

(19)

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 308 477**

(51) Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)**C07D 487/04** (2006.01)**C07D 471/04** (2006.01)**A61K 31/44** (2006.01)**A61P 3/04** (2006.01)**A61P 9/00** (2006.01)**A61K 31/47** (2006.01)**A61K 31/435** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05732643 .1**(96) Fecha de presentación : **17.03.2005**(97) Número de publicación de la solicitud: **1732933**(97) Fecha de publicación de la solicitud: **20.12.2006**(54) Título: **Compuestos para el tratamiento de la dislipidemia.**(30) Prioridad: **26.03.2004 US 557134 P**
22.10.2004 US 621162 P(73) Titular/es: **ELI LILLY AND COMPANY**
Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285, US(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2008(72) Inventor/es: **Bell, Michael, Gregory;**
Cao, Guoqing;
Escribano, Ana, María;
Fernández, María, Carmen;
Mantlo, Nathan, Bryan;
Martín de la Nava, Eva, María;
Mateo Herranz, Ana, Isabel;
Mayhugh, Daniel, Ray y
Wang, Xiaodong(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2008(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

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

Compuestos para el tratamiento de la dislipidemia.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a los campos de la química orgánica medicinal, la farmacología y la medicina. Además, la presente invención se refiere a un grupo de compuestos que demuestran utilidad para tratar estados patológicos causados por dislipidemia.

10 Antecedentes de la invención

La enfermedad cardiaca coronaria (CHD) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. A pesar de los intentos por modificar los factores de riesgo tales como la obesidad, el tabaquismo, la falta de ejercicio y el tratamiento de la dislipidemia con modificación de la dieta o terapia con fármacos, la CHD sigue siendo la causa más común de muerte en los EEUU. Más del 50% de todas las muertes por CHD se deben a la enfermedad cardiaca coronaria aterosclerótica subyacente.

La dislipidemia es un factor de riesgo importante para la CHD. Los niveles bajos de colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL) ya sea con niveles normales o elevados de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL) es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de atherosclerosis y de enfermedad arterial coronaria asociada en los seres humanos. De hecho, varios estudios sobre perfiles de lipoproteínas en pacientes con CHD han mostrado que aproximadamente 50% de los pacientes con CHD tienen niveles de colesterol dentro del intervalo considerado normal (<200 mg/dl). Además, estos estudios encuentran niveles bajos de colesterol HDL en aproximadamente 40% de los pacientes normcolesterolemicos con CHD comparado con la población general según el informe del National Health and Nutrition Examination Survey. Puesto que los niveles bajos de colesterol HDL aumentan el riesgo de atherosclerosis, los procedimientos para elevar el colesterol HDL plasmático serían terapéuticamente beneficiosos para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular incluidos, pero no limitado a, atherosclerosis, CHD, ictus y enfermedad vascular periférica.

La proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) es una glicoproteína de 74 KD que facilita el intercambio de ésteres de colesterol en HDL para triglicéridos en las lipoproteínas ricas en triglicéridos (A. R. Tall y col., (1999) 1999 George Lyman Duss Memorial Lecture: Lipid transfer proteins, HDL metabolism and atherogenesis. Arterio. Thromb. Vasc. Biol. 20:1185-1188). El resultado neto de la actividad de la CETP es una disminución del colesterol HDL y un aumento del colesterol LDL. Se cree que este efecto en el perfil lipoproteico es proaterogénico, especialmente en sujetos cuyo perfil lipídico constituye un riesgo aumentado para CHD. La niacina puede aumentar significativamente el HDL, pero tiene problemas serios de tolerancia que reducen el cumplimiento. Los fibratos y los inhibidores de la HMG CoA reductasa elevan el colesterol HDL sólo modestamente (aproximadamente un 10-20%). Como resultado, existe una necesidad médica significativa no satisfecha de un agente que presente buena tolerancia y que pueda elevar significativamente los niveles plasmáticos de HDL, para de esta manera revertir o hacer más lenta la progresión de la atherosclerosis.

La CETP se expresa en múltiples tejidos y se secreta en el plasma, donde se asocia con HDL (X.C. Jiang y col., (1 991) Mammalian adipose tissue and muscle are major sources of lipid transfer protein mRNA. J. Biol. Chem. 266:4631-4639). Los seres humanos y los monos, que expresan la CETP, tienen niveles de colesterol HDL relativamente bajos, mientras que los ratones y ratas no expresan CETP y llevan prácticamente todo su colesterol en HDL. Además, la expresión transgénica de CETP en ratones da como resultado niveles de colesterol HDL significativamente reducidos y desarrollo de atherosclerosis grave comparados con los ratones control (K.R. Marotti y col., (1993) Severe atherosclerosis in transgenic mice expressing simian cholestryler ester transfer protein. Nature:364, 73-75). La expresión de CETP humana en ratas Dahl hipertensas sensibles a la sal llevó a la combinación espontánea de hiperlipidemia, enfermedad cardiaca coronaria y supervivencia disminuida (V.L.M. Herrera y col., (1999) Spontaneous combined hyperlipidemia, coronary heart disease and decreased survival in Dahl salt-sensitive hypertensive rats transgenic for human cholestryler ester transfer protein. Nature Medicine: 5, 1383-1389).

Los anticuerpos, ya sea inyectados directamente en el plasma o generados a través de la inyección de una vacuna pueden inhibir eficazmente la actividad de la CETP en hamsters y conejos y dar como resultado niveles elevados de colesterol HDL (C. W. Rittershaus, (1999) Vaccine-induced antibodies inhibit CETP activity in vivo and reduce aortic lesions in a rabbit model of atherosclerosis). Además, la neutralización de CETP por medio de anticuerpos en conejos ha mostrado ser antiaterogénica (Arterio. Thromb. Vasc. Biol. 20, 2106-2112; G.F. Evans y col, (1994) Inhibition of cholestryler ester transfer protein in normocholesterolemic and hypercholesterolemic hamsters: effects on HDL subspecies, quantity, and apolipoprotein distribution. J. Lipid Research. 35, 1634-1645). Sin embargo, la terapia con anticuerpos y/o vacunas no es una opción actualmente viable para el tratamiento de grandes poblaciones de pacientes con necesidad de tratamiento por dislipidemia y por las manifestaciones resultantes o asociadas a la enfermedad.

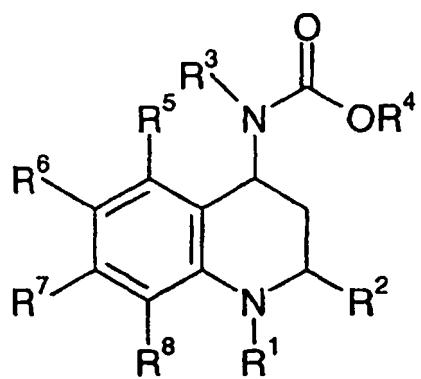
La proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) cataliza el intercambio de lípidos neutros entre HDL y partículas de lipoproteínas que contienen apoB. Como resultado neto de este intercambio, se reduce el colesterol HDL y las partículas de LDL se enriquecen más con colesterol, dando lugar a la elevación del colesterol LDL y la formación de pequeñas partículas densas de LDL, que se cree son más aterogénicas. La inhibición de la CETP (molécula pequeña,

anticuerpo, oligo antisentido, etc.) eleva eficazmente el colesterol HDL y también reduce el colesterol LDL en modelos animales así como también en seres humanos (Whitlock, M. y col., J. of Clin. Invest., 1989, Vol. 84, 129-137, Hirochi, O. y col., Nature, 2000, Vol. 406, 203-207, Grooth, G. y col., Circulation, 2002; 105:2159-2165, Clark, R. y col., Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004;24:1-9, Brousseau M. y col., New Engl. J. Med., 2004, Vol. 350:1505-1515).

5 Además, la inhibición de CETP lleva a la formación de partículas de LDL menos densas - un beneficio además de la disminución del colesterol LDL (Brousseau M. y col., New Engl. J. Med., 2004, Vol. 350:1505-1515). Por consiguiente, la administración de inhibidores de la CETP a seres humanos que necesitan los mismos podría elevar significativamente el nivel de colesterol HDL y reducir los niveles de colesterol LDL e incrementar el tamaño de las partículas de LDL, todos ellos efectos que se cree que benefician a los pacientes expuestos a riesgos ateroscleróticos.

10 Se han presentado varios informes de moléculas pequeñas inhibidoras de la CETP. Barrret y col. (J. Am Chem. Soc., 188, 7863, (1996)) y Kuo y col. (J. Am. Chem. Soc., 117, 10629, (1995)) describen inhibidores de la CETP que contienen ciclopropano. Pietzonka y col. (Biorg. Med. Chem. Lett. 6, 1951 (1996)) describen análogos que contienen fosfato como inhibidores de la CETP. Coval y col. (Bioorg. Med. Chem. Lett. 5, 605, (1995)) describen sesquiterpinas relacionadas con Wiedendiol A y B como inhibidores de la CETP. La Solicitud de Patente Japonesa Nº 10287662-A describe compuestos naturales policíclicos, que no contienen amina, polihidroxílicos que poseen propiedades inhibidoras de la CETP. Lee y col. (J. Antibiotics, 49, 693-696 (1996)) describen inhibidores de la CETP derivados de un hongo de insectos. Busch y col. (Lipids, 25, 216-220 (1990)) describen al acetilbromuro de colesterilo como un inhibidor de la CETP. Morton y Zillversmit (J. Lipid Res., 35, 836-47 (1982)) describen que el sulfonato de p-cloromercurifenilo, el p-hidroximercuribenzoato y el mercuritosalicilato de etilo inhiben la CETP. Connolly y col. (Biochem. Biophys. Res. Comm. 223, 42-47 (1996)) describen otros reactivos de la modificación de la cisteína como inhibidores de la CETP. Xia y col. describen 1,3,5-triazinas como inhibidores de la CETP (Bioorg. Med. Chem. Lett., 6, 919-22 (1996)). Bisgaier y col. (Lipids, 29, 811-818 (1994) describen al 4-fenil-5-tridecil-4H-1,2,4-triazol-tiol como un inhibidores de la CETP. Oomura y col., describen fenoles tetracíclicos y hexacíclicos no peptídicos como inhibidores de la CETP en la Solicitud de Patente Japonesa Nº 10287662.

La patente de Estados Unidos Nº 6.586.448 B1 describe 4-caboxamino-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas 2-sustituidas de fórmula I



y profármacos de las mismas, y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y dichos profármacos; en los que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son como se definen en la misma. De manera similar, las solicitudes de 50 patente PCT WO 03/063868A1, WO 0017164, Nº 0017165, y WO 0017166, describen diversas maneras, formulaciones, procedimientos de preparación y procedimientos de uso de compuestos de tetrahidroquinolinas relacionados generalmente con los de la patente de EEUU Nº 6.586.448 B1 de la que derivan o son una solicitud dividional de la misma.

55 La Solicitud de Patente Europea Nº 818448 de Schmidt y col. describe derivados de tetrahidroquinolina como inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo. La Solicitud de Patente Europea Nº 818197, Schmek y col., describe piridinas con heterociclos condensados como inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo. Brandes y col. en la Solicitud de Patente Alemana Nº 19627430 describe derivados de piridina bicíclicos condensados como inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo. En la Patente de 60 EEUU Nº 6.207.871, Schmidt y col., describen compuestos de piridina sustituida como inhibidores de la CETP. En la Solicitud de Patente WO Nº 09839299, y en la solicitud de Patente WO Nº 03028727, de Muller-giemann y col. y Erfinder/Anmelder respectivamente, se describen derivados de quinolina como inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo.

65 A pesar de las anteriores descripciones, continúa existiendo una necesidad de compuestos eficaces útiles como inhibidores de la CETP para tratar afecciones causadas por, asociadas con o exacerbadas por la dislipidemia.

Resumen de la invención

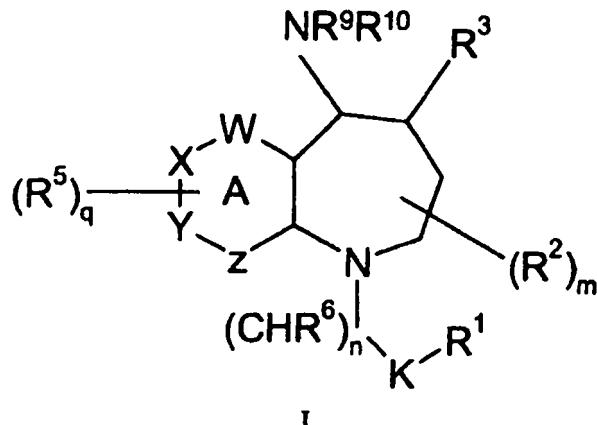
La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I

5

10

15

20



en la que

25 n es 0, 1, 2 ó 3;

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

q es 0, 1 ó 2;

30

W, X, Y y Z son cada uno independientemente CH, C, N, S, u O con enlaces simples o dobles adecuados y/o átomos de hidrógeno para completar los requerimientos de valencia; el anillo A es un anillo de cinco o seis miembros en el que uno de W, X, Y o Z puede estar ausente; con la condición de que el anillo A no sea fenilo;

35 K es un enlace, C=O, o S(O)_p;

p es 0, 1 ó 2;

40

40 R¹ se selecciona de hidroxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ heterocíclico, cicloalquilo C₃-C₈, alquil C₁-C₆ cicloalquilo C₃-C₈, alquilarilo C₁-C₆, arilo, heterociclico, alquilo C₂-C₆ alcohol, -O-alquilo C₁-C₆, -O-arilo, -O-alquenilo C₂-C₆, -O-haloalquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆ heterocíclico, -O-cicloalquilo C₃-C₈, -O-alquil C₁-C₆ cicloalquilo C₃-C₈, -NR⁷R⁸, -O-alquilarilo C₁-C₆, -O-heterocíclico, -O-alquilo C₁-C₆ CO₂R¹¹, -O-alquilo C₂-C₆ alcohol, -O-alquilo C₁-C₆ NR⁷R⁸, -O-alquilciano C₂-C₆, CONR¹¹R¹², NR¹¹SO₂R¹², NR¹¹COR¹², alquilo C₀-C₃ NR¹¹R¹², alquilo C₁-C₃ COR¹¹ y alquilo C₀-C₆ COOR¹¹; con la condición de que R¹ no sea hidroxi cuando K es S(O)_p, CO, y/o cuando n es cero y K es un enlace; y en la que cada grupo cicloalquilo, arilo o heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de oxo, hidroxi, halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆ haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆ alcohol, -O-alquilo C₂-C₆ alcohol, haloalcoxi C₁-C₆, CONR¹¹R¹², NR¹¹SO₂R¹², NR¹¹COR¹², alquilo C₀-C₃ NR¹¹R¹², alquilo C₁-C₃ COR¹¹, alquilo C₀-C₆ COOR¹¹, alquilciano C₀-C₆, -O-alquilciano C₂-C₆, alquil C₁-C₆ cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, -O-alquilo C₁-C₆ cicloalquilo C₃-C₈, -O-alquilo C₁-C₆ arilo, -O-alquilo C₁-C₆ heterocíclico, y alquil C₁-C₆ arilo;

50

R² se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₈;

55

R³ es hidrógeno, alquil C₁-C₆, arilo, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquilo C₁-C₆ arilo, alquilo C₁-C₆ heterocíclico, cicloalquilo C₃-C₈, o alquil C₁-C₆ cicloalquilo C₃-C₈;

60

R⁵ se selecciona de hidrógeno, halógeno, hidroxi, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquilo C₁-C₆ heterocíclico, alquilo C₁-C₆ arilo, arilo, -O-alquilo C₁-C₆, -O-arilo, -O-alquenilo C₂-C₆, -O-haloalquilo C₁-C₆, NR⁷R⁸, -CH₂NR⁷R⁸, -CN, -COOH y NO₂;

R⁶ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, hidroxi, -O-alquilo C₁-C₆, -O-arilo, -O-alquenilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -O-haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ NR⁷R⁸, cicloalquilo C₃-C₈, y alquilo C₃-C₈ cicloalquilo C₃-C₈;

65

R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alquilo C₁-C₆ cicloalquilo C₃-C₈, alquilo C₁-C₆-, heterocíclico, heterocíclico, arilo, alquilo C₁-C₆ arilo, hidroxi, oxo, COOH, C(O)O-alquilo C₁-C₄, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ alcohol, alquilo C₁-C₆ amina, alquenilo C₂-C₆ arilo, alquinil C₂-C₆ arilo, alquilo C₁-C₆-O-alquilo C₁-C₆ arilo, alquilo C₁-C₆-NR¹¹-alquilo C₁-C₆ arilo, alquilo

ES 2 308 477 T3

ciano C₁-C₆, alquil C₁-C₆ CONR⁷R⁸, alquil C₁-C₆ NR⁷R⁸ y alquil C₁-C₆ NR¹¹COR¹², en los que cada grupo alquilo, cicloalquilo, heterocíclico, o arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de hidroxi, oxo, amino, halógeno, alquil C₁-C₆ cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, alquil C₁-C₆ heterocíclico, haloalquilo C₁-C₆, COOH, C(O)O-alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆ alcohol, alquil C₁-C₆ amina y NR¹¹R¹²; o R⁷ y R⁸ se combinan para formar un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede tener otros 0, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre y pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo, o alquilo C₁-C₆;

R⁹ se selecciona de alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alquil C₁-C₆ cicloalquilo, arilo, heterocíclico, alquil C₁-C₆ heterocíclico, COR⁷, CO₂R⁷, alquil C₀-C₃ CONR⁷R⁸, alquil C₀-C₃ S(O)_pNR⁷R⁸ y alquil C₀-C₃ S(O)_pR⁷ en los que R⁷ es como se definió anteriormente, y en los que cada grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, y heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de halo, hidroxi, oxo, COOH, C(O)O-alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆ alcohol, alquil C₁-C₆ amina, alquilo C₁-C₆ arilo, alquenil C₂-C₆ arilo, alquinil C₂-C₆ arilo, alquil C₁-C₆ heterocíclico, -NR⁷R⁸, cicloalquilo C₃-C₈, alquil C₁-C₆ cicloalquilo C₃-C₈, alquil C₁-C₆-O-alquilarilo C₁-C₆, alquilciano C₁-C₆, alquil C₁-C₆ CONR⁷R⁸, alquil C₁-C₆ NR⁷R⁸, alquil C₁-C₆ NR¹¹COR¹², y arilo, en los que cada grupo cicloalquilo o arilo está opcionalmente sustituido con halo, hidroxi, oxo, amino, COOH, C(O)O-alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆ alcohol, y alquil C₁-C₆ amina;

R¹⁰ se selecciona de arilo, alquilo C₁-C₆ arilo, alquenil C₂-C₆ arilo, alquinil C₂-C₆ arilo, haloalquilo C₁-C₆ arilo, alquil C₁-C₆ heterocíclico, alquenil C₂-C₆ heterocíclico, alquil C₁-C₆ cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquilo C₃-C₈ y alquil C₁-C₆-O-alquilo C₁-C₆ arilo, en los que cada grupo cicloalquilo, arilo, o heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de hidroxi, oxo, -S-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆, alquinilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, alcoxi C₁-C₆, ariloxi, alqueniloxi C₁-C₆, haloalcoxialquilo C₁-C₆, alquilo C₀-C₆ NR¹¹R¹², -O-alquilo C₁-C₆ arilo, nitrógeno, -O-haloalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ alcohol, y alquilo C₁-C₆ alcohol;

R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocíclico, arilo, y alquilo C₁-C₆ arilo, en los que cada grupo arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₆ heterocíclico, y haloalquilo C₁-C₆, o R¹¹ y R¹² se combinan para formar un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede tener 0, 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre y está opcionalmente sustituido con oxo, o alquilo C₁-C₆; o una sal, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona un uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la dislipidemia.

La presente invención proporciona un uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento de la hiperlipidemia, la aterosclerosis, la enfermedad cardiaca coronaria, la tensión arterial elevada, la insuficiencia cardiaca congestiva (CHF), el ictus, la hipertensión, la hipertrigliceridemia, la diabetes, la obesidad, enfermedades inflamatorias incluidas la dermatitis, artritis y el dolor, y enfermedades del sistema nervioso central incluida la demencia y los trastornos cognitivos; y un uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para elevar el nivel de colesterol HDL en el plasma en un mamífero; y un uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para disminuir el nivel de colesterol LDL en el plasma en un mamífero.

La presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros farmacéuticamente aceptable del mismo para usar como medicamento.

La presente invención también proporciona: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o prevención de la dislipidemia. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de la hiperlipidemia, la aterosclerosis, la enfermedad cardiaca coronaria, la tensión arterial elevada, la CHF, el ictus, la hipertensión, la hipertrigliceridemia, la diabetes, la obesidad, enfermedades inflamatorias incluidas la dermatitis, la artritis, el dolor, y enfermedades del sistema nervioso central incluidas la demencia y trastornos cognitivos; un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la elevación del nivel de colesterol HDL en el plasma en un mamífero; un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la disminución del nivel de colesterol LDL en el plasma de un mamífero.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una sal, un enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo.

