso” puede ser un entorno *in vivo* del tracto GI, espacios subdérmico, intranasal, bucal, intratecal, ocular, intraaural, subcutáneo, tracto vaginal, vasos sanguíneos arteriales y venosos, tracto pulmonar o tejido intramuscular de un animal, tal como un mamífero y particularmente un humano, o el entorno *in vitro* de una solución de ensayo, tal como solución salina tamponada con fosfato (PBS) o una solución de modelo duodenal en ayunas (MFD). Puede determinarse la potenciación de la concentración mediante ensayos de disolución *in vitro* o mediante ensayos *in vivo*. Se ha determinado que la concentración de fármaco potenciada en los ensayos de disolución *in vitro* en solución de modelo duodenal en ayunas (MFD) o solución salina tamponada con fosfato (PBS) es un buen indicador de la actividad *in vivo* y la biodisponibilidad. Una solución de PBS apropiada es una solución acuosa que comprende fosfato de sodio 20 mM (Na_2HPO_4), fosfato de potasio 47 mM (KH_2PO_4), NaCl 87 mM y KCl 0,2 mM, ajustada a pH 6,5 con NaOH. Una solución MFD apropiada es la misma solución de PBS en la que está presente adicionalmente ácido taurocólico de sodio 7,3 mM y 1-palmitoil-2-oleil-sn-glicero-3-fosfocolina 1,4 mM. En particular, en una composición que contiene un polímero potenciador de la concentración puede ensayarse la disolución añadiéndola a la solución de MFD o PBS y agitando para promover la disolución.

En un aspecto, una composición que contiene un polímero potenciador de la concentración de la presente invención proporciona una concentración máxima de fármaco (MDC) que es al menos 1,25 veces la MDC de al menos una de las composiciones de control. En otras palabras, si la MDC proporcionada por las composiciones de control es de 100 $\mu\text{g/ml}$, entonces una composición de la presente invención proporciona una MDC de al menos 125 $\mu\text{g/ml}$. Más preferiblemente, la MDC de fármaco obtenida con las composiciones de la presente invención son al menos 2 veces, y aún más preferiblemente al menos 3 veces la de una de las composiciones de control.

Como alternativa, las composiciones que contienen polímeros potenciadores de la concentración de la presente invención proporcionan un área bajo la curva de concentración frente al tiempo (AUC) en un entorno acuoso de uso, para cualquier periodo de al menos 90 minutos entre el momento de introducción en el entorno de uso y aproximadamente 270 minutos después de la introducción en el entorno de uso, que es al menos 1,25 veces la de al menos una de las composiciones de control. Más preferiblemente, el AUC obtenido con las composiciones de la presente invención es al menos 2 veces y más preferiblemente al menos 3 veces la de al menos una de las composiciones de control.

Como alternativa, las composiciones de la presente invención que contienen polímeros potenciadores de la concentración, cuando se administran por vía oral a un humano u otro animal, proporcionan un AUC de la concentración de fármaco en plasma o suero sanguíneo que es al menos 1,25 veces la observada cuando se administra una de las composiciones de control. Más preferiblemente, el AUC en suero o plasma sanguíneo es al menos 2 veces, y más preferiblemente al menos 3 veces, la observada cuando se administra una de las composiciones de control. A este respecto, las composiciones de la presente invención pueden evaluarse en ensayo *in vitro* o *in vivo* o ambos.

Un ensayo típico para evaluar la concentración de fármaco potenciada puede llevarse a cabo (1) añadiendo una cantidad suficiente de la composición de ensayo (por ejemplo la dispersión y el polímero potenciador de la concentración) a un medio de ensayo (tal como una solución PBS o MFD), de modo que, si todo el fármaco se disuelve, la concentración teórica de fármaco superaría la concentración de equilibrio del fármaco en el medio de ensayo por un factor de al menos 2; (2) añadiendo una cantidad apropiada de una composición de control a una cantidad equivalente de medio de ensayo; y (3) determinando si la MDC y/o AUC medidas de la composición de ensayo en el medio de

ensayo son al menos 1,25 veces la MDC y/o AUC proporcionadas por la composición de control. Al realizar dicho ensayo de disolución, la cantidad de composición de ensayo utilizada es una cantidad tal que, si todo el fármaco se disolviera, la concentración de fármaco sería al menos de 2 veces a 100 veces la concentración de equilibrio del fármaco. La concentración del fármaco disuelto se mide típicamente en función del tiempo mediante muestreo del medio de ensayo y representación de la concentración de fármaco en el medio de ensayo frente al tiempo, de modo que puedan determinarse MDC y/o AUC.

Para evitar partículas de fármaco que proporcionarían una determinación errónea, la solución de ensayo se filtra o centrifuga. "Fármaco disuelto" se toma típicamente como el material que pasa por un filtro de jeringuilla de 0,45 μm , o como alternativa, el material que permanece en el sobrenadante después de la centrifugación. La filtración puede realizarse utilizando un filtro de jeringuilla de difluoruro de polivinilidina de 13 mm, 0,45 μm comercializado por Scientific Resources con el nombre comercial TITAN^(R). La centrifugación se lleva a cabo típicamente en un tubo de microcentrífuga de polipropileno mediante centrifugación a 13.000 g durante 60 segundos. Pueden emplearse otros procedimientos de filtración o centrifugación similares y obtenerse resultados útiles. Por ejemplo, el uso de otros tipos de microfiltros puede proporcionar valores algo mayores o menores ($\pm 10\text{-}40\%$) que los obtenidos con el filtro especificado anteriormente, pero permitirá todavía la identificación de las composiciones preferidas. Se reconoce que esta definición de "fármaco disuelto" comprende no sólo moléculas monoméricas de fármaco solvatado, sino también un amplio intervalo de especies tales como agrupaciones polímero/fármaco que tienen dimensiones submicrónicas tales como agregados de fármaco, agregados de mezclas de polímero y fármaco, micelas, micelas poliméricas, partículas coloidales o nanocristales, complejos polímero/fármaco y otras de dichas especies que contienen fármaco que están presentes en el filtrado o sobrenadante en la disolución de ensayo específica.

Como alternativa, las composiciones de la presente invención proporcionan una biodisponibilidad relativa mejorada. La biodisponibilidad relativa del fármaco en las composiciones de la presente invención puede ensayarse *in vivo* en animales o humanos utilizando procedimientos convencionales para realizar dicha determinación. Puede utilizarse un ensayo *in vivo*, tal como un estudio cruzado, para determinar si una composición de ensayo proporciona una biodisponibilidad relativa potenciada en comparación con un composición de control. En un estudio cruzado *in vivo*, se administra una "composición de ensayo" de dispersión y polímero potenciador de la concentración a la mitad de un grupo de sujetos de ensayo y, después de un periodo de eliminación apropiado (por ejemplo una semana), se administra a los mismos sujetos una "composición de control". La "composición de control" puede ser cualquiera de las composiciones de control descritas anteriormente. A la otra mitad del grupo se le administra la composición de control en primer lugar, seguida de la composición de ensayo. Se mide la biodisponibilidad relativa como el área bajo la curva (AUC) de concentración en sangre (suero o plasma) frente al tiempo determinada para el grupo de ensayo dividida entre el AUC en sangre proporcionada por la composición de control. Preferiblemente, esta relación ensayo/control se determina para cada sujeto, y después se promedian las relaciones para todos los sujetos del estudio. Pueden realizarse las determinaciones de AUC *in vivo* mediante la representación de la concentración del fármaco en suero o plasma a lo largo del eje de ordenadas (eje y) frente al tiempo a lo largo del eje de abscisas (eje x). Generalmente, los valores de AUC representan una serie de valores tomados de todos los sujetos en una población de ensayo de pacientes promediada de la población de ensayo total.