5

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona compuestos nuevos de fórmula I útiles para modular la actividad de la CETP.

10 Los términos “modulación” o “regulación” incluirían, pero no se limitan a, regulación positiva, regulación negativa, inhibición, agonismo, antagonismo del receptor de la CETP según resulte adecuado para alcanzar el aumento de HDL, o la disminución del LDL y las secuelas biológicas resultantes de tal intervención.

15 El término “enfermedades” o “enfermedades relacionadas con la actividad anormal de CETP” o “enfermedades mediadas por la actividad de CETP” se refiere a estados patológicos donde hay propensión a sufrir aterosclerosis y/u otras enfermedades cardiovasculares por la dislipidemia y/u otros factores de riesgo y por consiguiente están afectadas positivamente por la modulación, particularmente la regulación negativa, de la actividad de la CETP. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a la hiperlipidemia y sus secuelas tales como la aterosclerosis, la CHD, la tensión arterial elevada, la CHF, el ictus, la hipertensión, la hipertrigliceridemia, la diabetes, la obesidad, enfermedades 20 inflamatorias incluidas, pero no limitadas a, dermatitis, artritis y dolor, y enfermedades del sistema nervioso central incluidas, pero no limitadas a, demencia, trastornos cognitivos tales como, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer.

25 El término “tratamiento” lleva su significado usual que incluye prohibir, inhibir, aliviar, detener, restringir, demorar o revertir la progresión, o reducir la gravedad de un síntoma patológico relacionado o resultante de la modulación de la actividad de la CETP, especialmente en relación con el aumento de los niveles de HDL, o la disminución de los niveles de colesterol LDL en el plasma o el aumento de la relación HDL/LDL o el control de la aterosclerosis, la hiperlipidemia y/o la hipercolesterolemia.

30 Por lo general, un experto en la técnica es consciente de que debe conservarse la valencia (completa) para todas las moléculas estables. Por consiguiente, la necesaria importancia de que los átomos de hidrógeno son necesarios y deben estar disponibles para completar la valencia en todas las estructuras incluida la fórmula I a menos que se indique expresamente de otra manera, se imputa al conocimiento general del experto en la técnica.

35 Los términos químicos generales usados en la descripción de compuestos en este documento llevan su significado usual. Por ejemplo, el término “alquilo C₁₋₆”, o “alquilo (C_{1-C₆})” o “alquilo C_{1-C₆}” se refiere a una cadena alifática lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono que incluye pero no se limita a metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, pentilo y hexilo. A menos que se establezca de otra manera, el término “alquilo” significa alquilo C_{1-C₆}. De manera similar, el término “alquilo C_{0-C₆}” implica un grupo alquilo como se indica en el que cuando se aplica el término C₀, el grupo alquilo no está presente, y los grupos restantes se unen directamente al sustrato. Por ejemplo, 40 alquilciano C_{0-C₆} es el grupo ciano cuando se aplica C₀. La invención también contempla que el término alquilo C_{1-C₆} o alquenilo C_{2-C₆} o términos similares también abarquen el alquilo o alquenilo o el grupo similar especificado, que puede ser quiral, regio o estereoisomérico. Tales grupos quirales o regio o estereoisoméricos son también objetos de la presente invención.

45 El término “alquilarilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo arilo. Por ejemplo, alquil C_{1-C₆} arilo indica que un grupo alquilo C_{1-C₆} está unido al grupo arilo, y que el alquil C_{1-C₆} arilo resultante está unido al núcleo a través del grupo alquilo. Los grupos alquilarilo de preferencia incluyen el feniletilo (fenetilo) y el bencilo.

50 El término “fenilo sustituido” o “fenilo opcionalmente sustituido” se refiere a un grupo fenilo que tiene uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por alquilo C_{1-C₆}, alcoxi C_{1-C₆}, hidroxi, COR⁷, -COOR⁷, alquilo C_{0-C₆} NR⁷R⁸, nitro cloro, flúor, bromo, yodo, haloalquilo C_{1-C₆}, haloalcoxialquilo C_{1-C₆}, y alquil C_{0-C₆} heterocíclico.

55 El término “anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido” se refiere a un anillo aromático o no aromático de cinco o seis miembros, saturado o insaturado, que tiene sustituyentes opcionales seleccionados del grupo constituido por alquilo C_{1-C₆}, alcoxi C_{1-C₆}, hidroxi, COR⁷, -COOR⁷, alquilo C_{0-C₆} NR⁷R⁸, nitro, cloro, flúor, bromo, yodo, haloalquilo C_{1-C₆}, haloalcoxialquilo C_{1-C₆}, y alquilo C_{0-C₆} heterocíclico.

60 El término “arilo” se refiere a un radical heterocíclico o aromático o heteroaromático sustituido o insustituido. Los grupos arilo ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, naftilo, quinolilo, tetrahidroquinolilo, indazolilo, pirimidinilo, triazinilo, pirazina, piridazinilo, piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo; morfolinilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, tetrazolilo, imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazopiridina, bencimidazolilo, triazololilo, imidazololilo, imidazolidinolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-benzofurilo, 3-benzofurilo, 4-benzofurilo, 5-benzofurilo, 6-benzofurilo, 7-benzofurilo, 2-benzotienilo, 3-benzotienilo, 4-benzotienilo, 5-benzotienilo, 6-benzotienilo, 7-benzotienilo, 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 5-indolilo, 6-indolilo, tetrazol, imidazol, isoxazol, pirazol, 7-indolilo, e isómeros de los mismos. Como se usa en este documento, el término arilo también abarca al grupo bencilo.

ES 2 308 477 T3

El término “cicloalquilo C₃-C₈” o los términos similares se refieren a un anillo carbocíclico saturado que tiene desde 3 hasta 8 átomos de carbono, donde se usa el término “cicloalquilo” queda implícito que es un anillo carbocíclico con 3 a 8 átomos de carbono.

5 El término “carbociclo” como se usa en este documento se refiere a un grupo cíclico que tiene sólo carbono y un número adecuado de átomos de hidrógeno. El término abarca grupos tales como cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquileno, naftilo, fenilo y similares.

10 El término “heterociclo”, “heterocílico” o “heterocíclico” se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático, de 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados de N, S u O, en el que dicho heterociclo está opcionalmente sustituido en el (los) átomo(s) de carbono o nitrógeno a menos que se especifique de otra manera. Los grupos heterocíclicos de mayor preferencia incluyen piridinilo, pirolidinilo, piperidinilo, hexametilenimino, morfolino, tiofeno, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, y tetrazolilo.

15 Como corolario, se entiende que el término “alquilheterocíclico” o “alquilheterociclo” significa que el grupo alquilo está unido a un heterociclo y el punto de unión al esqueleto molecular o al núcleo es el grupo alquilo. El término “alquilo” sin un modificado implica un grupo alquilo C₁-C₆.

20 El término “haloalcoxialquilo” como se usa en este documento incluye por ejemplo trifluorometoxi, pentafluoroe-toxi, trifluoroetoxi (OCH₂CF₃) y similares.

25 El término “profármacos” describe derivados de los compuestos de la invención que tienen grupos químicamente o metabólicamente escindibles y se convierten por solvolisis o bajo condiciones fisiológicas en los compuestos de la invención, que son farmacéuticamente activos, *in vivo*. Los derivados de los compuestos de esta invención tienen actividad tanto en su forma de derivado ácido como básico, pero la forma de derivado ácido frecuentemente ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular, o liberación demorada en el organismo de un mamífero (véase, Bundgard, H., Design of Prodrugs, pág. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Los profármacos incluyen derivados ácidos, tales como, ésteres preparados por reacción del compuesto ácido original con un alcohol adecuado, o amidas preparadas por reacción del compuesto ácido original con una amina adecuada. Los ésteres alifáticos simples (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo) o los ésteres aromáticos derivados de grupos ácidos pendientes en el compuesto de esta invención son los profármacos de preferencia. Otros ésteres de preferencia incluyen morfolinoetiloxi, dietilglicolamida y dietilaminocarbonilmethoxi. En algunos casos resulta deseable preparar profármacos del tipo éster doble tales como (aciloxi) alquilésteres o ((alcoxicarbonil)oxi) alquilésteres.

35 Como se usa en este documento, el término “grupo protector” se refiere a un grupo útil para enmascarar sitios reactivos en una molécula para aumentar la reactividad de otro grupo o permitir la reacción en otro sitio o sitios deseados tras lo que puede eliminarse el grupo protector. Los grupos protectores se usan generalmente para proteger o enmascarar grupos que incluyen, pero no se limitan a -OH, -NH y -COOH. Los grupos protectores adecuados son conocidos por los expertos en la técnica y están descritos en Protecting groups in Organic Síntesis, 3^o edición, Greene, 40 T. W.; Wuts, P.G.M. Eds., John Wiley and Sons, Nueva York, 1999.

45 Como se usa en este documento, el término “solvato” es una forma del compuesto de la invención en la que se ha formado un cristal o cristales del compuesto de la invención a partir de una cantidad estequiométrica o no estequiométrica del compuesto de fórmula I y un disolvente. Los disolventes de solvatación típicos incluyen por ejemplo, agua, metanol, etanol, acetona y dimetilformamida.

50 En los casos donde un compuesto de la invención posee grupos funcionales ácidos o básicos, pueden formarse diversas sales que son más solubles con agua y/o más adecuadas fisiológicamente que el compuesto original. Las sales representativas farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de metales alcalinos y alcalinotérreos tales como litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y similares. Las sales se preparan convenientemente a partir del ácido libre tratando el ácido en disolución con una base o exponiendo el ácido a una resina de intercambio iónico.

55 Incluidas dentro de la definición de sales farmacéuticamente aceptables están las sales de adición de ácidos o bases orgánicos e inorgánicos, relativamente no tóxicas, de compuestos de la presente invención. Las sales de adición de bases incluyen por ejemplo, cationes de amonio, amonio cuaternario y aminas, derivados de bases nitrogenadas de alcalinidad suficiente para formar sales con los compuestos de esa invención (véase, por ejemplo, S. M. Berge, y col., “Pharmaceutical Salts”, J. Phar. Sci., 66: 1-19 (1977)). Además, el (los) grupo(s) básico(s) del compuesto de la invención pueden reaccionar con ácidos orgánicos o inorgánicos adecuados para formar sales tales como acetato, bencensulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromhidrato, camsilato, carbonato, clavulanato, citrato, cloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fluoruro, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsenilato, hexilresorcinato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yodhidrato, isotonato, lactato, lactobionato, laureato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrito, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pantotenato, fosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, tannato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato, trifluorometano sulfonato, y valerato. Las sales de preferencia para el objeto de la invención incluyen la sal clorhidrato, la sal bromhidrato, la sal bisulfato, la sal del ácido metano sulfónico, la sal del ácido p-toluensulfónico, la sal bitartrato, el acetato y el citrato.

ES 2 308 477 T3

Un compuesto de la invención según se ilustra por medio de la fórmula I puede presentarse como cualquiera de sus isómeros posicionales, isómeros estereoquímicos o regiosómeros, todos los que son objetos de la invención. Ciertos compuestos de la invención pueden poseer uno o más centros quirales, y por consiguiente, pueden existir en formas ópticamente activas. Asimismo, cuando los compuestos contienen un grupo alquenilo o alquenileno, existe la

- 5 posibilidad de formas isoméricas cis- y trans- de los compuestos. Los isómeros R- y S- y las mezclas de los mismos, incluidas las mezclas racémicas así como las mezclas de enantiómeros o isómeros cis- y trans-, están contempladas por y dentro del ámbito de esta invención. En un grupo sustituyente tal como un grupo alquilo puede estar presente otro átomo de carbono asimétrico. Todos esos isómeros así como las mezclas de los mismos están incluidos en la invención. Si se desea un estereoisómero particular, puede prepararse por medio de procedimientos bien conocidos en
10 la técnica usando reacciones estereoespecíficas con materiales de partida que contienen los centros asimétricos y que ya están resueltos. Los estereoisómeros deseados pueden prepararse como alternativa por medio de procedimientos que llevan a mezclas de los estereoisómeros y posterior resolución por medio de procedimientos conocidos. Por ejemplo, puede hacerse reaccionar una mezcla racémica con un enantiómero único de otro compuesto, es decir un agente de
15 resolución quiral. Esto cambia la forma racémica en una mezcla de estereoisómeros y diastereómeros, porque tienen diferentes puntos de fusión, diferentes puntos de ebullición y diferentes solubilidades y pueden separarse por medios convencionales, tales como la cristalización.

Formas de realización de preferencia de la invención

- 20 n, m, p y q de preferencia.
De preferencia, n es 0 ó 1.
25 De preferencia, m es 0, 1, 2 ó 3. De más preferencia m es 0, 1 ó 2.
De preferencia, p es 1 ó 2.
30 De preferencia, q es 0, 1 ó 2. De más preferencia, q es 0 ó 1.

Anillo A de preferencia

- 35 Un anillo A de preferencia se selecciona de piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, 1,2,5-triazina, tiofeno, furano, pirrol, pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, tiazol y 1,2,3-triazol. Resulta de más preferencia un anillo A seleccionado del grupo constituido por piridina, pirazina, tiofeno, pirazol, isoxazol, oxazol y tiazol. El anillo A de mayor preferencia es piridina.

R¹ de preferencia

- 40 Un grupo R¹ de preferencia en el que n es 0 y K es C=O se selecciona de hidroxi, alquilo C₁-C₆, alquil-C₁-C₆ cicloalquilo C₃-C₈, alquil-C₁-C₆ heterocíclico, haloalquilo -C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ arilo, -O-alquilo C₁-C₆, -O-cicloalquilo C₃-C₈, -O-alquil C₁-C₆ cicloalquilo C₃-C₈, -O-alquilo C₁-C₆ arilo, -O-haloalquilo C₁-C₆, O-alquilciano C₂-C₆, O-alquilo C₁-C₆ CO₂R¹¹, -O-alquilo C₂-C₆ alcohol, -O-alquilo C₁-C₆ NR⁷R⁸ y -O-alquilo C₁-C₆ heterocíclico; y en el que cada cicloalquilo, arilo, o heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados de halo, alquilo C₁-C₃ alcohol, alquilo C₀-C₃ amina, alquilo C₀-C₃ COOH, -CONH₂ y alquilciano C₀-C₃. Resulta de más preferencia un grupo R¹ seleccionado de hidroxi, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ arilo, alquilo C₁-C₆ cicloalquilo, alquilo C₁-C₆ heterocíclico, -O-alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₀-C₆ arilo, -O-alquilo C₁-C₆ cicloalquilo, -O-alquilciano C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆ heterocíclico, -O-alquihidroxi C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆ NR⁷R⁸, -O-alquilo C₁-C₆ CO₂R¹, heterocíclico, cicloalquilo, y -O-alquilo C₀-C₆ cicloalquilo NR⁷R⁸ en los que cada grupo alquilo, cicloalquilo, heterocíclico y arilo están sustituidos opcionalmente como se describe en este documento. Un grupo R¹ de más preferencia está representado por -O-alquilo C₁-C₆.

R² de preferencia

- 55 Un grupo R² de mayor preferencia está representado por hidrógeno o alquilo C₁-C₆, o cicloalquilo C₃-C₈.

Grupos R³ de preferencia

- 60 De preferencia cada R³ es hidrógeno.

- También resulta de preferencia un grupo R⁹ CO₂R⁷ en el que R⁷ es como se definió anteriormente.

65

ES 2 308 477 T3

Grupos R⁵ de preferencia

5 R⁵ se selecciona de hidrógeno, halógeno, hidroxi, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆ heterocíclico, alquil C₁-C₆ arilo, arilo, -O-alquilo C₁-C₆, ariloxi (-O-arilo), -O-alquenilo C₂-C₆, -O-haloalquilo C₁-C₆, -NR⁷R⁸-CH₂NR⁷R⁸, -CN, -COOH, y NO₂;

De más preferencia, R⁵ cada vez que se presenta se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆.

10 10 *R⁶ de preferencia*

R⁶ se selecciona de preferencia de hidrógeno, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆, ariloxi, -O-alqueno-
15 lilo C₂-C₆ y -CH₂NR⁷R⁸.

15 De más preferencia, R⁶ cada vez que se presenta se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁-C₆.

20 20 *R⁷ y R⁸ de preferencia*

Los grupos R⁷ y R⁸ de preferencia se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquil C₁-C₆ arilo, y alquilo C₁-C₆ heterocíclico, en los que cada grupo arilo está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₆, halo, y haloalquilo C₁-C₆.

25 25 *R¹¹ y R¹² de preferencia*

Los grupos R¹¹ y R¹² de preferencia se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ y alquil C₁-C₆ arilo, en los que cada grupo arilo está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente de halo, y haloalquilo C₁-C₆.

Un compuesto de mayor preferencia de la invención es un compuesto seleccionado de:

35 Isopropil éster del ácido 5-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-tieno[3,4-b]azepin-1-carboxílico,

Isopropil éster del ácido 8-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-3-metil-5,6,7,8-tetrahidrotieno[3,2-b]aze-
pin-carboxílico,

40 Isopropil éster del ácido 8-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-bromo-5,6,7,8-tetrahidrotieno[3,2-b]azepin-4-carboxílico,

45 Isopropil éster del ácido 5-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-b]azepin-9-carboxílico,

Isopropil éster del ácido 5-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-pirido[3,4-b]azepin-1-carboxílico,

50 Isopropil éster del ácido 5-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-pirido[4,3-b]azepin-1-carboxílico,

Isopropil éster del ácido 9-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico,

55 Isopropil éster del ácido 9-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico,

Isopropil éster del ácido 9-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico,

Isopropil éster del ácido 4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,2,8-triaza-azulen-8-carboxílico,

65 Isopropil éster del ácido 9-[acetil-(3,5-bis-trifluorometilbencil)amino]-2-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]aze-
pin-5-carboxílico,

ES 2 308 477 T3

- Isopropil éster del ácido 9-[acetil-(3,5-bis-trifluorometilbencil)amino]-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico,
- 5 Isopropil éster del ácido 9-[acetil-(3,5-bis-trifluorometilbencil)amino]-2-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico,
- 10 Isopropil éster del ácido 9-[acetil-(3,5-bis-trifluorometilbencil)amino]-2-dimetilamino-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico,
- 15 Isopropil éster del ácido 9-[acetil-(3,5-bis-trifluorometilbencil)amino]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico,
- 20 Isopropil éster del ácido 9-[acetil-(3,5-bis-trifluorometilbencil)amino]-3-cloro-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico,
- 25 Isopropil éster del ácido 9-[acetil-(3,5-bis-trifluorometilbencil)amino]-3-cloro-2-etoxi-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico,
- 30 Isopropil éster del ácido 9-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)amino]-2-metil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico,
- 35 Terc-butil éster del ácido 9-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-metil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico,
- 40 (3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(5-ciclopentilmethyl-2-metil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-b]azepin-9-il)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina,
- 45 (3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(5-ciclopropilmethyl-2-metil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-b]azepin-9-il)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina,
- 50 (3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-5-piridin-3-ilmetil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-b]azepin-9-il)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina,
- 55 Ácido 3-{9-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-metil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]azepin-5-ilmetil}-benzoico,
- 60 Ácido 4-{9-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-metil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]azepin-5-ilmetil}-benzoico,
- 65 Ácido 5-{9-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-metil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]azepin-5-ilmetil}-3,3-dimetil-pentanoico,
- 70 Ácido (4-{9-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-metil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]azepin-5-ilmetil}-ciclohexil)-acético,
- 75 (3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(5-etil-2-metil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-b]azepin-9-il)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina,
- 80 Ácido 5{9-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-metil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]azepin-5-ilmetil}-tiofen-2-carboxílico,
- 85 2{9-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-metil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]azepin-5-il}-etanol,

ES 2 308 477 T3

(5-Bencil-2-metil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-b]azepin-9-il)-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina,

5 (3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-(2-metil-5-tiazol-2-ilmetil-3-trifluorometil-5,6,7,8,9-te-
trahidro-5H-pirido[3,2-b]azepin-9-il)-amina,

Tetrahidrofuran-3-il éster del ácido 9-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-metil-3-
trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico,

10 Metil éster del ácido (3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-5-piridin-4-ilmetil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahi-
dro-5H-pirido[3,2-b]azepin-9-il)-carbámico,

15 N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-(2-metil-5-piridin-4-ilmetil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-
b]azepin-9-il)-acetamida

15 o una de sus sales, solvatos enantiómeros o diastereómeros o mezclas, farmacéuticamente aceptables.