Una realización preferida de la invención es aquella en la que la biodisponibilidad relativa de la composición de ensayo es de al menos 1,25 veces respecto de una de las composiciones de control. (Es decir, el AUC en sangre proporcionada por la composición de ensayo es al menos 1,25 veces el AUC proporcionada por la composición de control). Una realización de la invención aún más preferida es aquella en la que la biodisponibilidad relativa de la composición de ensayo es al menos 2,0 respecto de al menos una de las composiciones de control. La determinación del AUC es un procedimiento bien conocido y se describe, por ejemplo, en Welling, "Pharmacokinetics Processes and Mathematics" (Procesos y matemáticas farmacocinéticas), monografía ACS 185 (1986).

A menudo la potenciación de la concentración del fármaco o de la biodisponibilidad relativa que se observa aumenta al reducirse la relación fármaco:polímero potenciador de la concentración desde un valor de aproximadamente 1 a un valor de aproximadamente 0,1. La relación fármaco:polímero que proporciona rendimientos óptimos varía de fármaco a fármaco, y se determina preferiblemente en ensayos de disolución *in vitro* y/o ensayos de biodisponibilidad *in vivo*. Sin embargo, la cantidad de polímero potenciador de la concentración que puede utilizarse en una forma de dosificación está limitada a menudo por los requisitos de masa total de la forma de dosificación, como se ha descrito anteriormente.

Aunque sin desear quedar ligado a teoría particular alguna, se cree que aunque el(los) polímero(s) potenciador(es) de la concentración de la presente invención puede(n) solubilizar en cierto grado fármacos insolubles (es decir, aumentar la concentración de equilibrio del fármaco libre), los polímeros potenciadores de la concentración pueden actuar también ralentizando la velocidad de precipitación o cristalización del fármaco después de que el fármaco se disuelve inicialmente. La presencia de polímero(s) potenciador(es) de la concentración permite así que la concentración inicialmente aumentada o potenciada proporcionada por la dispersión de fármaco/matriz se mantenga al menos parcialmente durante al menos unos pocos minutos, y en algunos casos, durante muchas horas. Además, en casos en los que la disolución del fármaco sea lenta y la precipitación del fármaco cristalino, en ausencia del polímero potenciador de la concentración, sea rápida, la presencia de polímero potenciador de la concentración puede dar como resultado que la concentración máxima de fármaco observada sea sustancialmente superior a la observada en ausencia del polímero potenciador de la concentración.

Un posible mecanismo para mejorar la concentración de fármaco implica la asociación del polímero potenciador de la concentración y el fármaco disuelto para formar “agrupaciones de polímero/fármaco”. Dichas agrupaciones pueden estar constituidas por diversas formas, incluyendo micelas poliméricas, agregados de polímero-fármaco de alta energía con un tamaño en el intervalo de unos pocos nanómetros a 1000 nanómetros, coloides polímero-fármaco estabilizado o complejos polímero/fármaco. Un punto de vista alternativo es que, cuando el fármaco disuelto empieza a precipitar o cristalizar de la solución (por ejemplo cuando empieza la nucleación), el polímero adsorbe estos agregados o núcleos de fármaco evitando, o al menos retardando, la nucleación o el proceso de crecimiento de cristales. En cualquier caso, la presencia del polímero sirve para potenciar la cantidad de fármaco que está disuelto o al menos disponible para absorción. El fármaco presente en las diversas agrupaciones fármaco/polímero citadas anteriormente es aparentemente bastante lábil, y puede contribuir al proceso de absorción del fármaco.

Excipientes y formas de dosificación

Aunque los ingredientes clave presentes en las composiciones de la presente invención son simplemente la dispersión de fármaco/matriz combinada con el(los) polímero(s) potenciador(es) de la concentración, la inclusión de otros excipientes en la composición puede ser útil. Estos excipientes pueden utilizarse con la mezcla de dispersión/polímero para formular la mezcla en comprimidos, cápsulas, suspensiones, polvos para suspensión, cremas, parches transdérmicos, depósitos y similares. Además, como se ha descrito anteriormente, la dispersión de fármaco/matriz y polímero potenciador de la concentración pueden mezclarse con excipientes separadamente formando perlas, o capas, o recubrimientos, o núcleos o incluso formas de dosificación separadas diferentes.

Una clase muy útil de excipientes son los tensioactivos. Los tensioactivos adecuados incluyen ácidos grasos y alquilsulfonatos; los tensioactivos comerciales tales como cloruro de bencetanio (HYAMINE^(R) 1622, disponible en Lonza, Inc., Fairlawn, NJ); dioctilsulfosuccinato de sodio DOCUSATE SODIUMTM (disponible de Mallinckrodt Spec. Chem., St. Louis, MO); ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán (TWEEN^(R), disponible en ICI Americas Inc., Wilmington, DE); LIPOSORB^(R) P-20, disponible en Lipochem Inc., Patterson, NJ; CAPMUL^(R) POE-0, disponible en Abitec Corp., Janesville, WI), y tensioactivos naturales tales como ácido taurocólico de sodio, 1-palmitoil-2-oleil-sn-glicero-3-fosfolina, lecitina y otros fosfolípidos y mono- y diglicéridos. Dichos materiales pueden emplearse ventajosamente para aumentar la velocidad de disolución facilitando la humectación, aumentando así la concentración máxima disuelta e inhibiendo también la cristalización o precipitación del fármaco por interacción con el fármaco disuelto mediante mecanismos tales como complejación, formación de complejos de inclusión, formación de micelas o adsorción a la superficie de fármaco sólido. Estos tensioactivos pueden comprender hasta un 5% en peso de la composición.

La adición de modificadores del pH tales como ácidos, bases o tampones puede ser beneficiosa, retardando la disolución de la composición (por ejemplo ácidos tales como ácido cítrico o ácido succínico cuando el polímero es aniónico) o, como alternativa, potenciando la velocidad de disolución de la composición (por ejemplo bases tales como acetato de sodio o aminas cuando el polímero es aniónico).

Pueden emplearse otros excipientes de formulación convencionales en las composiciones de esta invención, incluyendo aquellos excipientes bien conocidos en la técnica (por ejemplo como los descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences (16^a ed., 1980). Generalmente, pueden utilizarse excipientes tales como cargas, agentes disgregantes, pigmentos, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, aromatizantes y demás con los fines habituales y en las cantidades típicas sin afectar adversamente las propiedades de las composiciones. Estos excipientes pueden utilizarse después de formar la composición fármaco/polímero para formular la composición en comprimidos, cápsulas, suspensiones, polvos para suspensión, cremas, parches transdérmicos y similares.

Los ejemplos de otros materiales de matriz, cargas o diluyentes incluyen lactosa, manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, azúcar compresible, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, almidón, almidón pregelatinizado, dextratos, dextrano, dextrina, dextrosa, maltodextrina, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, poloxámeros tales como poli(óxido de etileno) e hidroxipropilmetilcelulosa.

Los ejemplos de agentes tensioactivos incluyen laurilsulfato de sodio y polisorbato 80.

Los ejemplos de agentes complejantes o solubilizantes de fármacos incluyen polietilenglicoles, cafeína, xanteno, ácido gálico y ciclodextrinas.

Los ejemplos de disgregantes incluyen glicolato sódico de almidón, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona (polivinilpirrolidona reticulada), metilcelulosa, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio.

Los ejemplos de aglutinantes de comprimidos incluyen goma arábiga, ácido algínico, carbómero, carboximetilcelulosa de sodio, dextrina, etilcelulosa, gelatina, goma guar, aceite vegetal hidrogenado, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, glucosa líquida, maltodextrina, polimetacrilatos, povidona, almidón pregelatinizado, alginato de sodio, almidón, sacarosa, tragacanto y zeína.

ES 2 284 871 T3

Los ejemplos de lubricantes incluyen estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral ligero, estearato de magnesio, aceite mineral, polietilenglicol, benzoato de sodio, laurilsulfato de sodio, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, talco y estearato de zinc.

5 Los ejemplos de deslizantes incluyen dióxido de silicio, talco y almidón de maíz.

Las composiciones de la presente invención pueden utilizarse también en una amplia variedad de formas de dosificación para administración de fármacos. Son formas de dosificación ilustrativas polvos o gránulos que pueden tomarse por vía oral secos o reconstituidos mediante la adición de agua para formar una pasta, suspensión o solución; comprimidos; cápsulas; multipartículas; y píldoras. Pueden mezclarse, molerse o granularse diversos aditivos con las composiciones de la invención para formar un material adecuado para las formas de dosificación anteriores.

En algunos casos, la forma de dosificación global, o las partículas, gránulos o perlas que constituyen la forma de dosificación, pueden tener una actividad superior si se recubren con un polímero entérico para evitar o retardar la disolución hasta que la forma de dosificación deja el estómago. Los materiales de recubrimiento entérico ilustrativos incluyen HPMCAS, HPMCP, CAP, CAT, carboximetil-etilcelulosa, polimetacrilatos con funciones ácido carboxílico y poliácridatos con funciones ácido carboxílico.

Las composiciones de esta invención pueden administrarse en una forma de dosificación de liberación controlada. En una de dichas formas de dosificación, la composición de la dispersión de fármaco/matriz y polímero potenciador de la concentración se incorpora a un dispositivo de matriz polimérica erosionable de liberación controlada. Por matriz erosionable de liberación controlada se quiere indicar erosionable con agua o hinchable con agua o soluble en agua en el sentido de ser erosionable o hinchable o soluble en agua pura, o requerir la presencia de un ácido o base para ionizar la matriz polimérica de liberación controlada suficientemente para causar la erosión o disolución. Cuando se pone en contacto con el entorno acuoso de uso, la matriz polimérica erosionable de liberación controlada embebe agua y forma un gel hinchado con agua o “matriz” que atrapa la mezcla de dispersión de fármaco/matriz y polímero potenciador de la concentración. La matriz de liberación controlada hinchada con agua gradualmente se erosiona, se hincha, se desintegra o se disuelve en el entorno de uso, controlando así la liberación de la mezcla de fármaco al entorno de uso.

30 Como alternativa, las composiciones de la presente invención pueden administrarse o incorporarse a un dispositivo de matriz no erosionable de liberación controlada.

Como alternativa, las composiciones de la invención pueden suministrarse utilizando una forma de dosificación osmótica recubierta de liberación controlada. Esta forma de dosificación tiene dos componentes: (a) el núcleo que contiene un agente osmótico y la dispersión de fármaco/matriz; y (b) un recubrimiento que rodea al núcleo, controlando el recubrimiento el flujo de agua al núcleo desde el entorno acuoso de uso de modo que cause la liberación del fármaco por expulsión de parte o todo el núcleo al entorno de uso. El agente osmótico contenido en el núcleo de este dispositivo puede ser un polímero hidrófilo, hidrogel, osmógeno o agente osmótico hinchable con agua. El recubrimiento es preferiblemente polimérico, permeable al agua y tiene al menos un puerto de suministro. El polímero potenciador de la concentración puede estar mezclado con la dispersión de fármaco/matriz o estar en una región separada del núcleo, o puede aplicarse como un segundo recubrimiento que controle el flujo de agua.

Como alternativa, la mezcla de fármaco de la invención pueden suministrarse mediante una forma de dosificación de hidrogel recubierto de liberación controlada con al menos tres componentes: (a) una composición de fármaco que contiene la dispersión que contiene el fármaco/matriz, (b) una composición hinchable con agua en la que la composición hinchable con agua está en una región separada dentro de un núcleo formado por la composición que contiene fármaco y la composición hinchable con agua, y (c) un recubrimiento alrededor del núcleo que es permeable al agua y que tiene al menos un puerto de suministro a su través. En uso, el núcleo embebe agua a través del recubrimiento, hinchando la composición hinchable con agua y aumentando la presión dentro del núcleo, y fluidizando la composición que contiene el fármaco. Debido a que el recubrimiento permanece intacto, la composición que contiene el fármaco se expulsa por el puerto de suministro a un entorno de uso. El polímero potenciador de la concentración puede suministrarse en una forma de dosificación separada, puede incluirse en la composición que contiene el fármaco, puede incluirse en la composición hinchable con agua, puede incluirse en una capa separada dentro del núcleo, o puede constituir todo o parte del recubrimiento aplicado a la forma de dosificación.

Como alternativa, las composiciones de la presente invención pueden administrarse conjuntamente, significando que la dispersión puede administrarse separadamente, pero dentro del mismo marco temporal general, que el polímero potenciador de la concentración. Así, una dispersión puede administrarse, por ejemplo, en su propia forma de dosificación que se toma aproximadamente en el mismo momento que el polímero potenciador de la concentración, que está en una forma de dosificación separada. Si se administran separadamente, se prefiere generalmente administrar tanto la dispersión como el polímero potenciador de la concentración dentro de un intervalo de 60 minutos entre sí, de modo que los dos estén presentes en el entorno de uso. Cuando no se administran simultáneamente, el polímero potenciador de la concentración se administra preferiblemente antes de la dispersión.

Además de los aditivos o excipientes anteriores, el uso de cualquier material y procedimiento convencional conocido por los expertos en la técnica para la preparación de formas de dosificación adecuadas que utilicen las composiciones de esta invención es potencialmente útil.

Ejemplos

Ejemplo 1

5 Se preparó una dispersión sólida de fármaco/matriz formando una dispersión sólida amorfa del fármaco sensible a ácidos de baja solubilidad de [4(R)-carbamoyl-1(S)-3-fluorobencil)-2(S),7-dihidroxi-7-metilooctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico (“fármaco 1”) al 25% en peso y polidextrosa al 75% en peso. Se preparó la dispersión mezclando en primer lugar el fármaco 1 en disolvente metanol/agua 3/1 junto con polidextrosa (Litesse Ultra^(R), fabricada por Cultor Food Science, Inc., Ardsley, New York) formando una solución. La solución comprendía fármaco 1 al 1,3% en peso, polidextrosa al 3,8% en peso y metanol/agua al 94,9% en peso (3/1). Se bombeó esta solución a un “miniaparato” secador por pulverización mediante una bomba de jeringuilla a una velocidad de 30 ml/h. Se midió la solución de pulverización utilizando una bomba de jeringuilla de velocidad controlada Cole Parmer serie 74900. Se atomizó la solución a través de una boquilla de doble husillo Spraying Systems Co., modelo n° SU1A, con nitrógeno como gas atomizador. Se sometió a presión el nitrógeno y se calentó a una temperatura de 115°C. Se pulverizó la solución en la parte superior de una cámara de acero inoxidable de 11 cm de diámetro. Se recogió la dispersión sólida amorfa resultante en un papel de filtro Whatman^(R) 1 con un rendimiento de aproximadamente el 54%, se secó a vacío y se almacenó en un desecador.