20 Los isómeros posicionales y los isómeros geométricos asociados con los átomos de carbono asimétricos de com-
puestos de fórmula I están también contemplados dentro del alcance de la presente invención como útiles para el
tratamiento de enfermedades relacionadas con la modulación de la CETP.

Síntesis de compuestos de la invención

25 Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse como se ejemplifica en los siguientes esquemas. Los
intermedios aminoésteres de arilo de Fórmula 1 pueden prepararse químicamente, por ejemplo siguiendo las rutas sin-
téticas que se establecen en los Esquemas a continuación. Sin embargo, la siguiente discusión no pretende de ninguna
manera ser limitante del alcance de la presente invención. Los reactivos y los materiales de partida están fácilmente
disponibles para el experto en la técnica. Otros reactivos y materiales de partida necesarios pueden producirse por
30 medio de procedimientos seleccionados de técnicas convencionales de química orgánica y heterocíclica, técnicas que
son análogas a las síntesis de intermedios o materiales de partida estructuralmente similares conocidos y los procedi-
mientos descritos en las preparaciones de los ejemplos a continuación, incluido cualquier procedimiento nuevo. Tales
procedimientos conocidos incluyen, pero no se limitan a, esterificación de un ácido carboxílico, hidrólisis de un nitrilo
35 a un ácido carboxílico y posterior esterificación. Además, un experto en la técnica apreciará que pueden obtenerse
fácilmente muchos de los reactivos y materiales de partida necesarios de suministros comerciales y grupos de síntesis
a pedido. Los grupos R, R¹, R², R³, R⁵, R⁶, W, X, Y, Z, etc., usados dentro de esta sección para el objeto de ilustrar
los diversos procedimientos de síntesis de compuestos de la invención no son necesariamente sinónimos en alcance o
40 significado con grupos similares usados en la estructura genérica para compuestos de fórmula I, asumiendo que W, X,
Y, Z no son todos igual a carbono. Sin embargo, los grupos en posiciones similares tienen igual amplitud en alcance y
significado comparado con los grupos que ocupan posiciones similares según se definen para la estructura genérica de
compuestos de fórmula I.

45

(Esquema pasa a página siguiente)

50

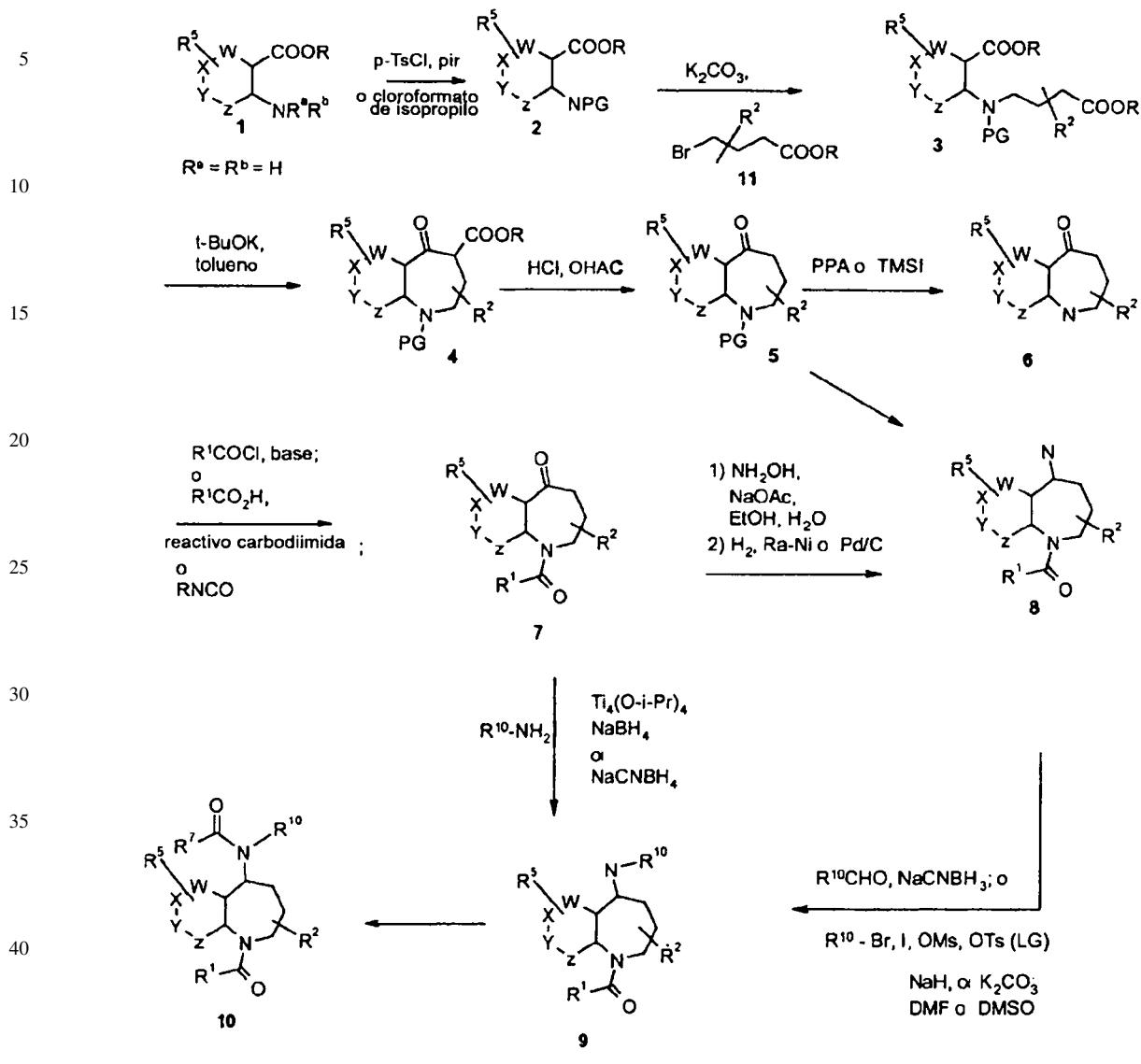
55

60

65

ES 2 308 477 T3

Esquema 1



El esquema sintético 1 muestra la preparación de compuestos de fórmula I en los que n es 0. Por ejemplo, los heteroarilamino ésteres sustituidos 1 comercialmente disponibles o preparados según se establece en la bibliografía o en los Esquemas 1a hasta 1d pueden protegerse con cloruro de tosilo, cloroformato de isopropilo, y otro grupo protector adecuado para proporcionar 2. El compuesto 2 puede a su vez alquilarse adecuadamente con ésteres del ácido 3-bromopropanoico 11 sustituidos o insustituidos para dar 3. La condensación-ciclización de Dieckmann del intermedio 3 da la heteroarilazepina N protegida 4, que se somete a hidrólisis ácida y descarboxilación para dar los derivados de heteroarilazepin-5-ona 5. La eliminación del grupo protector, si es necesario, con ácido (por ejemplo PPA (ácido polifosfórico)), TMSI (trimetilsililyoduro), o HCl proporciona el intermedio heteroarilazepin-5-ona 6. Como alternativa, utilizando las mismas condiciones para obtener 8 a partir de 7, puede continuarse directamente hasta 8 sin desprotección.

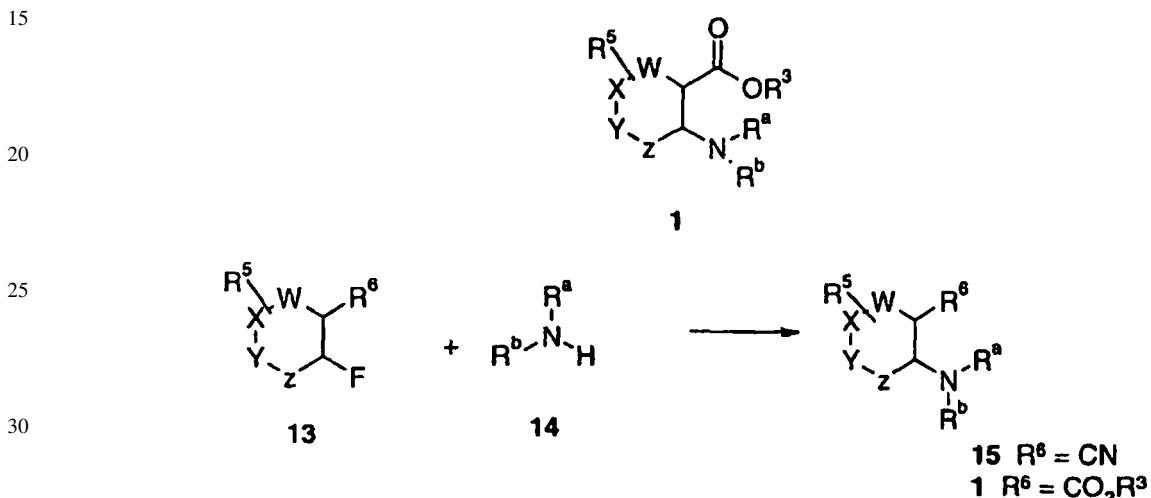
La N-aciación de 6 por medio del tratamiento con un arilo o cloroformato de alquilo adecuadamente sustituido en presencia de una base orgánica tal como piridina da los carbamatos de estructura 7. Como alternativa, el tratamiento de 6 con un cloruro ácido o un éster activado adecuado, tal como los generados *in-situ* a partir de la reacción de un arilo o alquil ácido carboxílico adecuadamente sustituido da los compuestos de fórmula 7.

La generación de derivados de urea a partir de 6 se lleva a cabo por medio del tratamiento con un cloruro de carbamoilo en presencia de una base tal como piridina y DMAP (dimetilamino piridina) o una base alternativa tal como NaH en DMF. Como alternativa, el tratamiento con fosfeno, o reactivo carbodiimida (CDI) tal como ciclohexilcarbodiimida o un análogo de los mismos, seguido por la adición de una amina adecuadamente disustituida dará las ureas de estructura 7. La formación de derivados de sulfonamida a partir de 6 puede realizarse por reacción con cloruros de sulfonilo adecuadamente sustituidos en presencia de una base.

La conversión de la cetona 7 en 10 puede llevarse a cabo a través de aminación reductora directa con una alquilamina o arilamina adecuadamente sustituida para dar el compuesto 9. Como alternativa, el compuesto 9 puede prepararse a través de la formación de haluro, mesilato o tosilato bencílico, o por alquilación reductora con el aldehído o la cetona adecuados en presencia de un reactivo reductor tal como NaCNBH3. El compuesto 9 se convierte en 10 (un compuesto de la invención) por acilación con un anhídrido o haluro de ácido simétrico adecuadamente sustituido para dar amidas. La reacción del compuesto 9 con cloroformatos da los correspondientes carbamatos. La reacción de 9 con isocianatos, cloruros de carbamoilo, o cloruros de sulfonilo adecuadamente sustituidos da la urea o las sulfonamidas correspondientes, respectivamente.

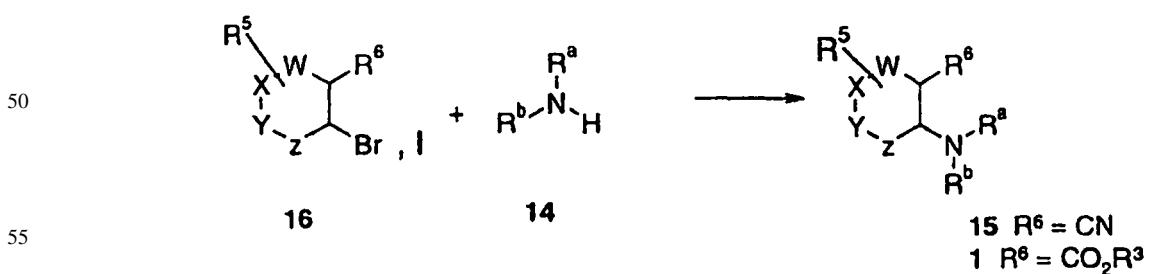
10 El compuesto intermedio (1) puede prepararse como se muestra y describe en los esquemas 1a hasta 1d a continuación:

Esquema 1a



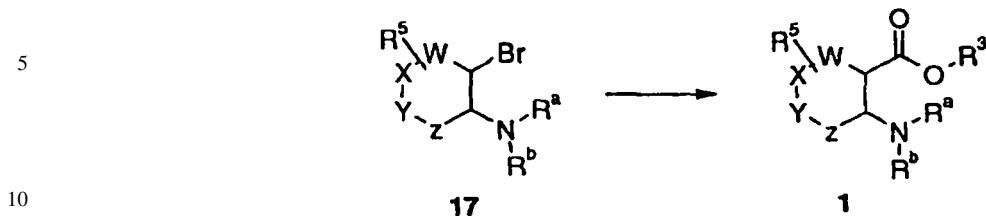
En el esquema 1a, la sustitución aromática nucleófila se produce por medio de procedimientos conocidos en la técnica, (Wells, K. M. y col. Tetrahedron Letters, 1996, 37(36), 6439-6442). Se disuelve al amina adecuadamente sustituida 14, tal como bencilamina, en un disolvente adecuado, tal como DMF o DMSO. Se añade una base tal como carbonato de cesio. También se añade el fluoro heterobenzoato o heteobezonitrilo 13 adecuadamente sustituido ($R^6 = CH$ o CO_2R^3), tal como éster de metil fluoronicotinato. La reacción tiene lugar a 0°C hasta temperaturas elevadas (hasta aproximadamente 150°C) durante desde diez minutos hasta varios días según la estabilidad de los materiales de partida. El producto de estructura 15 ($R^6 = CN$) o 1 ($R^6 = CO_2R^3$) puede a continuación aislarse por reacción acuosa convencional, seguida por procedimientos cromatográficos en fase normal o técnicas de recristalización usadas comúnmente en la técnica.

Esquema 1b



En el esquema 1b, el acoplamiento de A-ariilo se produce por medio de procedimientos conocidos en la técnica, (Hartwig, J. F. y col. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1998, 37, 2046-2067). La amina adecuadamente sustituida 14 se disuelve en un disolvente adecuado, tal como DMF. Se añaden una base, tal como carbonato de cesio o terc-butóxido de sodio, el heterobenzoato o heterobenzonitrilo halogenado adecuadamente sustituido 16 ($R^6 = CN$ o CO_2R^3), y un complejo catalizador adecuado, tal como acetato de paladio y ligando difenil fosfino ferroceno. La reacción tiene lugar a 0°C hasta temperaturas elevadas (hasta aproximadamente 150°C) durante desde diez minutos hasta varios días según la estabilidad de los materiales de partida. El producto de estructura 15 ($R^6 = CN$) o 1 ($R^6 = CO_2R^3$) puede a continuación aislarse por medio de reacción acuosa convencional, seguida por procedimientos cromatográficos en fase normal o técnicas de recristalización comúnmente usadas en la técnica.

Esquema 1c

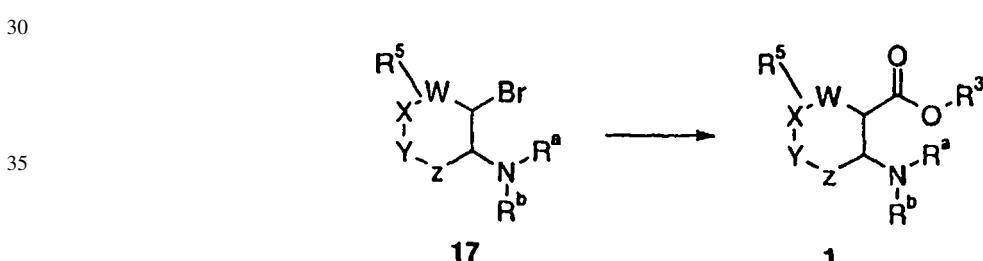


15 En el esquema 1c, la carbonilación se produce por medio de procedimientos conocidos en la técnica, (Heck, Palladium Reagents in Organic Synthesis; Academic Press: Nueva York, 1985, pág. 348-358). Se disuelve el bromuro de heteroaril adecuadamente sustituido 17 en un disolvente adecuado, tal como DMF, seguido por la adición de una base, tal como carbonato de cesio o terc-butóxido de sodio. Se añaden un complejo catalizador adecuado, tal como acetato de paladio y difenil fosfino ferroceno y un alcohol adecuado ($R^3\text{-OH}$). A continuación se satura la mezcla de reacción con monóxido de carbono. La reacción tiene lugar a 0°C hasta temperaturas elevadas (hasta aproximadamente 150°C) durante desde diez minutos hasta varios días según la estabilidad de los materiales de partida. La reacción puede también realizarse bajo presión reducida usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. El producto de estructura 1 puede a continuación aislarse por medio de reacción acuosa convencional, opcionalmente seguida por procedimientos chromatográficos en fase normal o técnicas de recristalización comúnmente usadas en la técnica.

20

25

Esquema 1d



45 En el esquema 1d, la carboxilación aromática se produce por medio de procedimientos conocidos en la técnica, (Boger, D. L. y col., Journal of Organic Chemistry, 1994, 59(17), 4943-4949, Voipin y col., Organomet. Reactions, 1975, 5, 313-386). Se disuelve el bromuro de heteroarilo adecuadamente sustituido 17 en un disolvente adecuado, tal como éter dietílico o tetrahidrofurano. Se añade un alquil litio, tal como n-butil litio o terc-butil litio o virutas de magnesio. El anión resultante se extingue con una fuente adecuada de dióxido de carbono, tal como hielo seco, o carbonato de dimetilo. La reacción tiene lugar a -78°C hasta temperatura ambiente durante desde aproximadamente cinco minutos hasta varias horas según la estabilidad de los materiales de partida. El producto de estructura 1 puede a continuación aislarse por medio de reacción acuosa convencional, seguida por procedimientos chromatográficos en fase normal o técnicas de recristalización comúnmente usadas en la técnica.

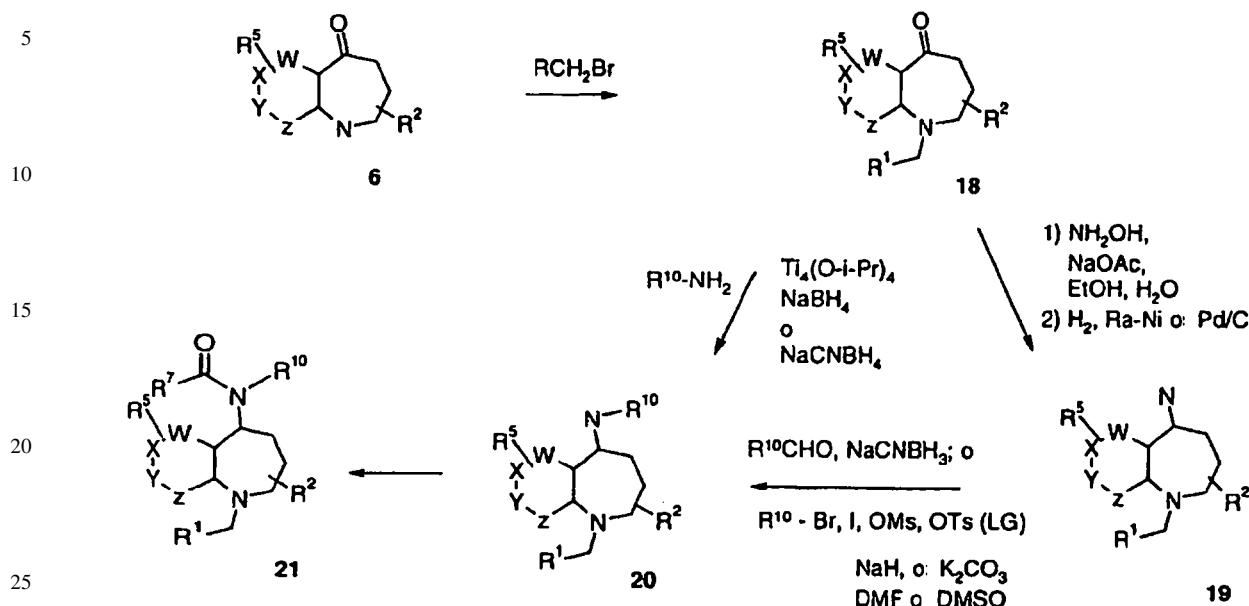
50

55

60

65

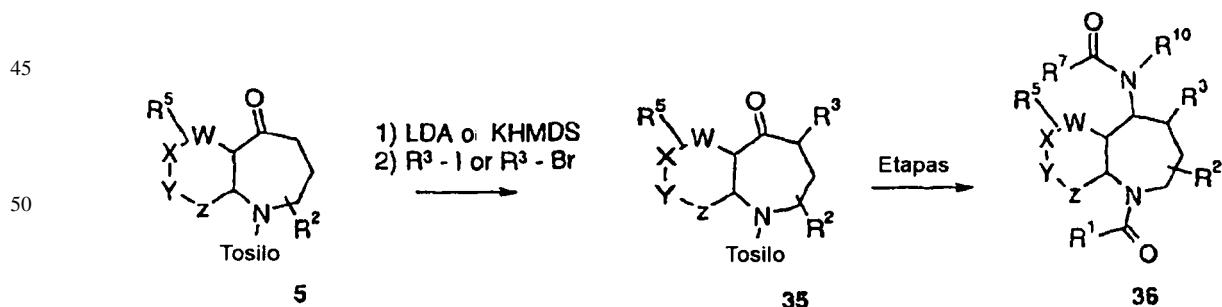
Esquema 2



30 En el esquema 2, el nitrógeno del anillo del compuesto 6 puede alquilarse por medio de procedimientos conocidos en la técnica (Tetrahedron, 2002, 58 (43), 8719-8727) tal como por medio del tratamiento de la heterobenzazapina adecuadamente sustituida, 6, con una base tal como carbonato de sodio o hidruro de sodio, y un agente alquilante, tal como bromoacetato de metilo o cloroacetonitrilo, para dar el intermedio 18. El producto final 21 puede a continuación obtenerse según el procedimiento descrito en el esquema 1.