20 Se preparó el ejemplo 1 combinando la dispersión sólida con el polímero potenciador de la concentración HPM-CAS. Se añadieron 14,4 mg de la dispersión respectivamente a dos tubos de microcentrífuga. Se dispusieron cada uno de los tubos en un baño de sonicación a 37°C y se añadieron a cada uno 1,8 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) con 14,4 mg de HPMCAS-HF a pH 6,5 y 290 mOsm/kg. Se mezclaron rápidamente las muestras utilizando un mezclador en vórtice durante aproximadamente 60 segundos. Se centrifugaron las muestras a 12.000 g a 37°C durante 1 minuto. Se tomaron alícuotas de las soluciones sobrenadantes resultantes y se diluyeron 1:6 (en volumen) con metanol, y después se analizaron mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Se mezclaron los contenidos de los tubos en el mezclador en vórtice y se dejaron reposar a 37°C hasta que se tomó la siguiente muestra. Se recogieron muestras a 4, 10, 20, 40, 90, 180 y 1200 minutos. Las concentraciones medias de fármaco obtenidas en estas muestras se muestran en la tabla 1 a continuación.

30 De forma similar, se preparó una composición de control C1 que comprendía la misma dispersión que el ejemplo 1, pero sin el polímero potenciador de la concentración HPMCAS. Se realizó un ensayo de disolución *in vitro* utilizando los procedimientos descritos para el ejemplo 1, excepto que se ensayaron 14,4 mg de la dispersión sin el polímero potenciador de la concentración (HPMCAS) en la solución de ensayo.

35 Se preparó también una composición de control C2 que comprendía fármaco 1 amorfo solo (es decir, fármaco 1 amorfo no dispersado). Se realizó un ensayo de disolución utilizando los procedimientos descritos para el ejemplo 1, excepto que se ensayaron 3,6 mg del fármaco amorfo sin el polímero potenciador de la concentración en la solución de ensayo. Las concentraciones del fármaco obtenidas en los ensayos de disolución *in vitro* se muestran a continuación en la tabla 1.

40

(Tabla pasa a página siguiente)

45

50

55

60

65

ES 2 284 871 T3

TABLA 1

Ejemplo	Tiempo (minutos)	Conc. fármaco 1 (µg/ml)	AUC (min * µg/ ml)
1	0	0	0
	4	903	1.800
	10	1299	8.400
	20	1436	22.100
	40	1542	51.900
	90	1548	129.100
	180	1591	270.400
	1200	1646	1.921.200
C1	0	0	0
	4	723	1.400
	10	947	6.500
	20	1097	16.700
	40	1249	40.100
	90	1114	99.200
	180	750	183.100
	1200	426	782.900
C2	0	0	0
	4	619	1.200
	10	841	5.600
	20	947	14.600
	40	1028	34.300
	90	1104	87.600
	1200	706	1.092.200

Los resultados de este ensayo se resumen en la tabla 2, que muestra la máxima concentración del fármaco 1 en la solución del ejemplo 1 durante los primeros 90 minutos del ensayo ($C_{máx.90}$), el área bajo la curva de concentración acuosa frente al tiempo después de 90 minutos (AUC_{90}), y la concentración a 1200 minutos (C_{1200}).

TABLA 2

Ej.	Material de matriz	Conc. fármaco 1 en la dispersión (% en peso)	Polímero potenciador de la concentración	$C_{máx.90}$ (µg/ml)	AUC_{90} (min*µg/ml)	C_{1200} (µg/ml)
1	Polidextrosa	25	HPMCAS	1548	129.100	1646
C1	Polidextrosa	25	ninguno	1249	99.200	426
C2	ninguno	C	ninguno	1104	87.600	706

* Nombres de polímeros: HPMCAS= Hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato.

ES 2 284 871 T3

Los resultados, resumidos en la tabla 2, muestran que el comportamiento de la composición del ejemplo 1 que contiene polímero potenciador de la concentración era mucho mejor que la de la dispersión sola. La $C_{m\acute{a}x,90}$ del ejemplo 1 era 1,24 veces la del control C1, y el AUC_{90} era 1,30 veces la de C1. Además, la concentración de fármaco disuelto en 1200 minutos (20 horas) para la composición de ensayo era 3,9 veces la del control C1, mostrando que la composición mantenía una mayor concentración de fármaco durante un periodo de tiempo más largo. La $C_{m\acute{a}x,90}$ del ejemplo 1 era 1,40 veces la del control C2, y el AUC_{90} era 1,47 veces la de C2. Además, la concentración de fármaco disuelto a 1200 minutos (20 horas) para la composición de ensayo era 2,33 veces la del control C2.

Ejemplo 2

Este ejemplo expone una composición que comprende una dispersión de fármaco/matriz de un fármaco sensible a ácidos, el fármaco 1, y un polímero potenciador de la concentración que tiene una estabilidad química mejorada. Se preparó el ejemplo 2 mezclando la dispersión de fármaco/matriz que contiene fármaco 1 (un fármaco sensible a ácidos) formada en el ejemplo 1 al 25% en peso con polímero ácido potenciador de la concentración HPMCAS al 75% en peso. Se dispuso después la composición del ejemplo 2 en una cámara de atmósfera controlada mantenida a 40°C y a un 75% de HR durante 10 días. Se determinaron las potencias del fármaco 1 de la composición antes y después del almacenamiento utilizando HPLC. La potencia del fármaco 1 era el porcentaje del área de pico HPLC total correspondiente a la cantidad de fármaco presente originalmente en la dispersión antes del almacenamiento. Los resultados se muestran en la tabla 3 a continuación.

Se preparó una composición de control C3 que comprendía una dispersión del fármaco 1 con HPMCAS-LF preparando una solución que contenía fármaco 1 al 0,33% en peso y HPMCAS-LF al 1,0% en peso en acetona, y secando por pulverización la solución utilizando el "miniaparato" secador por pulverización descrito en el ejemplo 1, excepto que el nitrógeno se calentó a 100°C. Se dispuso el control C3 en una cámara de atmósfera controlada mantenida a 40°C y un 75% de HR durante 14 días, y se determinaron las potencias del fármaco 1 de la composición antes y después del almacenamiento utilizando HPLC como se ha descrito anteriormente. Los resultados se muestran en la tabla 3.

TABLA 3

Nº ejemplo	Material de matriz	Polímero potenciador de la concentración	Potencia antes de almacenamiento (% en peso)	Potencia el día 10 a 40°C/75% HR (% en peso)	Grado de degradación el día 10 a 40°C/75% HR (% en peso)
2	Polidextrosa	HPMCAS-LG	100	88	12
C3	HPMCAS-LF	Ninguno	94	<1*	>93*

*Los datos para el control C3 se obtuvieron después de 14 días

Como puede observarse de los datos de la tabla 3, la composición del ejemplo 2 proporcionó una estabilidad química mejorada del fármaco 1 en comparación con el control C3, que era una dispersión de fármaco 1 en el polímero ácido potenciador de la concentración.

Ejemplos 3 y 4

Estos ejemplos muestran dispersiones de fármaco/matriz formadas utilizando el fármaco 1, pero con diferentes materiales de matriz. Se prepararon las dispersiones sólidas de fármaco/matriz utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 1 con las siguientes excepciones. La matriz para el ejemplo 3 era alcohol polivinílico (PVA), y para el ejemplo 4 era dextrano. El disolvente utilizado para formar la solución de pulverización para el fármaco 1 y PVA era metanol/agua 4/1, y el disolvente utilizado para formar la solución de pulverización del fármaco 1 y dextrano era agua/metanol 3/2. Se calentó el nitrógeno a 100°C para el ejemplo 3 y a 130°C para el ejemplo 4. Los rendimientos fueron de un 61% para la dispersión de PVA y de un 52% para la dispersión de dextrano.

Se preparó el ejemplo 3 mezclando 14,4 mg de dispersión de PVA con 14,4 mg de HPMCAS-HF, mientras que el ejemplo 4 se preparó mezclando 14,4 mg de la dispersión de dextrano con 14,4 mg de HPMCAS-HF. Los ensayos de disolución *in vitro* de los ejemplos 3 y 4 se realizaron utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 1.

El control C2 era simplemente fármaco amorfo solo utilizado en el ensayo de disolución descrito en el ejemplo 1. Los controles C4 y C5 se prepararon utilizando 14,4 mg de las mismas dispersiones de los ejemplos 3 y 4, respectivamente, pero sin el polímero potenciador de la concentración. Los ensayos de disolución *in vitro* se realizaron utilizando los procedimientos descritos en el ejemplo 1. Las concentraciones de fármaco obtenidas en los ensayos de disolución *in vitro* se muestran a continuación.

ES 2 284 871 T3

Los resultados se presentan en la tabla 4 y se resumen en la tabla 5.

TABLA 4

Ejemplo	Tiempo (min)	Concentración de fármaco 1 (µg/ml)	AUC (min* µg/ml)
3	0	0	0
	4	1365	2.700
	10	1441	11.100
	20	1399	25.400
	40	1577	55.100
	90	1541	133.00
	180	1648	276.500
	1200	1863	2.067.200
4	0	0	0
	4	1179	2.400
	10	1093	9.200
	20	1164	20.500
	40	1161	43.700
	90	1441	108.800
	180	1619	246.500
	1200	2196	2.192.100
C4	0	0	0
	4	1554	3.100
	10	1860	13.300
	20	1474	30.000
	40	744	52.200
	90	685	87.900
	180	632	147.200
	1200	580	765.300
C5	0	0	0
	4	949	1.900
	10	1021	7.800
	20	1169	18.800
	40	1237	42.800
	90	964	97.800
	180	511	164.200
	1200	454	656.400

ES 2 284 871 T3

Los resultados de este ensayo se resumen en la tabla 5, que muestra la concentración máxima del fármaco 1 en solución durante los primeros 90 minutos del ensayo ($C_{\text{máx},90}$), el área bajo la curva de concentración acuosa frente al tiempo después de 90 minutos (AUC_{90}), y la concentración a 1200 minutos (C_{1200}). Los resultados del ensayo de disolución para las dispersiones de fármaco 1 descritas en los ejemplos 3 y 4 y los controles C2, C3 y C4 se muestran en la tabla 5 para comparación.

TABLA 5

Ej.	Material de matriz	Conc. fármaco 1 en la dispersión (% en peso)	Polímero potenciador de la concentración	$C_{\text{máx},90}$ ($\mu\text{g/ml}$)	AUC_{90} ($\text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$)	C_{1200} ($\mu\text{g/ml}$)
3	PVA	25	HPMCAS	1541	133.000	1863
4	Dextrano	25	HPMCAS	1441	108.800	2196
C2	Ninguno	C	Ninguno	1104	87.600	706
C4	PVA	25	Ninguno	1860	87.900	580
C5	Dextrano	25	Ninguno	1237	97.800	454

*Nombres de los polímeros: HPMCAS= hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato, PVA= alcohol polivinílico.

Los resultados, resumidos en la tabla 5, muestran que la actividad de las composiciones de los ejemplos 3 y 4 que contienen polímero potenciador de la concentración era mejor que la de los controles. Para el ejemplo 3, la $C_{\text{máx},90}$ era 1,4 veces la del control C2 (fármaco amorfo no dispersado), y el AUC_{90} era 1,5 veces la del control C2. Además, el ejemplo 3 proporcionó un AUC_{90} que era 1,5 veces la del control C4, la dispersión de fármaco/matriz sin polímero potenciador de la concentración. Para el ejemplo 4, la $C_{\text{máx},90}$ era 1,3 veces la del control C2, y el AUC_{90} era 1,24 veces la del control C2. Además, el ejemplo 4 proporcionó una $C_{\text{máx},90}$ que era 1,16 veces la del control C5 (la dispersión de fármaco/matriz sin polímero potenciador de la concentración) y un AUC_{90} que era 1,11 veces la del control C5.

Ejemplo de referencia 5

Este ejemplo muestra una dispersión sólida de fármaco/matriz con otro fármaco. Se preparó una dispersión de fármaco/matriz que comprendía 3,5-dimetil-4-(3'-pentoxi)-2-(2',4',6'-trimetilfenoxi)piridina ("fármaco 2") al 10% en peso y polietilenglicol al 90% en peso mediante un proceso de coagulación en estado fundido. Se calentaron 4,5 g de polietilenglicol 3350 (PEG 3350 Union Carbide Corp.) en una estufa a 70°C para obtener un líquido transparente, y se añadieron 0,5 g del fármaco 2. Después de la adición del fármaco 2, se agitó la fusión y se devolvió a la estufa a 70°C durante 2,5 horas. A continuación, se enfrió la fusión a temperatura ambiente y se molió con mortero y almirez utilizando nitrógeno líquido. La dispersión sólida amorfa resultante contenía el fármaco 2 a un 10% en peso.

Se preparó el ejemplo 5 combinando la dispersión de fármaco/matriz del fármaco 2 y polietilenglicol con un polímero potenciador de la concentración HPMCAS. Se evaluó el ejemplo 5 en un ensayo de disolución *in vitro* utilizando un procedimiento de microcentrifugación. En este ensayo, se añadieron 18 mg de la dispersión respectivamente a dos tubos de microcentrifuga. Se dispusieron los tubos en una cámara de temperatura controlada a 37°C, y se añadieron 1,8 ml de PBS que contenía ácido taurocólico de sodio 7,3 mM y palmitoil-2-oleil-sn-glicero-3-fosfolina 1,4 mM con 7,2 mg de HPMCAS-MF. Se tomaron alícuotas de los ensayos como se ha descrito en el ejemplo 1, y se analizaron utilizando HPLC. Se recogieron las muestras a 4, 10, 20, 40, 90 y 1200 minutos. Los resultados se presentan en la tabla 6 y 7.