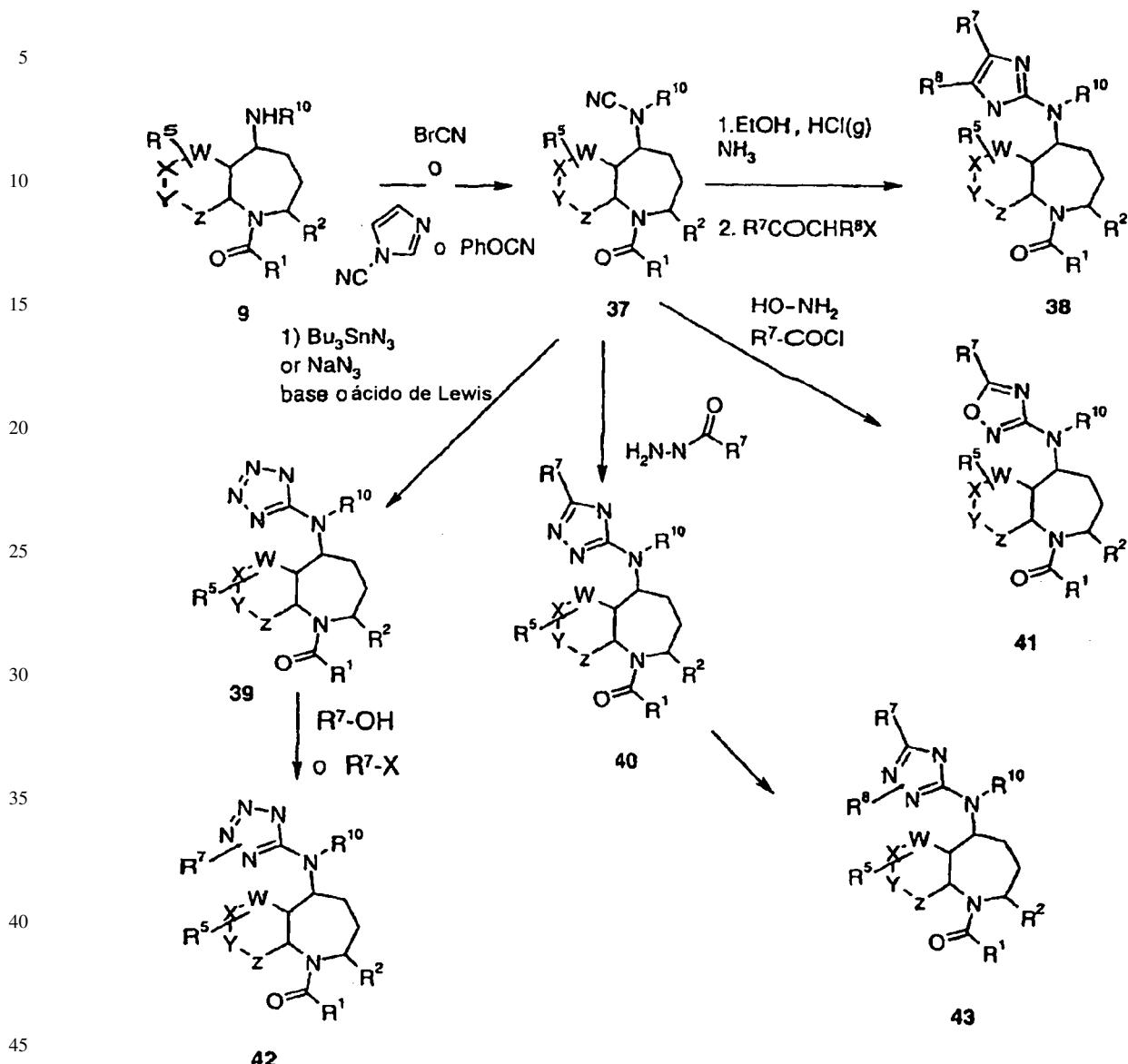
35 Los compuestos de fórmula I en los que R^3 no es hidrógeno pueden prepararse como se muestra en el esquema 5.

40 Esquema 5



La instalación de sustituyentes en posición alfa al carbonilo de 1-heterobenzazapin-5-ona 5 puede realizarse por ejemplo de acuerdo con el procedimiento representado en el esquema 5 por formación de enolato seguida por alquilación con un haluro de alquillo adecuado. La conversión de 35 en 36 es como se describió, por ejemplo en el Esquema 1.

Esquema 6



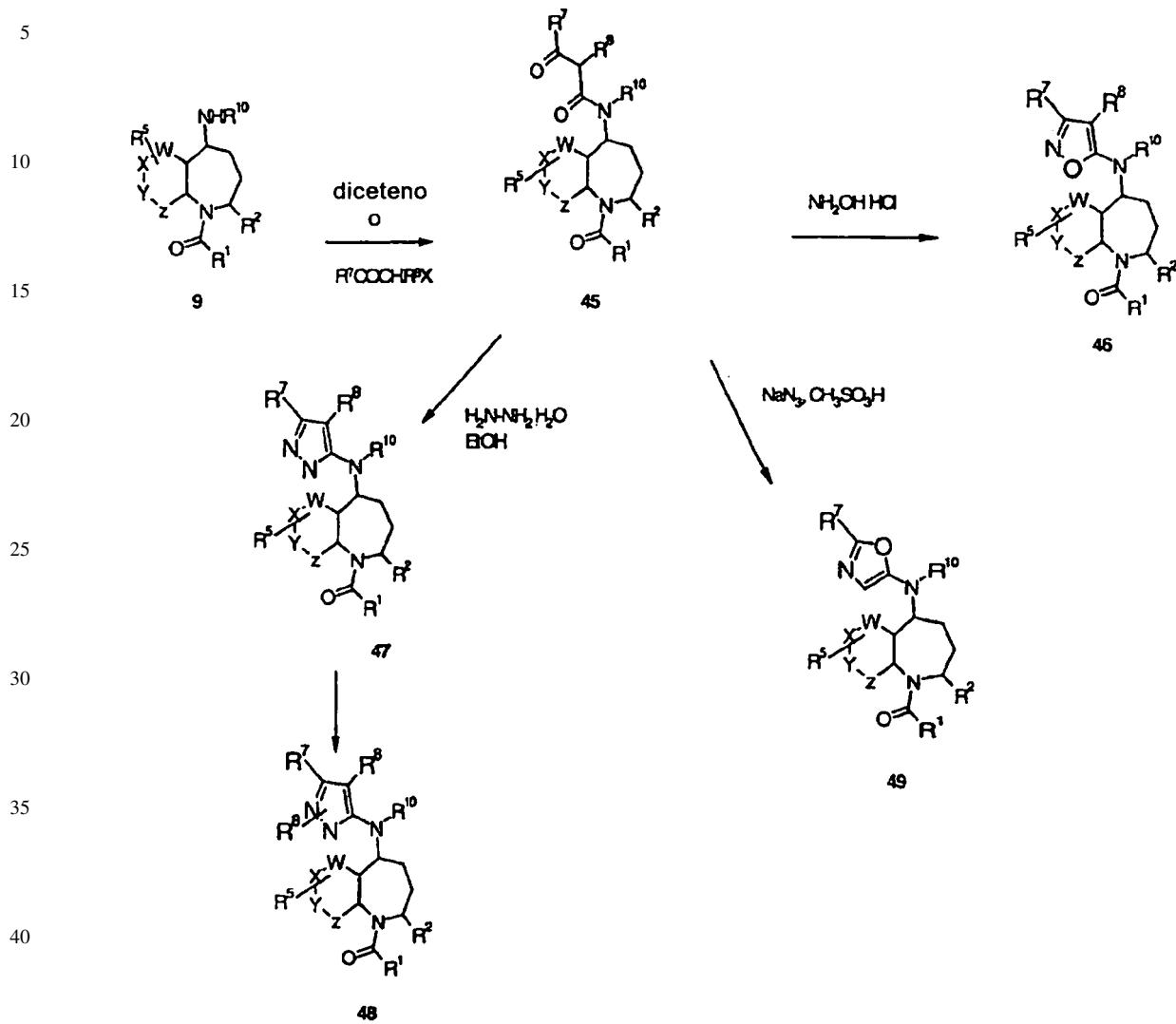
Como se muestra en el Esquema 6, puede tratarse la amina 9 con por ejemplo bromuro de cianógeno o N-ciano imidazol en presencia o en ausencia de una base para formar el derivado N-ciano 37. La síntesis del imidazol 38, tetrazol 39, triazol 40 y oxadiazol 41 se ilustra en el esquema. El tetrazol 39 puede alquilarse usando el alcohol adecuado bajo condiciones de Mitsonobu, o con el yoduro de alquilo o mesilato adecuado o similar en presencia de una base para proporcionar 42. El triazol 40 puede alquilarse usando un yoduro de alquilo o mesilato adecuado, o similar, en presencia de una base para dar 43.

55

60

65

Esquema 7



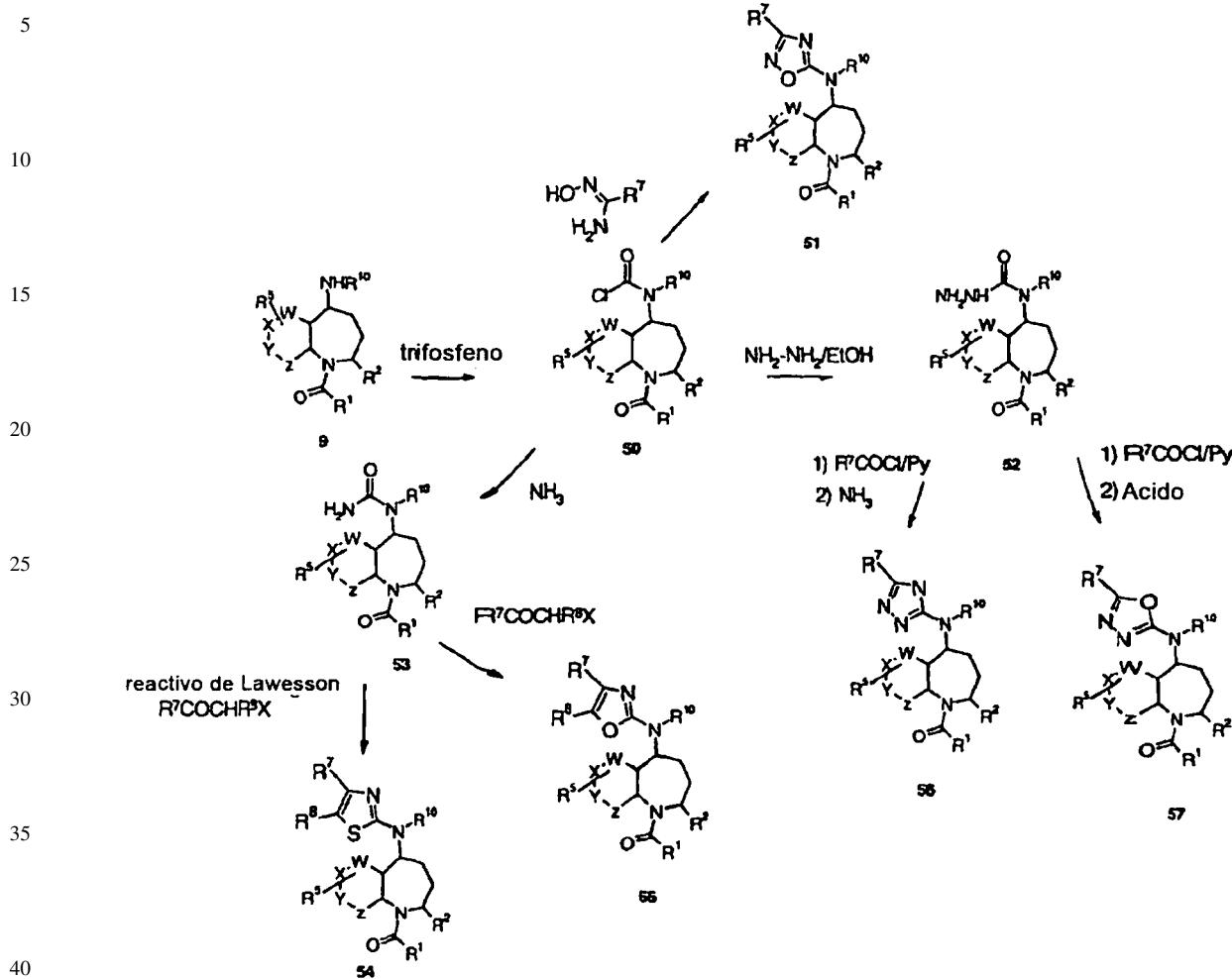
Como se muestra en el esquema 7, el compuesto 9 puede transformarse en 44 por reacción con diceteno o una α -halocetona, otro tratamiento con clorhidrato de hidroxilamina puede dar el isoxazol 45. Como alternativa, 45 puede reaccionar con hidrazina en un disolvente tal como etanol para dar el pirazol 47 que puede alquilarse o acilarse para dar el compuesto 48. O como alternativa, el compuesto 45 puede convertirse en el oxazol 49 por medio del tratamiento con azida de sodio y ácido metanosulfónico.

55

60

65

Esquema 8

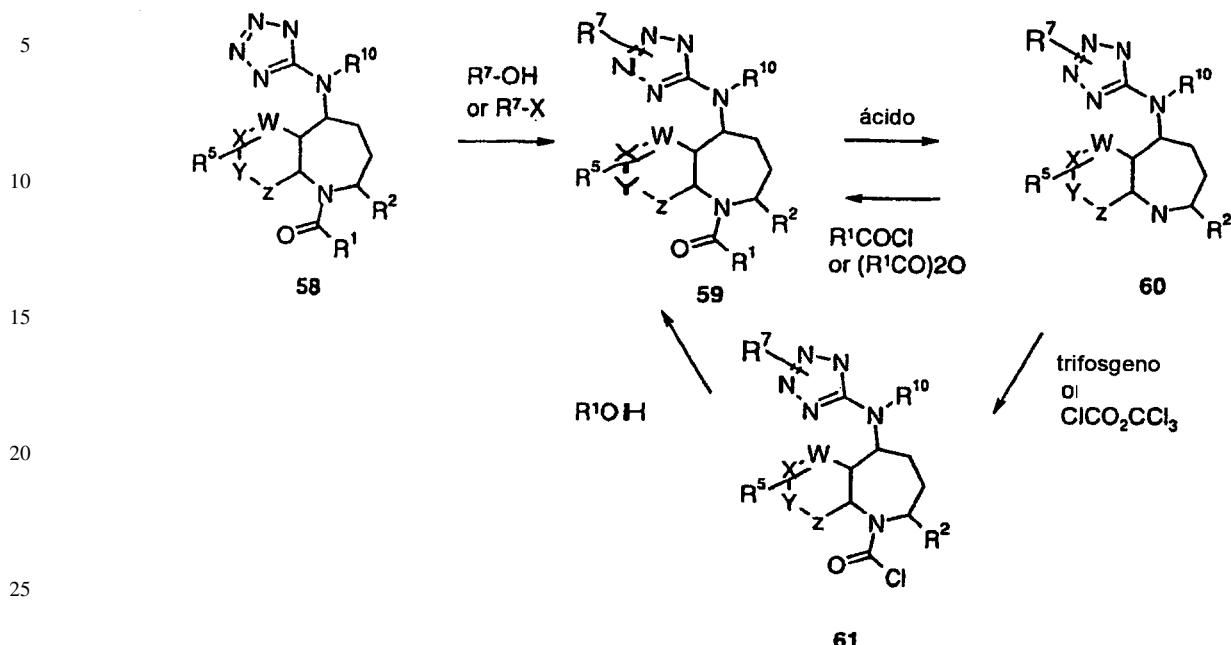


Como se muestra en el esquema 8, la amina secundaria 9 puede transformarse en el cloruro de acilo 50 por medio del tratamiento con trifosfeno. El compuesto 50 puede convertirse en el oxadiazol 51 por reacción con una amidoxima adecuada. Como alternativa, 50 puede reaccionar con hidrazina para dar el compuesto 53, que tras el tratamiento con un cloruro de acilo adecuado en presencia de amoníaco puede dar el triazol 56 o en presencia de ácido tal como ácido sulfúrico y agua puede dar lugar al oxadiazol 57. El compuesto 50 puede tratarse con amoníaco para dar el derivado ureido 53 que puede transformarse en oxazol 55 por reacción con una α -halocetona en presencia de una base. Como alternativa, el compuesto 53 puede convertirse primero en la correspondiente tioamida con el reactivo de Lawesson y tras reaccionar con una α -halocetona puede dar el tiazol 54.

55

60

Esquema 9



Como se muestra en el esquema 9, el compuesto 59 puede hidrolizarse a la correspondiente amina 60, y un experto en la técnica puede acilar a continuación usando procedimientos convencionales para proporcionar 64. Como alternativa, puede tratarse al compuesto 60 con trifosgeno o triclorometilcloroformato para dar 61. El compuesto 61 puede dar el compuesto 59 por reacción con los alcoholes adecuados.

35 Ensayo

El siguiente protocolo de ensayo y el (los) resultado(s) del mismo que demuestran la utilidad y eficacia de los compuestos y/o procedimientos de la presente invención se presentan con el objeto ilustrativo y no pretenden ser limitantes de ninguna manera.

*Ensayo inhibidor de CETP *in vitro*: Ensayo SPA*

Se ha usado un ensayo de proximidad de centelleo (SPA) *in vitro* para probar la capacidad de los compuestos de esta invención para inhibir la transferencia de ésteres de colesterol radiomarcados entre HDL y LDL. Este ensayo controla la inhibición de la transferencia de ésteres de [^3H]colesterol desde HDL (Amersham) hacia LDL biotinilada (Amersham) por una fuente de CETP. Se ha usado la CETP producida por células AV-12 creadas para expresar CETP humana, para mediar la transferencia. Tras 30 minutos de incubación en los que el éster de colesterol radiomarcado se transfiere en un tampón basado en HEPES-NaCl, se detiene la reacción y las LDL biotiniladas se unen a perlas de SPA recubiertas con estreptavidina/centelleo (Amersham). A continuación se mide la señal radiactiva en un TopCounter Packard de centelleo de 96 pocillos con configuración de ventana abierta. Una disminución en la señal de radiactividad representa la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la actividad de la CETP.

Como alternativa, pueden usarse otras fuentes de CETP para mediar la transferencia de los ésteres de colesterol radiomarcados en este ensayo. En este ensayo pueden usarse como fuentes de CETP, CETP endógena del plasma humano, CETP de ratones producidos para que expresen CETP humana y CETP endógena de hámster.

Como alternativa, pueden usarse otras fuentes como el tampón. Además del tampón basado en HEPES-NaCl que se ha usado en este ensayo, puede usarse plasma humano, plasma de ratón o tampón Tris que tiene altos niveles de albúmina como el tampón en el que tiene lugar la transferencia de los ésteres de colesterol radiomarcados desde HDL hacia LDL.

Como alternativa, pueden usarse otras fuentes de radiactividad para detectar la actividad de CETP en este ensayo. En otra alternativa más, en este ensayo puede usarse LDL radiomarcada.

Los compuestos de la presente invención probados han mostrado inhibición de la actividad de CETP por debajo de aproximadamente 100 micromolar cuando se someten al procedimiento del ensayo SPA anterior.

ES 2 308 477 T3

Ensayo de actividad de CETP *in vivo*

Se usan Hámsters Syrian Golden, que expresan CETP endógena, para evaluar la actividad de los compuestos *in vivo*. Se administran los compuestos de prueba por vía oral en vehículos acuosos u oleosos seleccionados durante

5 hasta una semana. En diversos tiempos tras la dosificación, que varían desde 4 horas hasta 48 horas, pueden obtenerse muestras de sangre. La actividad de CETP se determina por medio de un procedimiento similar al descrito para el ensayo de actividad de CETP *in vitro*, excepto en que se usa el plasma de los animales tratados como fuente de CETP en el ensayo.