Para el control C6, los ensayos *in vitro* se realizaron utilizando los procedimientos descritos en el ejemplo 1, excepto que se ensayaron 18 mg de la dispersión del ejemplo 5 sin polímero potenciador de la concentración (HPMCAS) en la solución de ensayo. Las concentraciones de fármaco obtenidas en el ensayo de disolución *in vitro* se muestran en la tabla 6. Para el control C7, la forma amorfa del fármaco 2 no pudo aislarse debido a que se convertía rápidamente en la forma cristalina. Así, para el control C7, se ensayaron 1,8 mg del fármaco 2 cristalino (sin polímero potenciador de la concentración en la solución de ensayo).

ES 2 284 871 T3

TABLA 6

Ejemplo	Tiempo (min)	Concentración de fármaco 2 (µg/ml)	AUC (min * µg/ml)
5	0	0	0
	4	74	100
	10	93	600
	20	90	1.600
	40	68	3.100
	90	59	6.300
	1200	58	71.300
C6	0	0	0
	40	83	200
	10	80	700
	20	72	1.400
	40	56	2.700
	90	50	5.300
	1200	51	61.400
C7	0	0	0
	4	16	0
	10	33	200
	20	32	500
	40	30	1.100
	90	39	2.800
	1200	37	45.000

Se resumen los resultados de este ensayo en la tabla 7, que muestra la concentración máxima de fármaco 2 en solución durante los primeros 90 minutos del ensayo ($C_{m\acute{a}x,90}$), el área bajo la curva de concentración acuosa frente al tiempo después de 90 minutos (AUC_{90}) y la concentración a 1200 minutos (C_{1200}). Los resultados del ensayo de disolución para las dispersiones de fármaco 2 descritas en el ejemplo 5 y los controles C6 y C7 se muestran todos en la tabla 7 para comparación.

TABLA 7

Ejemplo	Material de matriz*	Con. de fármaco 2 en la dispersión (% en peso)	Polímero potenciador de la concentración*	$C_{m\acute{a}x,90}$ (µg/ml)	AUC_{90} (min * µg/ml)	C_{1200} (µg/ml)
5	PEG 3350	10	HPMCAS	93	6300	58
C6	PEG 3350	10	Ninguno	83	5300	51
C7	Ninguno	C	Ninguno	39	2800	37

* Nombres de polímero: HPMCAS= hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato, PEG 3350= polietilenglicol 3350.

Estos resultados muestran que la adición del polímero potenciador de la concentración aumentó la $C_{m\acute{a}x,90}$, el AUC_{90} y la C_{1200} para el fármaco 2 frente a la dispersión y al fármaco cristalino solo. El ejemplo 5 proporcionó una $C_{m\acute{a}x,90}$ que

ES 2 284 871 T3

era 1,12 veces, y un AUC₉₀ que era 1,19 veces las proporcionadas por el control C6, y una C_{máx,90} que era 2,38 veces y un AUC₉₀ que era 2,25 veces las proporcionadas por el control C7.

Ejemplo de referencia 6

5 Este ejemplo expone otro fármaco de baja solubilidad más. Se preparó una dispersión de fármaco/matriz de fármaco amorfo y matriz formando una dispersión amorfa de éster etílico del ácido [2R,4S]-4-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)metoxicarbonilamino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico ("fármaco 3") al 25% en peso y PVP al 75% en peso. Se formó la dispersión mediante secado por pulverización de una solución que contenía
10 fármaco 3 al 0,96% en peso y PVP al 2,89% en peso en acetona, utilizando un "minisecador" por pulverización como se ha descrito en el ejemplo 1, excepto que el nitrógeno se calentó a 100°C. La dispersión resultante contenía fármaco 3 al 25% en peso.

15 Se preparó el ejemplo 6 combinando la dispersión con el polímero potenciador de la concentración HPMCAS. Se añadieron 7,2 mg de la dispersión del ejemplo 6 a tubos de microcentrífuga. Se realizaron ensayos por duplicado. Se dispusieron los tubos en una cámara de temperatura controlada a 37°C, y se añadieron 1,8 ml de PBS con 5,4 mg de HPMCAS-MF. Se muestrearon los ensayos como se ha descrito en el ejemplo 1, y se analizaron utilizando HPLC.

20 Para el control C8, se realizaron ensayos de disolución *in vitro* utilizando los procedimientos descritos anteriormente, excepto que se ensayaron 7,2 mg de dispersión amorfa del ejemplo 6 sin polímero potenciador de la concentración (HPMCAS) en la solución de ensayo. Las concentraciones de fármaco obtenidas en el ensayo de disolución *in vitro* se muestran en la tabla 7.

25 Para el control C9, se ensayaron 1,8 mg del fármaco 3 amorfo no dispersado (sin polímero potenciador de la concentración en la solución de ensayo) utilizando los procedimientos descritos anteriormente.

TABLA 8

Ejemplo	Tiempo (min)	Concentración de fármaco 3 (µg/ml)	AUC (min*µg/ml)
6	0	0	0
	4	51	100
	10	40	400
	20	37	800
	40	39	1.500
	90	31	3.300
	1200	13	27.700
C8	0	0	0
	4	29	100
	10	16	200
	20	11	300
	40	7	500
	90	0	700
	1200	0	700
C9	0	<1	<1
	4	<1	<1
	10	<1	<1
	20	<1	<1
	40	<1	<1
	90	<1	<1
	1200	<1	<1

ES 2 284 871 T3

Las concentraciones de fármaco obtenidas en los ensayos de disolución *in vitro* se muestran en la tabla 8. Los resultados de los ensayos de disolución del ejemplo 6 y de los controles C8 y C9 se resumen en la tabla 9.

TABLA 9

Ejemplo	Material de matriz*	Conc. de fármaco 3 en la dispersión (% en peso)	Polímero potenciador de la concentración*	C _{máx,90} (µg/ml)	AUC ₉₀ (min*µg/ml)	C ₁₂₀₀ (µg/ml)
6	PVP	25	HPMCAS	51	3300	13
C8	PVP	25	Ninguno	29	700	<1
C9	Ninguno	C	Ninguno	<1	<1	<1

* Nombres de polímeros: HPMCAS= hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato, PVP= polivinilpirrolidona.

Estos resultados muestran que el comportamiento del ejemplo 6 que contiene una dispersión de fármaco/matriz y polímero potenciador de la concentración era mucho mejor que la de la dispersión sola (control C8) y el fármaco amorfo no dispersado (control C9). La C_{máx,90} del ejemplo 6 era 1,8 veces la del control C8, y el AUC₉₀ era 4,7 veces la de C8, y la C_{máx,90} del ejemplo 6 era al menos 51 veces la del control C9, y el AUC₉₀ era al menos 3300 veces la de C9.

Ejemplos 7 y 8

Este ejemplo expone el uso de otros polímeros potenciadores de la concentración para obtener un comportamiento mejorado. La dispersión matriz/fármaco de fármaco 3/PVP del ejemplo 6 se mezcla con polímeros potenciadores de la concentración formando una composición de la presente invención. Para la composición del ejemplo 7, se mezcló dispersión de fármaco 3/PVP de aproximadamente un 30% en peso a un 80% en peso con acetato ftalato de celulosa (CAP) de un 70% en peso a un 20% en peso, formando una mezcla física sólida. Para la composición del ejemplo 8, se mezcló dispersión de fármaco 3/PVP de aproximadamente un 30% en peso a un 80% en peso con hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de aproximadamente un 70% en peso a un 20% en peso formando una mezcla física sólida.