10 Se usa una cepa de ratones transgénicos que expresan CETP humana (Taconic, Germantown, NY) para probar los compuestos de esta invención. Se administran los compuestos de prueba por vía oral en vehículos acuosos u oleosos seleccionados durante hasta una semana. En diversos tiempos tras la dosificación, que varían desde 4 horas hasta 48 horas, pueden obtenerse muestras de sangre. La actividad de CETP se determina por medio de un procedimiento similar al descrito para el ensayo de actividad de CETP *in vitro*, excepto en que se usa el plasma de los animales 15 tratados como fuente de CETP en el ensayo.

Como alternativa, se usa una cepa de ratones transgénicos que expresan CETP humana y apolipoproteína A-1 humana (Taconic, Germantown, NY) para probar los compuestos de esta invención. Se administran los compuestos de prueba por vía oral en vehículos acuosos u oleosos seleccionados durante hasta una semana. En diversos tiempos tras 20 la dosificación, que varían desde 4 horas hasta 48 horas, se obtienen muestras de sangre. La actividad de CETP se determina por medio de un procedimiento similar al descrito para el ensayo de actividad de CETP *in vitro*, excepto en que se usa el plasma de los animales tratados como fuente de CETP en el ensayo

Ensayo de lípidos plasmáticos *in vivo*

25 La actividad *in vivo* de los compuestos de esta invención puede determinarse por el nivel de elevación de colesterol HDL con relación al control por una cantidad dada de compuesto en una especie animal que contiene CETP. Se usa una cepa de ratones transgénicos que expresan CETP humana y apolipoproteína A-1 humana (Taconic, Germantown, NY) para probar los compuestos de esta invención. Se administran los compuestos de prueba por vía oral en vehículos con 30 base acuosa u oleosa. En diversos tiempos tras la dosificación, que varían desde 4 horas hasta 24 horas, se obtienen muestras de sangre. Se deja coagular la sangre y se obtiene el suero por centrifugación. Se determinan los niveles de colesterol HDL por medio de reactivos HDL-C (Roche/Hitachi, Indianápolis, IN) con un analizador de química clínica (Roche/Hitachi, Indianápolis, IN). Los otros lípidos séricos pueden analizarse por medio de procedimientos enzimáticos. Los lípidos en las fracciones VLDL, LDL y HDL se analizan por medio de procedimientos enzimáticos 35 tras la precipitación o cromatografía de exclusión por tamaño. En la tabla 1 se resume un ejemplo de los niveles de elevación de colesterol HDL a las 8 horas.

TABLA 1

40 *Elevación de los niveles de colesterol HDL a las 8 horas*

Compuesto del Ejemplo	Dosis oral única (mg/kg)	% de incremento del colesterol HDL
Nº		
45 14	30	91

La eficacia *in vivo* de los compuestos de la invención puede también determinarse usando Hámsters Syrian Golden. Los compuestos pueden probarse en hámsters hipercolesterolemicos por alimentación con una dieta alta en grasas, alta 50 en colesterol durante un mínimo de dos semanas o en hámsters no hipercolesterolemicos alimentados con pienso normal durante dos semanas. Los compuestos de prueba pueden administrarse por vía oral en vehículos con base acuosa u oleosa durante hasta 1 semana. Puede obtenerse el suero y los lípidos pueden analizarse por medio de procedimientos enzimáticos. Los lípidos en las fracciones VLDL, LDL y HDL se analizan por medio de procedimientos enzimáticos 55 tras la precipitación o cromatografía de exclusión por tamaño.

Como alternativa, se usa una cepa de ratones transgénicos que expresan CETP humana (Taconic, Germantown, NY) para probar la eficacia de los compuestos de esta invención. Los ratones hCETP pueden volverse hipercolesterolemicos por alimentación con un pienso alto en grasas tal como TD 88051, según describen Nishina y col. (J Lipid Res., 31, 859-869 (1990)) durante al menos dos semanas antes de comenzar el estudio. Puede obtenerse el suero y los 60 lípidos pueden analizarse por medio de procedimientos enzimáticos. Los lípidos en las fracciones VLDL, LDL y HDL se analizan por medio de procedimientos enzimáticos tras la precipitación o cromatografía de exclusión por tamaño.

Procedimiento del Tratamiento

65 Como se usa en este documento, el término "cantidad eficaz" significa una cantidad del compuesto de la presente invención, es decir, fórmula I, que es capaz de aliviar los síntomas de las diversas afecciones patológicas descritas en este documento. La dosis específica de un compuesto administrado según esta invención se determinará, por supuesto,

ES 2 308 477 T3

por las circunstancias particulares alrededor del caso, por ejemplo, el compuesto administrado, la vía de administración, el estado de salud del paciente, y la afección patológica a tratar. Una dosis diaria típica contendrá un nivel de dosificación no tóxico de desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 100 mg/día de un compuesto de la presente invención. Las dosis diarias de preferencia serán generalmente de desde aproximadamente 1 mg hasta 5 aproximadamente 250 mg/día.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse por una diversidad de vías, incluidas la vía oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal. Estos compuestos se formulan de preferencia previo a la administración, cuya selección la decidirá el médico tratante. Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención 10 es una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato, profármaco, enantiómero o profármaco del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los ingredientes activos totales en tales formulaciones comprenden desde 0,1% hasta 99,9% en peso de la formulación. 15 Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el vehículo, diluyente, excipientes y sales deben ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación, y no ser dañinos para el receptor de la misma.

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse por medio de procedimientos conocidos en la técnica usando ingredientes bien conocidos y disponibles fácilmente. Por ejemplo, los compuestos de 20 fórmula I pueden formularse con excipientes, diluyentes y vehículos comunes, y puede dársele forma de comprimidos, cápsulas, suspensiones, polvos y similares. Los ejemplos de excipientes, diluyentes y vehículos que son adecuados para tales formulaciones incluyen los siguientes: rellenos y expansores tales como almidón, azúcares, manitol y derivados silíicos; agentes ligantes tales como carboximetilcelulosa y otros derivados de celulosa, alginatos, gelatina y polivinilpirrolidona; agentes humectantes tales como glicerol; agentes desagregantes tales como carbonato de calcio 25 y bicarbonato de sodio; agentes para retardar la disolución tales como parafina; aceleradores de resorción tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes activos de superficie tales como alcohol cetílico, monoestearato de glicerol; vehículos adsorptivos tales como caolín y bentonita; y lubricantes tales como talco, estearato de calcio y magnesio, y polietilenglicoles sólidos.

30 Los compuestos pueden también formularse como elixires o disoluciones para administración oral conveniente o como disoluciones adecuadas para la administración parenteral, por ejemplo, por vía intramuscular, subcutánea o intravenosa. Además, los compuestos son adecuados para la formulación como formas de dosificación de liberación sostenida y similares. Las formulaciones pueden también estar constituidas para que liberen el ingrediente activo sólo 35 o de preferencia en una localización fisiológica particular, posiblemente durante un período de tiempo. Los recubrimientos, sobres y matrices protectoras pueden fabricarse, por ejemplo, de sustancias poliméricas o ceras.

Los compuestos de fórmula I, generalmente, se administrarán en una formulación conveniente según lo determine el médico actuante. Los siguientes ejemplos de formulación sólo son ilustrativos y no tienen la intención de limitar el alcance de la presente invención.

40 Formulaciones

En las siguientes formulaciones, "Ingrediente Activo" significa un compuesto de fórmula I, una sal, solvato, rácemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de diastereómeros, o profármaco del mismo, o una combinación de un 45 compuesto de fórmula I y otros agentes eficaces para el tratamiento o prevención de dislipemia o aterosclerosis.

Formulación 1

Cápsulas de Gelatina

50

Las cápsulas duras de gelatina se preparan usando los siguientes ingredientes:

	Ingrediente	Cantidad (mg/cápsula)
55	Ingrediente activo	0,1 - 1000
	Almidón, hidrolizado	0 - 650
60	Polvo de almidón dispersable	0 - 650
	Fluido de silicona de 350 centiestoquios	0 - 15

65

La formulación anterior puede cambiarse conforme a las variaciones razonables proporcionadas.

ES 2 308 477 T3

Una formulación de comprimidos se prepara usando los siguientes ingredientes:

Formulación 2

Comprimidos

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
Ingrediente activo	2,5 - 1000
Celulosa, microcristalina	200 - 650
Dióxido de silicio, de pirólisis	10 - 650
Ácido esteárico	5 - 15

Los componentes se mezclan y se comprimen para formar los comprimidos.

Como alternativa, cada comprimido que contiene 2,5 - 1000 mg de ingrediente activo se fabrica de la siguiente manera:

Formulación 3

Comprimidos

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
Ingrediente activo	25 - 1000
Almidón	45
Celulosa, microcristalina	35
Polivinilpirrolidona (como solución al 10% en agua)	4
Carboximetilcelulosa sódica	4,5
Esterato de magnesio	0,5
Talco	1

El ingrediente activo, el almidón y la celulosa se pasan a través de un tamiz U.S. de malla N° 45 y se mezcla meticulosamente. Se mezcla la solución de polivinilpirrolidona con el polvo resultante que a continuación se pasa a través de un tamiz U.S. de malla N° 14. Se secan los gránulos producidos de esa manera a 50-60°C y se pasan a través de un tamiz U.S. de malla N° 18. A continuación se añaden el carboximetil almidón sódico, el estearato de magnesio y el talco, previamente pasados a través de un tamiz U.S. de malla N° 60, a los gránulos que, tras mezclarse, se comprimen en una máquina para fabricar comprimidos para obtener los comprimidos.

55

60

65

ES 2 308 477 T3

Las suspensiones, que contienen cada una 0,1 - 1000 mg de medicamento por dosis de 5 ml, se fabrican de la siguiente manera:

Formulación 4

5

Suspensiones

	Ingrediente	Cantidad (mg/5 ml)
10	Ingrediente activo	0,1 – 1000 mg
	Carboximetilcelulosa sódica	50 mg
15	Jarabe	1,25 ml
	Disolución de ácido benzoico	0,10 ml
20	Aroma	c.d.
	Color	c.d.
	Agua purificada hasta	5 ml

25 Se pasa el medicamento a través de un tamiz U.S. de malla Nº 45 y se mezcla con carboximetilcelulosa sódica y jarabe para formar una pasta suave. Se diluyen la disolución de ácido benzoico, el aroma y el color con una parte del agua y se añaden, con agitación. Posteriormente se añade suficiente agua para producir el volumen requerido.

Una solución de aerosol se prepara con los siguientes ingredientes:

30 Formulación 5

Aerosol

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

45 El ingrediente activo se mezcla con etanol y se añade la mezcla a una porción del propulsor 22, se enfriá hasta 30°C y se transfiere a un dispositivo de llenado. A continuación se llena el envase de acero inoxidable con la cantidad necesaria y se diluye con el resto del propulsor. A continuación se colocan las válvulas en el envase.

Formulación 6

50 *Solución Intravenosa*

	Ingrediente	Cantidad
55	Ingrediente Activo	50 mg
	Solución salina isotónica	1,000 ml

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

Ejemplos

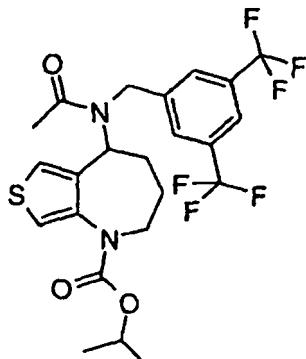
65 Los siguientes ejemplos son ilustrativos de compuestos fabricados o que puede fabricar un experto en la técnica siguiendo las enseñanzas descritas en el presente documento y conocidas por los expertos en la técnica y requieren mínima experimentación. Los ejemplos descritos no deberían limitar de ninguna manera el alcance de las reivindicaciones.

ES 2 308 477 T3

Ejemplo 1

Isopropil éster del ácido 5-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-tieno[3,4-b]azepin-1-carboxílico

5



10

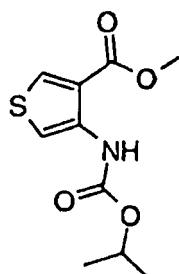
15

20

Etapa 1

Preparación del metiléster del ácido 4-isopropoxicarbonilamino-tiofen-3-carboxílico

25



30

35

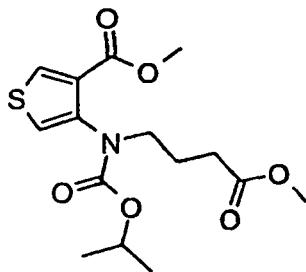
40 Combinar clorhidrato de metil 3-aminotiofen-4-carboxilato (3,26 g, 16,8 mmol) y cloroformato de isopropilo (1,0 N en tolueno, 50,5 ml) en diclorometano (100 ml) y añadir NaOH 2N (100 ml). Agitar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente durante 4 horas. Ajustar hasta pH = 2 a 4 añadiendo HCl 1N. Tras separar las fases, extraer la fase acuosa con diclorometano (100 ml). Lavar las fases orgánicas combinadas con salmuera (3 x 200 ml), secar sobre Na₂SO₄, filtrar y concentrar. Purificar usando cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente en gradiente, acetato de etilo al 0-20% en hexano) para proporcionar el metiléster del ácido 4-isopropoxicarbonilaminothiophen-3-carboxílico (3,15 g, 77%) como un aceite. EM (IE+): 244 (M+H).

45

Etapa 2

Preparación del metiléster del ácido 4-[isopropoxicarbonil-(3-metoxicarbonil-propil)-amino]-tiofen-3-carboxílico

50 co



55

60

65 Suspender NaH (en aceite mineral al 60%, 0,508 g, 12,7 mmol) en DMF anhidro (50 ml) y enfriar la mezcla hasta 0°C. Inyectar gota a gota una solución de metiléster del ácido 4-isopropoxicarbonilamino-tiofen-3-carboxílico (3,10 g, 12,7 mmol) en DMF (50 ml) y a continuación calentar la mezcla hasta temperatura ambiente durante una hora. Añadir 4-bromobutirato de metilo (3,57 g, 19,1 mmol), y a continuación agitar durante 4 horas a temperatura ambiente. Diluir

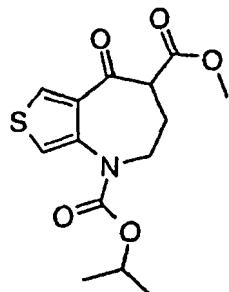
ES 2 308 477 T3

la mezcla de reacción con acetato de etilo (200 ml) y lavar con HCl acuoso (200 ml). Extraer la porción acuosa con más acetato de etilo (100 ml). Combinar las fases orgánicas, lavar con salmuera (3 x 300 ml), secar sobre Na_2SO_4 , filtrar y concentrar. Purificar usando cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente en gradiente, acetato de etilo al 0-20% en hexano) para proporcionar el metiléster del ácido 4-[isopropoxicarbonil-(3-metoxicarbonil-propil)-amino]-5-tiofen-3-carboxílico (2,38 g, 55%) como un aceite. EM (IE+): 344 ($\text{M}+\text{H}$).
 5

Etapa 3

10 *Preparación del 4-metiléster del 1-isopropil éster del ácido 5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-tieno[3,4-b]azepin-1,4-dicarboxílico*

15



20

25

30

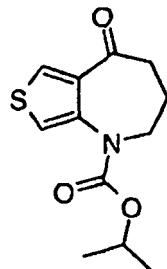
35

Injectar gota a gota una solución del metiléster del ácido 4-[isopropoxicarbonil-(3-metoxicarbonil-propil)-amino]-5-tiofen-3-carboxílico (2,30 g, 6,70 mmol) en tolueno (100 ml) a una solución precalentada de t-butóxido de potasio (1,53 g, 13,4 mmol) en tolueno (100 ml) a 70°C. Una completa la adición, enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente. Verter la mezcla de reacción en agua helada (100 ml) y ajustar el pH añadiendo HCl 1N (15 ml). Separar la fase orgánica y extraer la porción acuosa con acetato de etilo (2 x 100 ml). Combinar las fases orgánicas, lavar con salmuera (3 x 300 ml), secar sobre Na_2SO_4 , filtrar y evaporar los disolventes en vacío. Purificar usando cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente en gradiente, acetato de etilo al 0-10% en hexano) para dar el 4-metiléster del 1-isopropil éster del ácido 5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-tieno[3,4-b]azepin-1,4-dicarboxílico (1,68 g, 80%) como un aceite. EM (IE+): 312 ($\text{M}+\text{H}$); (IE-): 310 ($\text{M}-\text{H}$).

Etapa 4

40 *Preparación del isopropil éster del ácido 5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-tieno[3,4-b]azepin-1-carboxílico*

45



50

65

55 Añadir LiCl (0,300 g, 7,18 mmol) en una porción a una mezcla de 4-metiléster del 1-isopropil éster del ácido 5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrotieno[3,4-b]azepin-1,4-dicarboxílico (0,930 g, 2,99 mmol) en DMSO (24 ml) y agua (2 gotas). Calentar la mezcla a 160°C durante 2 horas. Enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y repartir entre acetato de etilo (50 ml) y salmuera (50 ml). Separar la fase orgánica, lavar con salmuera (3 x 50 ml), secar sobre Na_2SO_4 , filtrar y concentrar hasta obtener un aceite. Purificar usando cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente en gradiente, EtOAc al 0-15% en hexano) para dar isopropil éster del ácido 5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-tieno[3,4-b]azepin-1-carboxílico (0,272 g, 36%) como un aceite. EM (IE+): 254 ($\text{M}+\text{H}$).
 60

ES 2 308 477 T3

Etapa 5

Preparación del isopropil éster del ácido 5-(3,5-Bis-trifluorometil-bencilmámino)-2,3,4,5-tetrahidrotieno[3,4-b]azepin-1-carboxílico

5

10

15

20

Inyectar isopropóxido de titanio (IV) (0,390 ml, 1,33 mmol) a una mezcla de isopropil éster del ácido 5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-tieno[3,4-b]azepin-1-carboxílico (0,269 g, 1,06 mmol) y 3,5-bis(trifluorometil)bencilmámina (0,258 g, 1,06 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. Inyectar una solución de NaCNBH₃ (0,266 g, 4,24 mmol) en metanol (10 ml) a la mezcla de reacción y continuar agitando a temperatura ambiente durante la noche. Tratar la mezcla con NaOH 0,1N (25 ml) durante 10 minutos y a continuación filtrar a través de una almohadilla de Celite®. Lavar el residuo filtrado minuciosamente con acetato de etilo. Separar la fase orgánica, lavar con salmuera (3 x 50 ml), secar sobre Na₂SO₄, filtrar y concentrar para proporcionar el isopropil éster del ácido 5-(3,5-bistrifluorometil-bencilmámino)-2,3,4,5-tetrahidro-tieno[3,4-b]azepin-1-carboxílico bruto (0,518 g) que se elaboró sin otra purificación.

30 EM (IE+):481 (M+H).

Etapa 6

Preparación del isopropil éster del ácido 5-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-tieno[3,4-b]azepin-1-carboxílico

40

45

50

Inyectar gota a gota anhídrido acético (0,40 ml, 4,24 mmol) a una solución de isopropil éster del ácido 5-(3,5-bistrifluorometil-bencilmámino)-2,3,4,5-tetrahidro-tieno[3,4-b]azepin-1-carboxílico bruto (0,277 g, 0,577 mmol) y piridina (0,40 ml, 4,96 mmol) en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente. Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Diluir la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 ml) y lavar con solución acuosa de HCl (50 ml) y salmuera (3 x 50 ml). Secar sobre Na₂SO₄, filtrar y concentrar hasta obtener un aceite. Purificar usando cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente en gradiente, acetato de etilo al 0-30% en hexano) para proporcionar el compuesto del título (230 mg, cristalino blanco). EM (IE+): 523 (M+H).

65

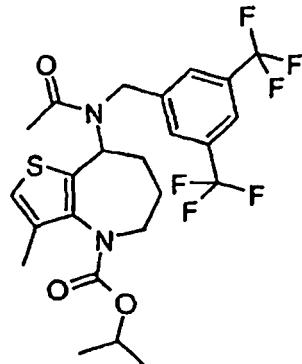
ES 2 308 477 T3

Ejemplo 2

Isopropil éster del ácido 8-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-3-metil-5,6,7,8-tetrahidrotieno[3,2-b]aze-pín-4-carboxílico

5

10



15

20

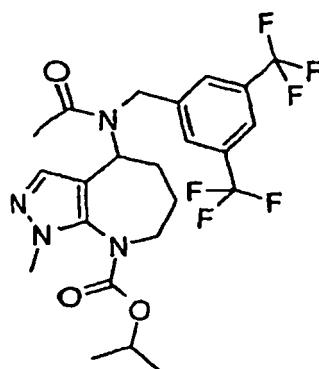
Preparar el compuesto del título siguiendo esencialmente los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Etapas 1-6, reemplazando clorhidrato de metil 3-aminotiofen-4-carboxilato por 3-amino-4-metiltiofen-2-carboxilato de metilo en el Ejemplo 1, Etapa 1. EM (IE+): 537 (M+H).