Se realizaron los ensayos de disolución *in vitro* utilizando las composiciones de los ejemplos 7 y 8 como a continuación. Se añadió una muestra de cada una de las composiciones que contenían 1,8 mg de fármaco 3 a tubos de microcentrífuga. Se dispusieron los tubos en una cámara de temperatura controlada a 37°C y se añadieron 1,8 ml de PBS. Se tomaron después las soluciones como se ha descrito en el ejemplo 1, y se analizaron utilizando HPLC.

Ejemplo 9

Se preparó una dispersión de fármaco/matriz formando una dispersión amorfa de [(1S)-bencil-3-((3R,4S)-dihidropirrolidin-1-il)-(2R)-hidroxi-3-oxipropil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico ("fármaco 4") al 25% en peso y PVP al 75% en peso. Se formó la dispersión secando por pulverización una solución que contenía fármaco 4 a un 0,33% en peso y PVP a un 0,99% en peso en acetona, utilizando un "minisecador" por pulverización como se ha descrito en el ejemplo 1, excepto que el nitrógeno se calentó a 100°C. La dispersión resultante contenía un 25% en peso de fármaco 4.

Se preparó el ejemplo 9 combinando la dispersión amorfa anterior con el polímero potenciador de la concentración PVA (acetato de polivinilo/alcohol polivinílico, hidrolizado al 88%, peso molecular medio 85.000-146.000, Aldrich Chemical Co.). Se añadieron 14,4 mg de la dispersión del ejemplo 9 a los tubos de microcentrífuga. Se realizaron los ensayos por duplicado. Se dispusieron los tubos en una cámara de temperatura controlada a 37°C, y se añadieron 1,8 ml de PBS con 7,2 mg de PVA. Se tomaron muestras de los ensayos como se ha descrito en el ejemplo 1, y se analizaron utilizando HPLC. Se realizó el análisis HPLC utilizando una columna Zorbax SB C₁₈ con una fase móvil de agua al 35% en volumen y metanol al 65% en volumen. Se midió la absorbancia en UV del fármaco 4 a 297 nm.

Para el control C10, se realizaron ensayos de disolución *in vitro* utilizando los procedimientos descritos anteriormente, excepto que se ensayaron 14,4 mg de la dispersión amorfa del ejemplo 9 sin polímero potenciador de la concentración (PVA) en la solución de ensayo.

Para el control C11, se ensayaron 3,6 mg de fármaco 4 amorfo no dispersado (sin polímero potenciador de la concentración en la solución de ensayo) utilizando los procedimientos descritos anteriormente. Las concentraciones de fármaco obtenidas en los ensayos de disolución *in vitro* se muestran en la tabla 10.

ES 2 284 871 T3

TABLA 10

Ejemplo	Tiempo (min)	Concentración de fármaco 4 (µg/ml)	AUC (min* µg/ml)
9	0	0	0
	4	907	1.800
	10	939	7.400
	20	983	17.000
	40	980	36.600
	90	980	85.600
	1200	1028	1.200.000
C10	0	0	0
	4	739	1.500
	10	731	5.900
	20	726	13.200
	40	715	27.600
	90	697	62.900
	1200	674	823.800
C11	0	0	0
	4	360	700
	10	382	2.900
	20	372	6.700
	40	345	13.900
	90	262	29.100
	1200	154	259.800

Los resultados de los ensayos de disolución del ejemplo 9 y los controles C10 y C11 se resumen en la tabla 11.

TABLA 11

Ejemplo	Material de matriz*	Con. fármaco 4 en la dispersión (% en peso)	Polímero potenciador de la concentración*	C _{máx,90} (µg/ml)	AUC ₉₀ (min*µg/ml)	C ₁₂₀₀ (µg/ml)
0	PVP	25	PVA	983	85.600	1028
C10	PVP	25	Ninguno	739	62.900	674
C11	Ninguno	-	Ninguno	382	29.100	154

* Nombres de polímeros: PVP= polivinilpirrolidona, PVA= poli(acetato de vinilo)/alcohol polivinílico.

Estos resultados muestran que el ejemplo 9 constituido por una dispersión de fármaco/matriz y polímero potenciador de la concentración proporcionaba una potenciación de la concentración respecto de la dispersión sola (control C10) y del fármaco amorfo no dispersado (control C11). La C_{máx,90} del ejemplo 9 era 1,33 veces la del control C10, y el AUC₉₀ era 1,36 veces la de C10. La C_{máx,90} del ejemplo 9 era 2,57 veces la del control C11, y el AUC₉₀ era 2,94 veces la de C11.

ES 2 284 871 T3

Ejemplo 10

Este ejemplo expone otro fármaco de baja solubilidad. Se preparó una dispersión de fármaco/matriz de fármaco amorfo y matriz formando una dispersión amorfa de mesilato de 5-(2-(4-(3-benzisotiazolil)piperazinil)etil-6-clorooxindol ("fármaco 5") al 25% en peso y PVP al 75% en peso. Se formó la dispersión mediante secado por pulverización de una solución que contenía fármaco 5 al 0,5% en peso y PVP al 0,5% en peso en metanol, utilizando un "minisecador" por pulverización como se ha descrito en el ejemplo 1, excepto que se calentó el nitrógeno a 120°C. La dispersión amorfa resultante contenía fármaco 5 a un 50% en peso.

Se preparó el ejemplo 10 combinando la dispersión amorfa anterior con el polímero potenciador de la concentración hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC E3 Prem LV, Dow Chemical Co.). Se añadieron 1,4 mg de la dispersión amorfa a los tubos de microcentrífuga. Se dispusieron los tubos en una cámara de temperatura controlada a 37°C, y se añadieron 1,8 ml de PBS que contenía ácido taurocólico de sodio/1-palmitoil-2-oleil-sn-glicero-3-fosfocolina (MFDS, pH 6,5) al 0,5% en peso y 0,4 mg de HPMC. Se tomaron muestras de los ensayos como se ha descrito en el ejemplo 1, y se analizaron utilizando HPLC.

Se realizaron ensayos de disolución *in vitro* para el control C12 utilizando los procedimientos descritos anteriormente, excepto que se ensayaron 14 mg de la dispersión amorfa sin polímero potenciador de la concentración (HPMC) en la solución de ensayo.

Para el control C13, se ensayaron 0,44 mg de fármaco amorfo 5 no dispersado (sin polímero potenciador de la concentración en la solución de ensayo) utilizando los procedimientos descritos anteriormente. Las concentraciones de fármaco obtenidas en los ensayos de disolución *in vitro* se muestran en la tabla 12.

TABLA 12

Ejemplo	Tiempo (min)	Concentración de fármaco 5 (µg/ml)	AUC (min*µg/ml)
10	0	0	0
	4	162	300
	10	35	900
	20	33	1.300
	40	13	1.700
	90	10	2.300
	1200	10	13.400
C12	0	0	0
	4	10	0
	10	13	100
	20	16	200
	40	15	500
	90	7	1.100
	1200	30	21.600
C13	0	0	0
	4	16	0
	10	8	100
	20	5	200
	40	4	300
	90	4	500
	1200	4	4.900

ES 2 284 871 T3

Los resultados de los ensayos de disolución del ejemplo 10 y los controles C12 y C13 se resumen en la tabla 13.