25

Ejemplo 3

30 Isopropil éster del ácido 4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,2,8-triaza-azulen-8-carboxílico

35



40

45

50

Preparar el compuesto del título siguiendo esencialmente los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Etapas 1-6, reemplazando clorhidrato de metil 3-aminotiofen-4-carboxilato por etilester del ácido 5-amino-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico en el Ejemplo 1, Etapa 1. EM (IE+): 521 (M+H).

55

60

65

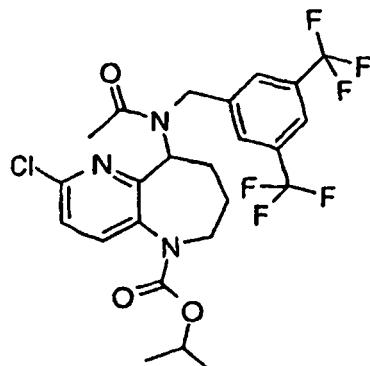
ES 2 308 477 T3

Ejemplo 4

Síntesis de isopropil éster del ácido (+/-)-9-[acetil-(3,5-bis-trifluorometilbencil)amino]-2-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico

5

10



15

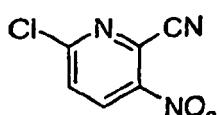
20

Etapa 1

Preparación de 6-cloro-3-nitro-piridin-2-carbonitrilo

25

30



Combinar 2,6-dicloro-3-nitro-piridina (5,0 g, 25,9 mmol) y cianuro de cobre (I) (2,55 g, 28,5 mmol) en N-metil pirrolidinona (19 ml) y calentar hasta 180°C durante 15 minutos. Enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, verter en agua helada y agitar durante 10 minutos. Separar el agua y extraer el aceite con tolueno hirviendo y a continuación con acetato de etilo. Secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Triturar el sólido con éter dietílico y filtrar para dar el compuesto del título (1,76 g, 39%). RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,78 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 8,54 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H).

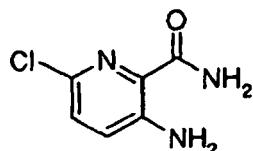
35

Etapa 2

40

Preparación de amida del ácido 3-amino-6-cloro-piridin-2-carboxílico

45



50

55

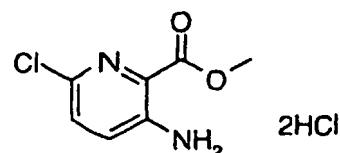
Combinar 6-cloro-3-nitro-piridin-2-carbonitrilo (1,0 g, 5,45 mmol) y cloruro de estaño (II) (5,0 g, 21,8 mmol) en etanol (10 ml) y calentar hasta 90°C durante 3 horas. Evaporar el disolvente bajo presión reducida, suspender el residuo en acetato de etilo y añadir una solución saturada de bicarbonato de sodio hasta pH = 7 y a continuación una solución de hidróxido de sodio 2 N hasta pH = 8 a 9. Filtrar el precipitado a través de Celite® y extraer varias veces el filtrado con acetato de etilo. Combinar las fases orgánicas, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,87 g, 93%). EM (IE+): 172 (M+H).

60

Etapa 3

Preparación de clorhidrato de metiléster del ácido 3-amino-6-cloro-piridin-2-carboxílico

65

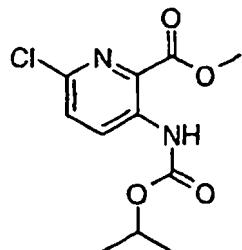


ES 2 308 477 T3

5 Combinar amida del ácido 3-amino-6-cloro-piridin-2-carboxílico (0,87 g, 5,09 mmol) y ácido clorhídrico al 35% (5 ml) y calentar hasta 110°C durante 5 horas. Evaporar el disolvente bajo presión reducida hasta sequedad para dar clorhidrato del ácido 3-amino-6-cloropiridin-2-carboxílico (1,22 g, 98%). EM (IE+): 246 (M+H). Suspender clorhidrato del ácido 3-amino-6-cloropiridin-2-carboxílico (1,2 g, 4,89 mmol) en metanol (10 ml), añadir gota a gota 10 cloruro de tionilo (0,85 ml, 6,36 mmol) a temperatura ambiente y agitar la mezcla a 100°C durante 24 horas. Eliminar el disolvente bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,21 g, 95%). EM (IE+): 260 (M+H).

Etapa 4

Preparación de metiléster del ácido 6-cloro-3-isopropoxicarbonilamino-piridin-2-carboxílico



15

20

25

30

Etapa 5

Preparación de metiléster del ácido 6-cloro-[(3-etoxicarbonil-propil)-3-isopropoxicarbonilamino]-piridin-2-carboxílico

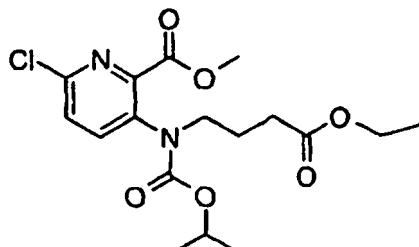
40

45

50

55

60



65

Añadir una solución de metiléster del ácido 6-cloro-3-isopropoxicarbonilamino-piridin-2-carboxílico (1,0 g, 3,68 mmol) en dimetilformamida (2 ml) a una suspensión de hidruro de sodio 60% en aceite mineral (0,176 g, 4,42 mmol) en dimetilformamida seca (5 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, enfriar hasta 0°C y añadir 4-bromobutirato de etilo (0,665 ml, 4,42 mmol). Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Verter la mezcla de reacción sobre agua helada y extraer con éter dietílico. Secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhídromo, filtrar y eliminar el disolvente bajo presión reducida. Purificar el residuo mediante cromatografía de resolución rápida, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título (696 mg, 49%). EM (IE+): 387 (M+H).

ES 2 308 477 T3

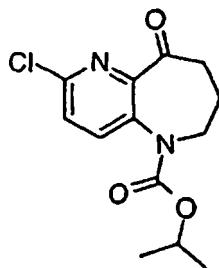
Etapa 6

Preparación de isopropil éster del ácido 2-cloro-9-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico

5

10

15



Añadir terc-butóxido de potasio (en tetrahidrofurano 1,9 M, 1,71 ml, 0,171 mmol) a una solución de metiléster del ácido 6-cloro-[(3-etoxy-carbonil-propil)-3-isopropoxicarbonil-amino]-piridin-2-carboxílico (330 mg, 0,855 mmol) en tolueno (15 ml) a 0°C. Retirar el baño y agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 minutos. Añadir una solución saturada de cloruro de amonio y extraer con acetato de etilo. Secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhídrico, filtrar y eliminar el disolvente bajo presión reducida. Disolver el residuo en dimetilsulfóxido (1,5 ml) y añadir agua (1 gota) a continuación añadir cloruro de litio (128 mg, 3,02 mmol) y calentar la solución resultante a 160°C durante 2 horas. Enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y verter sobre salmuera. Extraer la mezcla con acetato de etilo y purificar el residuo en un cartucho de gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo (4:1), para dar el compuesto del título (168 mg, 33%). EM (IE+): 331 (M+H). Obtener también isopropil éster del ácido 2-metoxi-9-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico (20 mg, 6%). EM (IE+): 279 (M+H).

30

Etapa 7

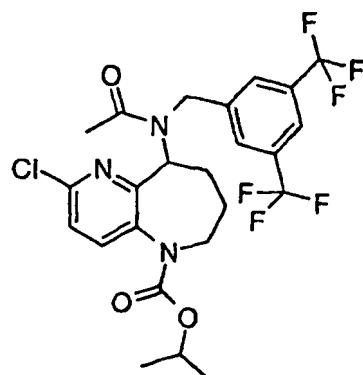
Preparación del isopropil éster del ácido 9-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)amino]-2-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico

35

40

45

50



Añadir al isopropil éster del ácido 2-cloro-9-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico (160 mg, 0,567 mmol), 3,5-bis(trifluorometil)bencilamina (190 mg, 0,623 mmol) seguido de isopropóxido de titanio (226 mg, 0,794 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno y agitar la solución durante 15 horas. Añadir metanol (2 ml) y borohidruro de sodio (33 mg, 0,851 mmol) y agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Añadir hidróxido de sodio 0,1M (12 ml), agitar durante 1 hora, filtrar a través de Celite® y lavar el residuo con éter dietílico y a continuación con diclorometano. Separar la fase orgánica y secar sobre sulfato de sodio anhídrico. Filtrar y eliminar el disolvente bajo presión reducida. Disolver el residuo en diclorometano (2 ml), añadir anhídrido acético (0,107 ml, 1,08 mmol), seguido de piridina (0,085 ml, 1,08 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante 15 horas. Diluir con acetato de etilo (3 ml) y lavar con salmuera. Separar la fase orgánica, secar sobre sulfato de sodio y filtrar. Eliminar el disolvente bajo presión reducida y purificar el residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos para dar el compuesto del título (37 mg, 31%). EM (IE+): 552 (M+H).

65

Ejemplo 5

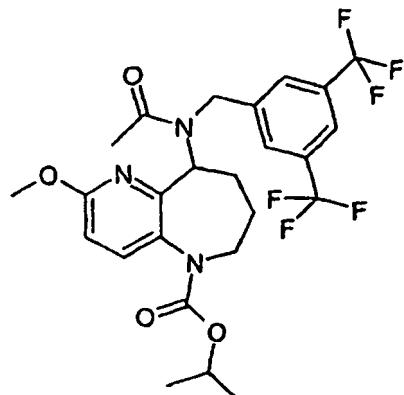
Síntesis de isopropil éster del ácido (+/-)-9-[acetil-(3,5-bis-trifluorometibencil)amino]-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico

5

10

15

20



Preparar el compuesto del título siguiendo esencialmente los procedimientos descritos en el Ejemplo 4, Etapa 7, reemplazando el isopropil éster del ácido 2-cloro-9-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico por isopropil éster del ácido 2-metoxi-9-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico (producto menor del Ejemplo 4, Etapa 6). EM (IE+): 548 (M+H).

Ejemplo 6

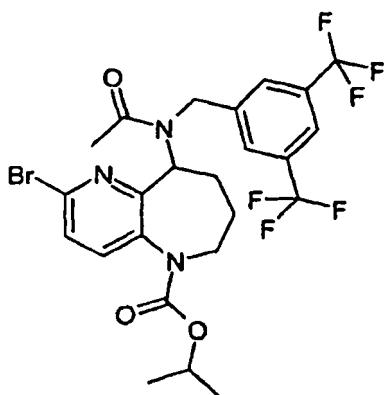
30 Síntesis del isopropil éster del ácido (+/-)-9-[acetil-(3,5-bis-trifluorometilbencil)amino]-2-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico

35

40

45

50

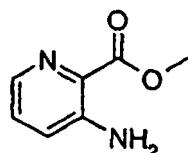


Etapa 1

Preparación del metiléster del ácido 3-amino-piridin-2-carboxílico

55

60



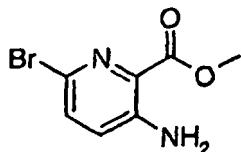
Añadir una solución de trimetilsililo diazometano (2,0 M en tolueno, 7,24 ml, 14,48 mmol) gota a gota a una solución de ácido 3-amino-piridin-2-carboxílico (1,0 g, 7,24 mmol) en acetato de etilo (5 ml) y metanol (5 ml) a temperatura ambiente. Tras completar la adición, eliminar el disolvente bajo presión reducida. Suspender el residuo en agua (5 ml), añadir una solución saturada de bicarbonato de sodio y extraer con acetato de etilo. Separar la fase orgánica, secar sobre sulfato de sodio y filtrar. Eliminar el disolvente bajo presión reducida para dar el compuesto del título (590 mg, 54%). EM (IE+): 153 (M+H).

ES 2 308 477 T3

Etapa 2

Preparación de metiléster del ácido 3-amino-6-bromo-piridin-2-carboxílico

5



10

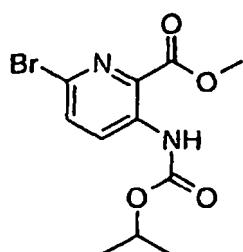
Añadir una solución de ácido sulfúrico 2 M (2 ml) a una suspensión del metiléster del ácido 3-amino-piridin-2-carboxílico (0,59 g, 3,88 mmol) en agua (10 ml) y agitar la mezcla hasta que disolución del precipitado. Añadir gota a gota una solución de bromo (0,199 ml, 3,88 mmol) en ácido acético (1,5 ml). Añadir una solución de hidróxido de sodio 2 M hasta pH = 6 y extraer con acetato de etilo. Separar la fase orgánica y extraer con acetato de etilo. Secar las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhídrico, filtrar y eliminar el disolvente bajo presión reducida. Purificar el residuo usando cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexanos para dar el compuesto del título (0,616 g, 69%). RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 3,90 (s, 3 H); 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

20

Etapa 3

Preparación de metiléster del ácido 6-bromo-3-isopropoxycarbonilamino-piridin-2-carboxílico

25



30

35

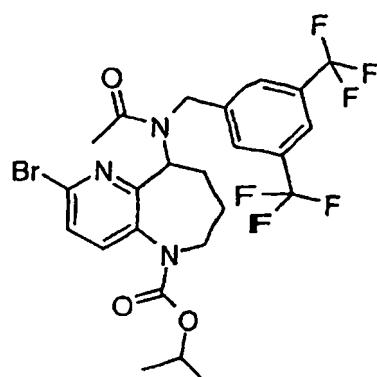
Preparar el compuesto del título siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, etapa 4, reemplazando el metiléster del ácido 3-amino-6-cloro-piridin-2-carboxílico por metiléster del ácido 3-amino-6-bromo-piridin-2-carboxílico y agitando la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. EM (IE+): 316, 318 (M+H).

40

Etapa 4

Preparación del isopropil éster del ácido (+/-)-9-[acetil-(3,5-bis-trifluorometilbencil)amino]-2-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico

50



55

60

Preparar el compuesto del título siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Etapas 5-7, reemplazando el metiléster del ácido 6-cloro-3-isopropoxycarbonilamino-piridin-2-carboxílico por metiléster del ácido 6-bromo-3-isopropoxycarbonilamino-piridin-2-carboxílico en el Ejemplo 4, Etapa 5. EM (IE+): 595, 597 (M+H).

65

Ejemplo 7

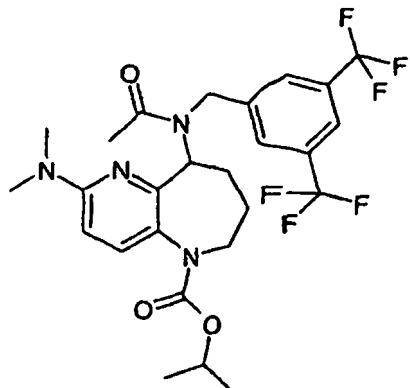
Isopropil éster del ácido (+/-)-9-[acetil-(3,5-bis-trifluorometilbencil)amino]-2-dimetilamino-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico

5

10

15

20



Añadir N,N-dimetilamina (al 40% en agua, 0,4 ml) a una solución de isopropil éster del ácido (+/-)-9-[acetil-(3,5-bis-trifluorometilbencil)amino]-2-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico (45 mg, 0,082 mmol) en dimetilsulfóxido (0,12 ml) y calentar la mezcla hasta 100°C en un tubo sellado durante 20 horas. Enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, añadir agua y extraer con acetato de etilo. Secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y eliminar el disolvente bajo presión reducida. Someter el residuo a cromatografía en un cartucho de gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (39 mg, 85%). EM (IE+): 561 (M+H).

Ejemplo 8

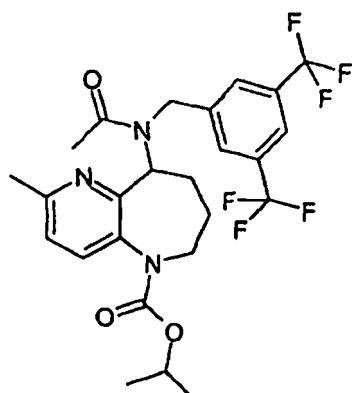
35 Isopropil éster del ácido (+/-)-9-[acetil-(3,5-bis-trifluorometilbencil)amino]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico

40

45

50

55



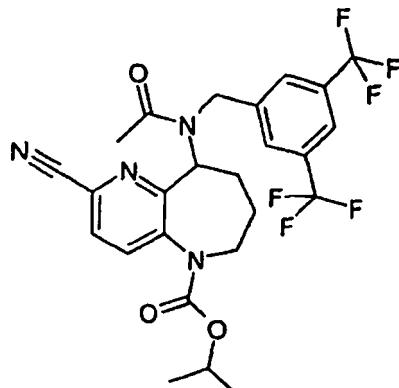
Añadir cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)(II), complejo con diclorometano (10 mg, 0,012 mmol) a una suspensión de isopropil éster del ácido (+/-)-9-[acetil-(3,5-bis-trifluorometilbencil)amino]-2-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico (44 mg, 0,080 mmol), ácido metil bórico (15 mg, 0,24 mmol) y fluoruro de cesio (42 mg, 0,28 mmol) en dioxano seco (1 ml) y calentar la mezcla a 80°C en un tubo sellado durante 15 horas. Enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, añadir agua y extraer con diclorometano. Secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y eliminar el disolvente bajo presión reducida. Someter el residuo a cromatografía en un cartucho de gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (34 mg, 79%). EM (IE+): 532 (M+H).

65

Ejemplo 9

Isopropil éster del ácido (+/-)-9-[acetil-(3,5-bis-trifluorometilbencil)amino]-2-ciano-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico

5



10

15

20

Combinar isopropil éster del ácido (+/-)-9-[acetil-(3,5-bis-trifluorometilbencil)amino]-2-cloro-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico (45 mg, 0,081 mmol), cianuro de cinc (II) (19 mg, 0,162 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (9 mg, 0,0081 mmol) en dimetilformamida seca (1 ml) y calentar a 120°C durante 15 horas. A continuación añadir más cianuro de cinc (II) (19 mg, 0,162 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (9 mg, 0,0081 mmol) y agitar la mezcla durante 48 horas. Enfriar a temperatura ambiente, añadir agua y extraer con acetato de etilo. Separar la fase orgánica, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y eliminar el disolvente bajo presión reducida. Purificar el residuo usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos para dar el compuesto del título (10 mg, 23%). EM (IE+): 543 (M+H).

30

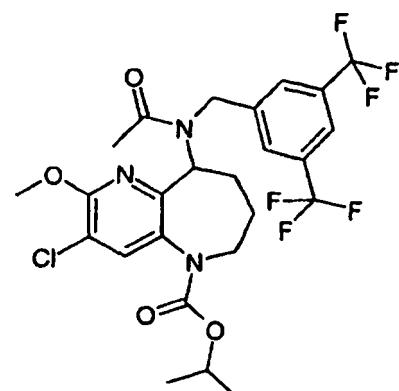
Ejemplo 10

Isopropil éster del ácido (+/-)-9-[acetil-(3,5-bis-trifluorometilbencil)amino]-3-cloro-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico

40

45

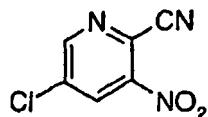
50



Etapa 1

55 Preparación de 5-cloro-3-nitro-piridin-2-carbonitrilo

60



Añadir 3-nitro-5-cloro-piridin-2-ol (3,9 g, 22,3 mmol) a una mezcla de oxicloruro fosforoso (4,17 ml) y dimetilformamida (10 ml). Calentar la mezcla resultante a 110°C durante 30 minutos. Enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y verter sobre agua helada. Añadir bicarbonato de sodio lentamente hasta que se produzca la neutralización y extraer con acetato de etilo. Secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhídrico, filtrar y eliminar el disolvente bajo presión reducida. Disolver el residuo en N-metil pirrolidinona (4 ml), añadir cianuro de cobre (I) (2,39 g, 26,7 mmol) y calentar a 160°C durante 15 minutos. Enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y poner

ES 2 308 477 T3

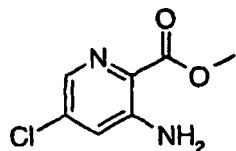
sobre agua helada y acetato de etilo. Añadir una solución saturada de bicarbonato de sodio, separar la fase orgánica y extraer la fase acuosa con acetato de etilo. Secar las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 1:3 para dar el compuesto del título (1,01 g, 26%). RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,61 (s, 1H), 8,95 (s, 1H).