TABLA 13

Ejemplo	Material de matriz*	Conc. de fármaco 5 en la dispersión (% en peso)	Polímero potenciador de la concentración	$C_{\text{máx},90}$ ($\mu\text{g/ml}$)	AUC_{90} ($\text{min}\cdot\mu\text{g/ml}$)	C_{1200} ($\mu\text{g/ml}$)
10	PVP	50	HPMC	162	2300	10
C12	PVP	50	Ninguno	16	1100	30
C13	Ninguno	-	Ninguno	16	500	4

*Nombres de polímero: PVP= polivinilpirrolidona, HPMC= hidroxipropilmetilcelulosa.

Estos resultados muestran que la composición del ejemplo 10, constituida por la dispersión de fármaco/matriz y el polímero potenciador de la concentración proporcionaban una potenciación de la concentración respecto de la dispersión sola (control C12) y el fármaco amorfo no dispersado (control C13). La $C_{\text{máx},90}$ del ejemplo 10 era 10 veces la del control C12, y el AUC_{90} era 2,1 veces la del control C12. La $C_{\text{máx},90}$ del ejemplo 10 era 10 veces la del control C13, y el AUC_{90} era 4,6 veces la del control C13.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una mezcla de:

(a) una dispersión sólida que comprende un fármaco sensible a ácidos de baja solubilidad y una matriz neutra o básica que es sólida a una temperatura de hasta 40°C y en la que al menos una parte de la matriz se puede hinchar, dispersar o solubilizar en una solución acuosa de un pH de 1 a 8, en la que la matriz se selecciona entre el grupo de materiales poliméricos constituidos por polietilenglicoles, polioxietilenglicoles, copolímeros de polietileno-polipropilenglicol, poli(óxidos de etileno), polivinilpirrolidona, alcoholes polivinílicos, copolímeros de polietileno-alcohol vinílico, copolímeros de alcohol polivinílico y poli(acetato de vinilo), goma de xantano, carragenina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, polimetacrilatos con funciones ácido carboxílico, polimetacrilatos con funciones amina, quitosano, quitina, povidona, dextrina y almidón y en la que al menos una porción mayoritaria de dicho fármaco es amorfa; y

(b) un polímero ácido potenciador de la concentración ácido seleccionado entre el grupo constituido por hidroxipropilmetilcelulosa succinato, celulosa acetato succinato, metil celulosa acetato succinato, etil celulosa acetato succinato, hidroxipropil celulosa acetato succinato, hidroxipropil metil celulosa acetato ftalato succinato, celulosa propionato succinato, hidroxipropil celulosa butirato succinato, hidroxipropil metil celulosa acetato ftalato, celulosa acetato ftalato, metil celulosa acetato ftalato, etil celulosa acetato ftalato hidroxipropil celulosa acetato ftalato, hidroxipropil metil celulosa acetato ftalato, celulosa propionato ftalato, hidroxipropil celulosa butirato ftalato, celulosa acetato trimetilato, metil celulosa acetato trimetilato, etil celulosa acetato trimetilato, hidroxipropil celulosa acetato trimetilato, hidroxipropil metil celulosa acetato trimetilato, hidroxipropil celulosa acetato trimetilato succinato, celulosa propionato trimetilato, celulosa butirato trimetilato, celulosa acetato tereftalato, celulosa acetato isoftalato, celulosa acetato piridindicarboxilato, ácido salicílico celulosa acetato, ácido hidroxipropil salicílico celulosa acetato, ácido etilbenzoico celulosa acetato, ácido hidroxipropil etilbenzoico celulosa acetato, ácido etil ftálico celulosa acetato, ácido etil nicotínico celulosa acetato, ácido etil piconílico celulosa acetato, carboxi metil celulosa, carboxietil celulosa, etil carboximetil celulosa, las formas neutralizadas de los mismos, y las combinaciones de los mismos, estando la citada dispersión exenta de dicho polímero potenciador de la concentración.

2. La composición de la reivindicación 1, en la que la citada dispersión es completamente homogénea.

3. La composición de la reivindicación 1, en la que el citado fármaco es sustancialmente amorfo.

4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicha dispersión se forma mediante fusión conjunta de dicho fármaco y dicha matriz.

5. Un procedimiento de formación de una composición farmacéutica que comprende:

(a) formar una dispersión sólida que comprende un fármaco sensible a ácidos de baja solubilidad y una matriz neutra o básica que es sólida a una temperatura de hasta 40°C y en la que al menos una parte de la matriz se puede hinchar, dispersar o solubilizar en una solución acuosa de un pH de 1 a 8, en la que la matriz se selecciona entre el grupo de materiales poliméricos constituidos por polietilenglicoles, polioxietilenglicoles, copolímeros de polietileno-polipropilenglicol, poli(óxidos de etileno), polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, copolímeros de polietileno-alcohol vinílico, copolímeros de alcohol polivinílico y poli(acetato de vinilo), goma de xantano, carragenina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, polimetacrilatos con funciones ácido carboxílico, polimetacrilatos con funciones amina, quitosano, quitina, povidona, dextrina y almidón y en la que una porción mayoritaria de dicho fármaco en dicha dispersión es amorfa, fundiendo conjuntamente dicho fármaco y dicha matriz; y

(b) mezclar dicha dispersión con un polímero ácido potenciador de la concentración ácido seleccionado entre el grupo constituido por hidroxipropilmetilcelulosa succinato, celulosa acetato succinato, metil celulosa acetato succinato, etil celulosa acetato succinato, hidroxipropil celulosa acetato succinato, hidroxipropil metil celulosa acetato succinato, hidroxipropil celulosa acetato ftalato succinato, celulosa propionato succinato, hidroxipropil celulosa butirato succinato, hidroxipropil metil celulosa acetato ftalato, celulosa acetato ftalato, metil celulosa acetato ftalato, etil celulosa acetato ftalato hidroxipropil celulosa acetato ftalato, hidroxipropil metil celulosa acetato ftalato, celulosa propionato ftalato, hidroxipropil celulosa butirato ftalato, celulosa acetato trimetilato, metil celulosa acetato trimetilato, etil celulosa acetato trimetilato, hidroxipropil celulosa acetato trimetilato, hidroxipropil metil celulosa acetato trimetilato, hidroxipropil celulosa acetato trimetilato succinato, celulosa propionato trimetilato, celulosa butirato trimetilato, celulosa acetato tereftalato, celulosa acetato isoftalato, celulosa acetato piridindicarboxilato, ácido salicílico celulosa acetato, ácido hidroxipropil salicílico celulosa acetato, ácido etilbenzoico celulosa acetato, ácido hidroxipropil etilbenzoico celulosa acetato, ácido etil ftálico celulosa acetato, ácido etil nicotínico celulosa acetato, ácido etil piconílico celulosa acetato, carboxi metil celulosa, carboxietil celulosa, etil carboximetil celulosa, las formas neutralizadas de los mismos, y las mezclas de los mismos, estando la citada dispersión exenta de dicho polímero potenciador de la concentración, estando dicha dispersión libre de dicho polímero potenciador de la concentración.