5

Etapa 2

10 *Preparación del metiléster del ácido 3-amino-5-cloro-piridin-2-carboxílico*

15



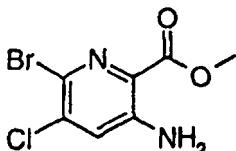
20 Calentar a 90°C una mezcla de 5-cloro-3-nitro-piridin-2-carbonitrilo (1,0 g, 5,90 mmol) y cloruro de estaño (II) (6,79 g, 29,5 mmol) en etanol (10 ml) durante 3 horas. Evaporar el disolvente bajo presión reducida, añadir una solución de ácido clorhídrico al 35% (5 ml) y someter la mezcla a reflujo durante 6 horas. Concentrar la reacción en vacío hasta sequedad y disolver el residuo resultante en metanol (20 ml). Añadir cloruro de tionilo (0,95 ml, 7,08 mmol) a temperatura ambiente y calentar la mezcla a 90°C durante 24 horas. Eliminar el disolvente bajo presión reducida, añadir acetato de etilo y lavar con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Separar la fase orgánica, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Purificar el residuo usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,77 g, 70%). RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3,97 (s, 3 H); 5,85 (sa, 2 H); 7,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).

25

Etapa 3

Preparación del metiléster del ácido 3-amino-6-bromo-5-cloro-piridin-2-carboxílico

35



40

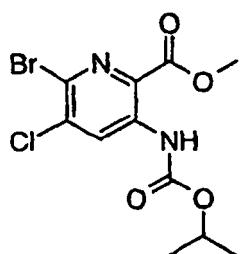
45 Preparar el compuesto del título siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 2, reemplazando el metiléster del ácido 3-amino-piridin-2-carboxílico por metiléster del ácido 3-amino-5-cloro-piridin-2-carboxílico (2,15 mmol) y usando 25 ml de ácido sulfúrico. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3,90 (s, 3 H); 5,83 (sa, 2H); 7,13 (s, 1 H).

50

Etapa 4

Preparación del metiléster del ácido 6-bromo-5-cloro-3-isopropoxycarbonilamino-piridin-2-carboxílico

55



60

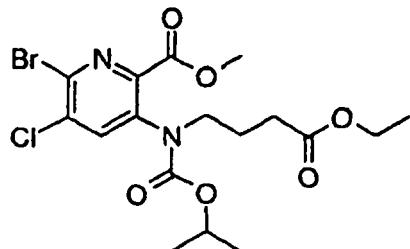
65 Preparar el compuesto del título siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Etapa 4, reemplazando el metiléster del ácido 3-amino-6-cloro-piridin-2-carboxílico por metiléster del ácido 3-amino-6-bromo-5-cloro-piridin-2-carboxílico. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,27 (d, J = 6,5 Hz , 6 H); 3,96 (s, 3 H); 4,98 (septuplete, J = 6,5 Hz , 1 H); 9,03 (s, 1 H); 10,24 (sa, 1 H).

ES 2 308 477 T3

Etapa 5

Preparación del metiléster del ácido 6-bromo-5-cloro-[3-etoxicarbonil-propil)-3-isopropoxicarbonil-amino]-piridin-2-carboxílico

5



10

15

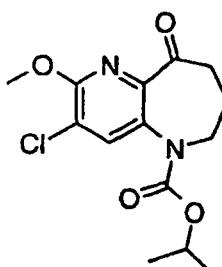
Preparar el compuesto del título siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Etapa 5 reemplazando el metiléster del ácido 6-cloro-3-isopropoxicarbonilamino-piridin-2-carboxílico por metiléster del ácido 6-bromo-5-cloro-3-isopropoxicarbonilamino-piridin-2-carboxílico. EM (IE+): 464, 466 (M+H).

20

Etapa 6

Preparación del isopropil éster del ácido 3-cloro-2-metoxi-9-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico

25



30

35

Preparar el compuesto del título siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Etapa 6 reemplazando el metiléster del ácido 6-cloro-[3-etoxicarbonil-propil)-3-isopropoxicarbonilamino]-piridin-2-carboxílico por metiléster del ácido 6-bromo-5-cloro-[3-etoxicarbonil-propil)-3-isopropoxicarbonil-amino]-piridin-2-carboxílico. EM (IE+): 313 (M+H). También se obtiene durante este procedimiento el isopropil éster del ácido 3-cloro-2-etoxy-9-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico. EM (IE+): 327 (M+H).

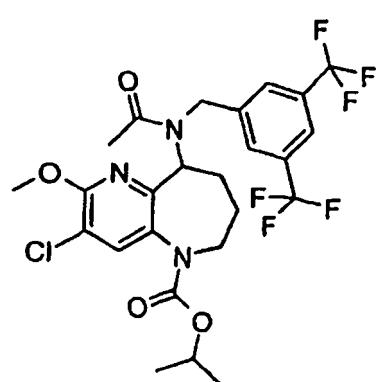
40

Etapa 7

Preparación del isopropil éster del ácido (+/-)-9-[acetil-(3,5-bis-trifluorometilbencil)amino]-3-cloro-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico

45

50



55

60

65

Preparar el compuesto del título siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Etapa 7, reemplazando el isopropil éster del ácido 2-cloro-9-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico por isopropil éster del ácido 3-cloro-2-metoxi-9-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico. EM (IE+): 582 (M+H).

Ejemplo 11

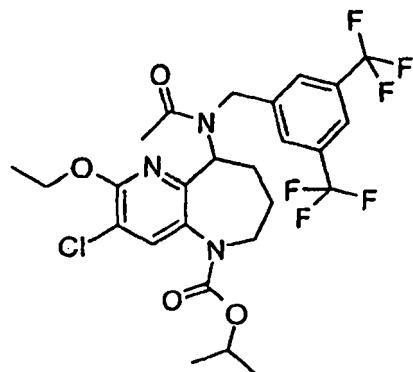
Isopropil éster del ácido (+/-)-9-[acetil-(3,5-bis-trifluorometilbencil)amino]-3-cloro-2-etoxy-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico

5

10

15

20



Preparar el compuesto del título siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Etapa 7, reemplazando el isopropil éster del ácido 2-cloro-9-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico por isopropil éster del ácido 3-cloro-2-etoxy-9-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico. EM (IE+): 596 (M+H).

25

Ejemplo 12

Isopropil éster del ácido (+/-)-9-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)amino-2-metil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahydro-pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico

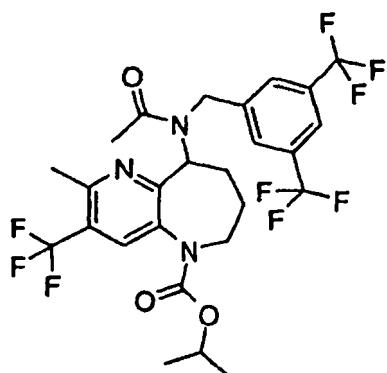
30

35

40

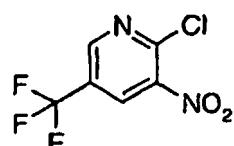
45

50



55

60



Añadir 3-nitro-5-trifluorometil-piridin-2-ol (10,0 g, 48 mmol) a una mezcla de oxicloruro fosforoso (27 ml) y dimetilformamida (1,5 ml). Calentar la mezcla resultante hasta 110°C durante 30 minutos. Enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y verter sobre agua helada. Añadir lentamente carbonato de sodio hasta pH = 7 y extraer con diclorometano. Secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhídrico, filtrar y eliminar el disolvente bajo presión reducida para dar el compuesto del título (10,6 g, 86%). RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,10 (s, 1 H); 8,82 (s, 1 H).

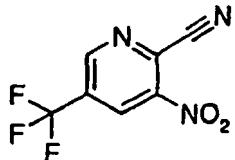
ES 2 308 477 T3

Etapa 2

Preparación de 3-nitro-5-trifluorometil-piridin-2-carbonitrilo

5

10



Añadir cianuro de cobre (I) (3,87 g, 43,28 mmol) a una solución de 2-cloro-3-nitro-5-trifluorometilpiridina (10,5 g, 43,28 mmol) en N-metil-2-pirrolidinona (17 ml) y calentar la mezcla a 175°C durante 15 minutos. Enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, añadir hielo y agitar durante 15 minutos. Filtrar el precipitado a través de Celite®, lavando con acetato de etilo y metanol. Separar la fase orgánica y extraer la fase acuosa con acetato de etilo. Secar las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y eliminar el disolvente bajo presión reducida. Purificar el residuo usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos para dar el compuesto del título (5,30 g, 56%). RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,30 (s, 1 H); 8,85 (s, 1 H).

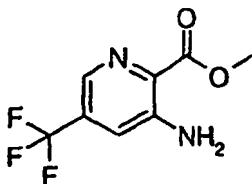
20

Etapa 3

Preparación del metiléster del ácido 3-amino-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico

25

30



Preparar el compuesto del título siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, Etapa 2, reemplazando 5-cloro-2-nitro-piridin-2-carbonitrilo por 3-nitro-5-trifluorometil-piridin-2-carbonitrilo. Tras eliminar el etanol bajo vacío, suspender el sólido en acetato de etilo, filtrar a través de Celite® y lavar con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Combinar las fases orgánicas, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y eliminar el disolvente bajo vacío. A continuación, seguir el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, Etapa 2. EM (IE+): 221 (M+H).

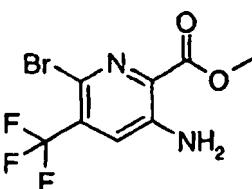
40

Etapa 4

Preparación de metiléster del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico

45

50



Preparar el compuesto del título siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, Etapa 2, reemplazando el metiléster del ácido 3-amino-piridin-2-carboxílico por metiléster del ácido 3-amino-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico (9,54 mmol) y usando 80 ml de ácido sulfúrico. EM (IE+): 300, 302 (M+H).

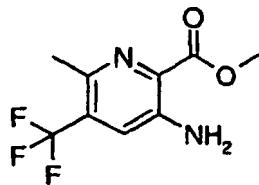
55

Etapa 5

Preparación de metiléster del ácido 3-amino-6-metil-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico

60

65



ES 2 308 477 T3

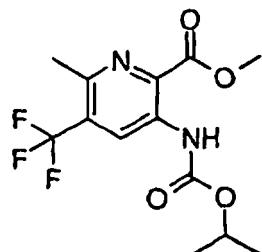
Preparar el compuesto del título siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 8, reemplazando isopropil éster del ácido (+/-)-9-[acetil-(3,5-bis-trifluorometilbencil)amino]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidropirido[32-b]azepin-5-carboxílico por isopropil éster del ácido 3-amino-6-bromo-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico. EM (IE+): 235 ($M+H$).
5

Etapa 6

Preparación del metiléster del ácido 3-isopropoxicarbonilamino-6-metil-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico

10

15



20

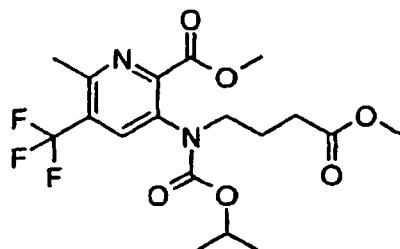
Preparar el compuesto del título siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Etapa 4, reemplazando el metiléster del ácido 3-amino-6-cloro-piridin-2-carboxílico por metiléster del ácido 3-amino-6-metil-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico y agitando la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. EM (IE+): 321 ($M+H$).
25

Etapa 7

30 *Preparación del metiléster del ácido 3-[isopropoxicarbonil-(3-metoxicarbonil-propil)-amino]-6-metil-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico*

35

40



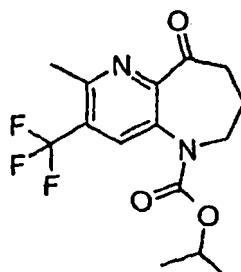
45 Añadir carbonato de cesio (0,84 g, 2,56 mmol) seguido por 4-bromobutirato de metilo (0,21 ml, 1,53 mmol) a una solución de metiléster del ácido 3-isopropoxicarbonilamino-6-metil-5-trifluorometilpiridin-2-carboxílico (410 mg, 1,28 mmol) en dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno y agitar la mezcla a 80°C durante 15 horas. Enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, añadir agua y extraer con acetato de etilo. Secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y eliminar el disolvente bajo presión reducida. Purificar el residuo mediante cromatografía de resolución rápida, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título (330 mg, 61%). EM (IE+): 582 ($M+H$).
50

Etapa 8

55 *Preparación del isopropil éster del ácido 2-metil-9-oxo-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico*

60

65



ES 2 308 477 T3

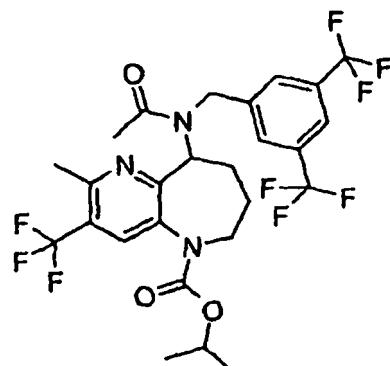
Preparar el compuesto del título siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Etapa 6, reemplazando el metilester del ácido 6-cloro-[(3-etoxicarbonil-propil)-3-isopropoxicarbonilamino]-piridin-2-carboxílico por metilester del ácido 3-[isopropoxicarbonil-(3-metoxicarbonil-propil)-amino]-6-metil-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico. EM (IE+): 331 (M+H).

5

Etapa 9

10 *Isopropil éster del ácido (+/-)-9-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)amino]-2-metil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico*

15



20

25

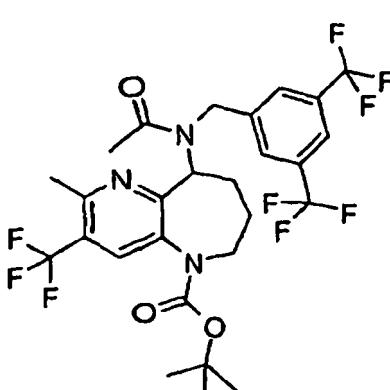
30 Preparar el compuesto del título siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Etapa 7, reemplazando el isopropil éster del ácido 2-cloro-9-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[32-b]azepin-5-carboxílico por isopropil éster del ácido 2-metil-9-oxo-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahydropirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico. Además del compuesto del título se obtuvo también en esta reacción isopropil éster del ácido 9-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-metil-3-trifluorometil-6,7-dihydropirido[3b]-azepin-5-carboxílico. Disolver el residuo en metanol (1 ml), añadir óxido de platino (II) (2 mg) y agitar la mezcla bajo atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. Filtrar el residuo a través de Celite®, lavar con diclorometano y eliminar el residuo bajo presión reducida. Purificar el residuo mediante cromatografía de resolución rápida, eluyendo con acetato de etilo/hexanos para dar el compuesto del título (18,5 mg, 26%). EM (IE+): 600 (M+H).

35 40 Ejemplo 13

Terc-butiléster del ácido (+/-)-9-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)amino]-2-metil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahydro-pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico

45

50



55

60

65

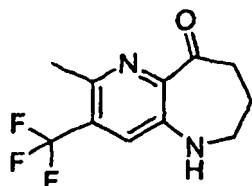
ES 2 308 477 T3

Etapa 1

Preparación de 2-metil-9-oxo-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]azepina

5

10



15

Añadir yodotrimetilsilano (0,071 ml, 0,484 mmol) a una solución de isopropil éster del ácido 2-metil-9-oxo-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico (80 mg, 0,242 mmol) (Ejemplo 12, Etapa 8) en cloroformo (2 ml) a 0°C. Retirar el baño de hielo y agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas y a temperatura de reflujo durante 24 horas. Concentrar bajo vacío, disolver el residuo en diclorometano y lavar con una solución acuosa de tiosulfito de sodio. Separar la fase orgánica, secar sobre sulfato de sodio y eliminar el disolvente bajo presión reducida. Purificar el residuo usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos para dar el compuesto del título (31 mg, 52%). EM (IE+): 245 (M+H).

20

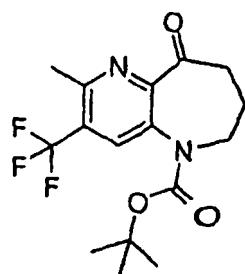
Etapa 2

Preparación del terc-butiléster del ácido 2-metil-9-oxo-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico

25

30

35



40

45

Añadir bicarbonato de terc-butoxicarbonilo (33 mg, 0,147 mmol), diisopropiletilamina (0,41 ml, 0,271 mmol) y 4,4-dimetilaminopiridina (32 mg, 0,061 mmol) a una solución de 2-metil-9-oxo-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]azepina (30 mg, 0,13 mmol) en diclorometano (1 ml) y agitar la mezcla hasta temperatura ambiente durante 20 horas. Añadir agua y extraer con diclorometano, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y eliminar el disolvente bajo presión reducida. Purificar el residuo usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos para dar el compuesto del título (30 mg, 70%). EM (IE+): 245 (M-Boc).

50

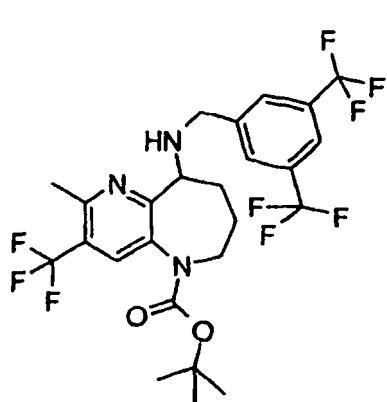
Etapa 3

Preparación del terc-butiléster del ácido (+/-)-9-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)amino-2-metil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico

55

60

65



ES 2 308 477 T3

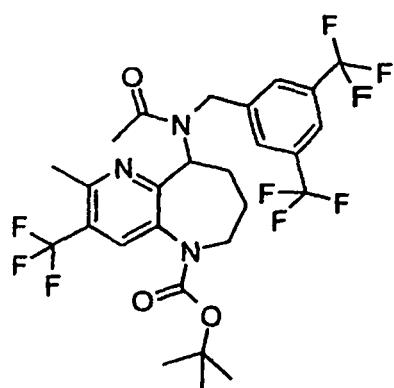
Añadir 3,5-bis(trifluorometil)bencilamina (565 mg, 2,26 mmol) seguido por isopropóxido de titanio (642 mg, 2,26 mmol) a terc-butiléster del ácido 2-metil-9-oxo-3-trifluorometil-6,7,6,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico (380 mg, 1,13 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno y agitar la solución durante 20 horas.

- 5 Añadir metanol (1 ml) y borohidruro de sodio (85 mg, 2,26 mmol) y agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Añadir hidróxido de sodio 0,1M y agitar durante 30 minutos. Filtrar a través de Celite® y lavar el residuo con acetato de etilo. Separar la fase orgánica y extraer la porción acuosa con acetato de etilo. Secar las fases orgánicas sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y eliminar el disolvente bajo presión reducida. Disolver el residuo en metanol (3 ml), añadir paladio sobre carbono al 10% (20 mg) y agitar la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. Filtrar el material bruto sobre Celite®, lavando con metanol y diclorometano. Eliminar el disolvente bajo presión reducida y purificar el residuo usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos para dar el compuesto del título (578 mg, 89%). EM (IE+): 572 (M+H).

Etapa 4

- 15 *Terc-butiléster del ácido (+/-)-9-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)amino]-2-metil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico*

20



25

30

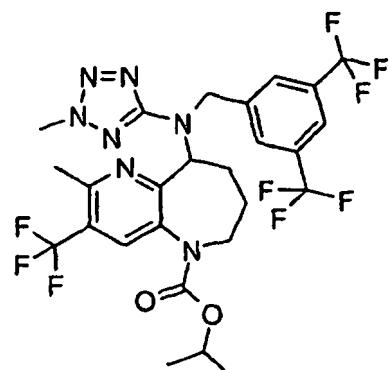
35

- Añadir cloruro de acetilo (0,006 ml, 0,084 mmol) seguido por piridina (0,011 ml, 0,14 mmol) a una solución de terc-butiléster del ácido (3,5-bistrifluorometil-bencil)amino-2-metil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico (16 mg, 0,028 mmol) en diclorometano (0,5 ml) y agitar hasta temperatura ambiente durante 15 horas. Eliminar el disolvente bajo presión reducida y purificar el residuo usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 1:4 para dar el compuesto del título (10 mg, 59%). EM (IE+): 614 (M+H).

Ejemplo 14

- 45 *Isopropil éster del ácido (+/-)-9-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-metil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico*

50



55

60

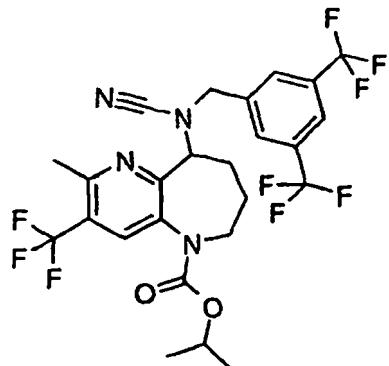
65

Etapa 1

Isopropil éster del ácido (+/-)-9-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-ciano-amino]-2-metil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico

5

10



15

20

Combinar el isopropil éster del ácido (+/-)-9-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)amino-2-metil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico (130 mg, 0,233 mmol) y bromuro de cianógeno (76 mg, 0,699 mmol) en éter dietílico (1,5 ml) y agitar a temperatura ambiente durante 15 horas. Eliminar el disolvente en vacío y purificar el residuo resultante usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto del título (121 mg, 89%). MS (ES+): 583 (M+H).

25

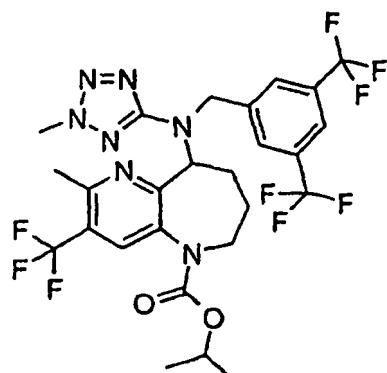
Etapa 2

Preparación de isopropil éster del ácido (+/-)-9-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-metil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico

30

35

40



45

50

Combinar isopropil éster del ácido (+/-)-9-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino-ciano]-2-metil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico (120 mg, 0,268 mmol), azida de sodio (17 mg, 0,258 mmol) y clorhidrato de trietilamina (37 mg, 0,268 mmol) en tolueno seco (3 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentar a 120°C durante 7 horas. Enfriar la reacción a temperatura ambiente, diluir con acetato de etilo y lavar con ácido clorhídrico 1 N. Separar la fase orgánica, secar sobre sulfato de sodio anhídrico, filtrar y eliminar el disolvente bajo presión reducida para dar isopropil éster del ácido (+/-)-9-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-metil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico (110 mg). Añadir trifenilfosfina (110 mg, 0,176 mmol), metanol (22 mg, 0,704 mmol) y diisopropilazodicarboxilato (0,031 ml, 0,176 mmol) a una solución de isopropil éster del ácido (+/-)-9-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-metil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico en diclorometano seco (1 ml) y agitar la mezcla durante 15 horas a temperatura ambiente. Eliminar el disolvente bajo vacío y purificar usando un cartucho de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexanos 1:6 para dar el compuesto del título (12 mg, 7%). EM (IE+): 640 (M+H).

60

65

ES 2 308 477 T3

Ejemplo 15

Terc-butiléster del ácido (+/-)-9-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-metil-3-trifluorometil-6,7,6,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico

5

10

15

20

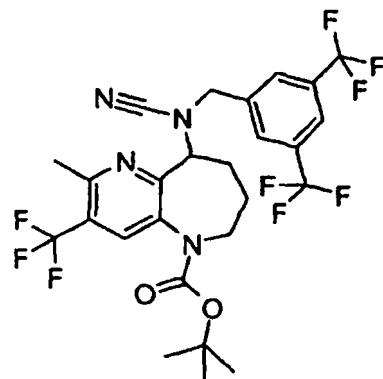
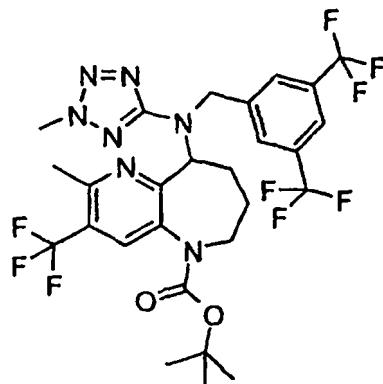
Etapa 1

Preparación del terc-butiléster del ácido (+/-)-9-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-ciano-amino]-2-metil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico

30

35

40



Preparar el compuesto del título siguiendo esencialmente el procedimiento Ejemplo 14, Etapa 1, reemplazando el isopropil éster del ácido (+/-)-9-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino-2-metil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico por terc-butiléster del ácido (+/-)-9-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)amino-2-metil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico. EM (IE+): 597 (M+H).

45

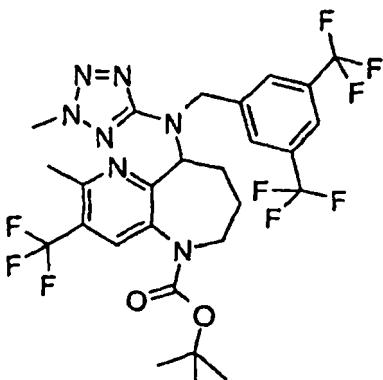
Etapa 2

Terc-butiléster del ácido (+/-)-9-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-metil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico

55

60

65



ES 2 308 477 T3

Preparar el compuesto del título siguiendo esencialmente el procedimiento Ejemplo 14, Etapa 2, reemplazando el isopropil éster del ácido (+/-)-9-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino-ciano]-2-metil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico por terc-butiléster del ácido (+/-)-9-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-ciano-amino]-2-metil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico. EM (IE+): 654 (M+H).

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I

5

10

15

20

25

en la que

n es 0, 1, 2 ó 3;

30

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

35

W, X, Y y Z son cada uno independientemente CH, C, N, S, u O con enlaces simples o dobles adecuados y/o átomos de hidrógeno para completar los requerimientos de valencia; el anillo A es un anillo de cinco o seis miembros en el que uno de W, X, Y o Z puede estar ausente; con la condición de que el anillo A no sea fenilo;

40

K es un enlace, C=O, o S(O)_p;

45

p es 0, 1 ó 2;

50

55

60

65

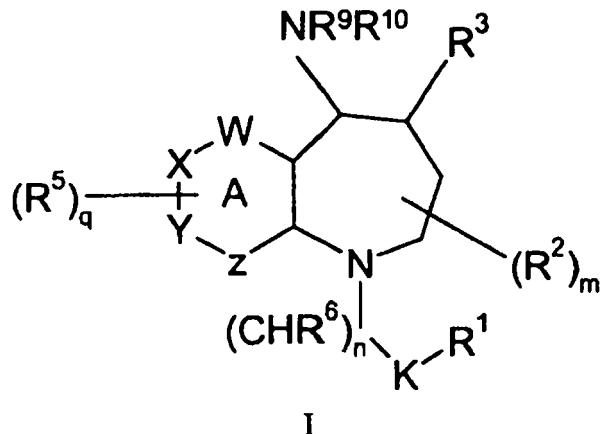
R¹ se selecciona de hidroxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ heterocíclico, cicloalquilo C₃-C₈, alquil C₁-C₆ cicloalquilo C₃-C₈, alquil C₁-C₆ arilo, arilo, heterociclico, alquil C₂-C₆ alcohol, -O-alquilo C₁-C₆, -O-arilo, -O-alquenilo C₂-C₆, -O-haloalquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆ heterocíclico, -O-cicloalquilo C₃-C₈, -O-alquil C₁-C₆ cicloalquilo C₃-C₈, -NR⁷R⁸, -O-alquil C₁-C₆ arilo, -O-heterocíclico, -O-alquilo C₁-C₆ CO₂R¹¹, -O-alquil C₂-C₆ alcohol, -O-alquilo C₁-C₆ NR⁷R⁸, -O-alquilciano C₂-C₆, CONR¹¹R¹², NR¹¹SO₂R¹², NR¹¹COR¹², alquilo C₀-C₃ NR¹¹R¹², alquilo C₁-C₃ COR¹¹ y alquilo C₀-C₆ COOR¹¹; con la condición de que R¹ no sea hidroxi cuando K es S(O)_p, CO, y/o cuando n es cero y K es un enlace; y en los que cada grupo cicloalquilo, arilo o heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de oxo, hidroxi, halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆ haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆ alcohol, -O-alquil C₂-C₆ alcohol, haloalcoxi C₁-C₆, CONR¹¹R¹², NR¹¹SO₂R¹², NR¹¹COR¹², alquilo C₀-C₃ NR¹¹R¹², alquilo C₁-C₃ COR¹¹, alquilo C₀-C₆ COOR¹¹, alquilciano C₀-C₆, -O-alquilciano C₂-C₆, alquil C₁-C₆ cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, -O-alquil C₁-C₆ cicloalquilo C₃-C₈, -O-alquil C₁-C₆ arilo, -O-alquilo C₁-C₆ heterocíclico, y alquil C₁-C₆ arilo;

R² se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₈;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquil C₁-C₆ arilo, alquilo C₁-C₆ heterocíclico, cicloalquilo C₃-C₈, o alquil C₁-C₆ cicloalquilo C₃-C₈;

R⁵ se selecciona de hidrógeno, halógeno, hidroxi, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquilo C₁-C₆ heterocíclico, alquil C₁-C₆ arilo, arilo, -O-alquilo C₁-C₆, -O-arilo, -O-alquenilo C₂-C₆, -O-haloalquilo C₁-C₆, NR⁷R⁸, -CH₂NR⁷R⁸, -CN, -COOH y NO₂;

R⁶ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, hidroxi, -O-alquilo C₁-C₆, -O-arilo, -O-alquenilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -O-haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ NR⁷R⁸, cicloalquilo C₃-C₈, y alquil C₃-C₈ cicloalquilo C₃-C₈;



ES 2 308 477 T3

- R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alquil C₁-C₆ cicloalquilo C₃-C₈, alquil C₁-C₆ heterocíclico, heterocíclico, arilo, alquil C₁-C₆ arilo, hidroxi, oxo, COOH, C(O)O-alquilo C₁-C₄, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆ alcohol, alquil C₁-C₆ amina, alquenil C₂-C₆ arilo, alquinil C₂-C₆ arilo, alquil C₁-C₆-O-alquilo C₁-C₆ arilo, alquil C₁-C₆-NR¹¹-alquilo C₁-C₆ arilo, alquilciano C₁-C₆, alquil C₁-C₆ CONR⁷R⁸, alquil C₁-C₆ NR⁷R⁸ y alquil C₁-C₆ NR¹¹COR¹², en los que cada grupo alquilo, cicloalquilo, heterocíclico o arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de hidroxi, oxo, amino, halógeno, alquil C₁-C₆ cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, alquil C₁-C₆ heterocíclico, haloalquilo C₁-C₆, COOH, C(O)O-alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆ alcohol, alquil C₁-C₆ amina y NR¹¹R¹²; o R⁷ y R⁸ se combinan para formar un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede tener otros 0, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre y pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo, o alquilo C₁-C₆;
- R⁹ se selecciona de alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alquil C₁-C₆ cicloalquilo, arilo, heterocíclico, alquil C₁-C₆ heterocíclico, COR⁷, CO₂R⁷, alquil C₀-C₃ CONR⁷R⁸, alquil C₀-C₃ S(O)_pNR⁷R⁸ y alquil C₀-C₃ S(O)_p
- R⁷ en los que R⁷ es como se definió anteriormente, y en los que cada grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, y heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de halo, hidroxi, oxo, COOH, C(O)O-alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆ alcohol, alquil C₁-C₆ amina, alquil C₁-C₆ arilo, alquenil C₂-C₆ arilo, alquinil C₂-C₆ arilo, alquil C₁-C₆ heterocíclico, -NR⁷R⁸, cicloalquilo C₃-C₈, alquil C₁-C₆ cicloalquilo C₃-C₈, alquil C₁-C₆-O-alquilarilo C₁-C₆, alquilciano C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ CONR⁷R⁸, alquil C₁-C₆ NR⁷R⁸, alquil C₁-C₆ NR¹¹COR¹², y arilo, en los que cada grupo cicloalquilo o arilo está opcionalmente sustituido con halo, hidroxi, oxo, amino, COOH, C(O)O-alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, ariloxi, alqueniloxi C₁-C₆, haloalcoxialquilo C₁-C₆, alquilo C₀-C₆ NR¹¹R¹², -O-alquilo C₁-C₆ arilo, nitrógeno, alquil C₁-C₆ alcohol, y alquilo C₁-C₆ amina;
- R¹⁰ se selecciona de arilo, alquil C₁-C₆ arilo, alquenil C₂-C₆ arilo, alquinil C₂-C₆ arilo, haloalquilo C₁-C₆ arilo, alquilo C₁-C₆ heterocíclico, alquenil C₂-C₆ heterocíclico, alquilo C₁-C₆ cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquilo C₃-C₈ y alquilo C₁-C₆-O-alquilo C₁-C₆ arilo, en los que cada grupo cicloalquilo, arilo, o heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de hidroxi, oxo, -S-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆, alquinilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, alcoxi C₁-C₆, ariloxi, alqueniloxi C₁-C₆, haloalcoxialquilo C₁-C₆, alquilo C₀-C₆ NR¹¹R¹², -O-alquilo C₁-C₆ arilo, nitrógeno, alquil C₁-C₆ alcohol, y alquilo C₁-C₆ amina;
- R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocíclico, arilo, y alquilo C₁-C₆ arilo, en los que cada grupo arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₆ heterocíclico, y haloalquilo C₁-C₆, o R¹¹ y R¹² se combinan para formar un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede tener 0, 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre y está opcionalmente sustituido con oxo, o alquilo C₁-C₆; o una sal, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 0, K es C=O y R¹ se selecciona de hidroxi, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ cicloalquilo C₃-C₈, alquilo C₁-C₆ heterocíclico, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ arilo, -O-alquilo C₁-C₆, -O-cicloalquilo C₃-C₈, -O-alquilo C₁-C₆ cicloalquilo C₃-C₈, -O-alquilo C₁-C₆ arilo, -O-haloalquilo C₁-C₆, O-alquilciano C₂-C₆, O-alquilo C₁-C₆ CO₂R¹¹, -O-alquilo C₂-C₆ alcohol, -O-alquilo C₁-C₆ NR⁷R⁸ y -O-alquilo C₁-C₆ heterocíclico; y en el que cada cicloalquilo, arilo, o heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados de halo, alquilo C₁-C₃ alcohol, alquilo C₀-C₃ amina, alquilo C₀-C₃ COOH, -CONH₂ y alquilciano C₀-C₃.
3. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁹ es un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de hidroxi, halo, amino, C(O)O-alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₂-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ alcohol, alquilamina C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alquilo C₁-C₆ CONR⁷R⁸, alquilciano C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ NR⁷R⁸ y alquilo C₁-C₆ cicloalquilo C₃-C₈.
4. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n, m y q son independientemente 0 ó 1.
5. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el anillo A se selecciona de piridina, pirazina, tiofeno, pirazol, isoxazol, oxazol y tiazol.
6. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que en anillo A es piridina.
7. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el anillo A es tiofeno.
8. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁹ es COOR⁷.

ES 2 308 477 T3

9. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de:

- Isopropil éster del ácido 5-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-tieno[3,4-b]azepin-1-carboxílico,
5 Isopropil éster del ácido 8-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-3-metil-5,6,7,8-tetrahidrotieno[3,2-b]aze-
pin-carboxílico,
10 Isopropil éster del ácido 8-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-bromo-5,6,7,8-tetrahidrotieno[3,2-b]
azepin-4-carboxílico,
15 Isopropil éster del ácido 5-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-b]azepin-9-
carboxílico,
20 Isopropil éster del ácido 5-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-pirido[4,3-b]azepin-1-
carboxílico,
25 Isopropil éster del ácido 9-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-
carboxílico,
Isopropil éster del ácido 9-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirido
30 [3,2-b]azepin-5-carboxílico,
Isopropil éster del ácido 9-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirido
35 [3,2-b]azepin-5-carboxílico,
Isopropil éster del ácido 4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,2,8-tria-
za-azulen-8-carboxílico,
Isopropil éster del ácido 9-[acetil-(3,5-bis-trifluorometilbencil)amino]-2-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]aze-
pin-5-carboxílico,
40 Isopropil éster del ácido 9-[acetil-(3,5-bis-trifluorometilbencil)amino]-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]
azepin-5-carboxílico,
Isopropil éster del ácido 9-[acetil-(3,5-bis-trifluorometilbencil)amino]-2-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]
45 azepin-5-carboxílico,
Isopropil éster del ácido 9-[acetil-(3,5-bis-trifluorometilbencil)amino]-2-dimetilamino-6,7,8,9-tetrahidropirido
50 [3,2-b]azepin-5-carboxílico,
Isopropil éster del ácido 9-[acetil-(3,5-bis-trifluorometilbencil)amino]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]aze-
pin-5-carboxílico,
Isopropil éster del ácido 9-[acetil-(3,5-bis-trifluorometilbencil)amino]-2-ciano-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]aze-
55 pin-5-carboxílico,
Isopropil éster del ácido 9-[acetil-(3,5-bis-trifluorometilbencil)amino]-3-cloro-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidropirido
[3,2-b]azepin-5-carboxílico,
Isopropil éster del ácido 9-[acetil-(3,5-bis-trifluorometilbencil)amino]-3-cloro-2-etoxi-6,7,8,9-tetrahidropirido
55 [3,2-b]azepin-5-carboxílico,
Isopropil éster del ácido 9-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)amino]-2-metil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-
pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico,
60 Terc-butil éster del ácido 9-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)amino]-2-metil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahi-
dro-pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico,
Isopropil éster del ácido 9-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-metil-3-trifluorome-
til-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico,
65 Terc-butil éster del ácido 9-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-metil-3-trifluoro-
metil-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico,

ES 2 308 477 T3

- (3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(5-ciclopentilmetil-2-metil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-b]azepin-9-il)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina,
- 5 (3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(5-ciclopropilmetil-2-metil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-b]azepin-9-il)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina,
- 10 (3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-5-piridin-3-ilmetil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-b]azepin-9-il)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina,
- 15 Ácido 3-{9-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-metil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-ilmetil}-benzoico,
- 20 Ácido 4-{9-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-metil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-ilmetil}-benzoico,
- 25 Ácido 5-{9-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-metil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-il}-3,3-dimetil-pentanoico,
- 30 Ácido (4-{9-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-metil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-ilmetil}-ciclohexil)-acético,
- 35 (3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(5-etil-2-metil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-b]azepin-9-il)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina,
- 40 (3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-metil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-ilmetil)-tiofen-2-carboxílico,
- 45 Tetrahidrofuran-3-il éster del ácido 9-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-metil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,2-b]azepin-5-carboxílico,
- 50 Metiléster del ácido (3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-5-piridin-4-ilmetil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-b]azepin-9-il)-carbámico,
- N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-(2-metil-5-piridin-4-ilmetil-3-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-b]azepin-9-il)-acetamida
- 55 o una sal, solvato, enantiómero o diastereómero o mezclas del mismo farmacéuticamente aceptable.
10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal, enantiómero, racemato, diatereómero o mezcla de diastereómeros del mismo, y un vehículo, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptables.
11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal, enantiómero, racemato, diatereómero o mezcla de diastereómeros farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.
- 60 12. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal, enantiómero, racemato, diatereómero o mezcla de diastereómeros farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la dislipidemia.
- 65 13. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal, enantiómero, racemato, diatereómero o mezcla de diastereómeros farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hiperlipidemia, la aterosclerosis, la enfermedad cardiaca coronaria, la tensión arterial elevada, la CHF, el ictus, la hipertensión, la hipertrigliceridemia, la diabetes, la obesidad, las enfermedades inflamato-

ES 2 308 477 T3

rias incluidas la dermatitis, la artritis y el dolor, y las enfermedades del sistema nervioso central, incluidas la demencia y los trastornos cognitivos.

5 14. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal, enantiómero, racemato, diatereómero o mezcla de diastereómeros farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para elevar el nivel de colesterol HDL plasmático en un mamífero.

10 15. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal, enantiómero, racemato, diatereómero o mezcla de diastereómeros farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para disminuir el nivel de colesterol LDL plasmático en un mamífero.

15 16. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal, enantiómero, racemato, diatereómero o mezcla de diastereómeros farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o prevención de la dislipidemia.

20 17. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal, enantiómero, racemato, diatereómero o mezcla de diastereómeros farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de la hiperlipidemia, la aterosclerosis, la enfermedad cardiaca coronaria, la tensión arterial elevada, la CHF, el ictus, la hipertensión, la hipertrigliceridemia, la diabetes, la obesidad, las enfermedades inflamatorias incluidas la dermatitis, la artritis y el dolor, y las enfermedades del sistema nervioso central, incluidas la demencia y los trastornos cognitivos.

25 18. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal, enantiómero, racemato, diatereómero o mezcla de diastereómeros farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la elevación del nivel de colesterol HDL plasmático en un mamífero.

30 19. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal, enantiómero, racemato, diatereómero o mezcla de diastereómeros farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la disminución del nivel de colesterol LDL plasmático en un mamífero.

35

40

45

50

55

60

65