



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 346 014**

51 Int. Cl.:

**C07C 235/52** (2006.01) **C07C 235/54** (2006.01)  
**C07C 233/57** (2006.01) **C07C 231/02** (2006.01)  
**C07C 231/16** (2006.01) **C07C 233/78** (2006.01)  
**C07C 235/60** (2006.01) **C07D 207/14** (2006.01)  
**C07D 223/12** (2006.01) **C07D 265/30** (2006.01)  
**A61K 31/216** (2006.01) **A61K 31/4025** (2006.01)  
**A61K 31/40** (2006.01) **A61K 31/5377** (2006.01)  
**A61K 31/55** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07821653 .8**

96 Fecha de presentación : **22.10.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2076487**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.07.2009**

54

Título: **Derivados del ácido tetrahidro-naftaleno-1-carboxílico inhibidores de MTP.**

30

Prioridad: **24.10.2006 EP 06122820**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**07.10.2010**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**07.10.2010**

73

Titular/es: **Janssen Pharmaceutica N.V.**  
**Turnhoutseweg 30**  
**2340 Beerse, BE**

72

Inventor/es: **Meerpoel, Lieven;**  
**Backx, Leo Jacobus Jozef;**  
**Ten Holte, Peter y**  
**Busscher, Guuske Frederike**

74

Agente: **Justo Bailey, Mario de**

ES 2 346 014 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados del ácido tetrahidro-naftaleno-1-carboxílico inhibidores de MTP.

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados del ácido tetrahidro-naftaleno-1-carboxílico que tienen actividad inhibidora de la secreción de apo B/MTP y actividad concomitante de reducción de los lípidos. La invención se refiere adicionalmente a métodos para preparación de tales compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y al uso de dichos compuestos como medicamento para el tratamiento de aterosclerosis, pancreatitis, obesidad, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, diabetes y diabetes tipo II.

10 La obesidad es la causa de un gran número de graves problemas para la salud como la aparición de diabetes en los adultos y enfermedad cardíaca. Adicionalmente, la pérdida de peso está convirtiéndose en una obsesión entre una proporción creciente de la población humana.

15 La relación causal entre la hipercolesterolemia, particularmente la asociada con concentraciones incrementadas de lipoproteínas de baja densidad (a las que se hace referencia en lo sucesivo como LDL) y lipoproteínas de muy baja densidad (a las que se hace referencia en lo sucesivo como VLDL) en plasma, y aterosclerosis y/o enfermedad cardiovascular prematuras está reconocida actualmente de modo generalizado. Sin embargo, un número limitado de fármacos están disponibles actualmente para el tratamiento de la hiperlipidemia.

20 Los fármacos utilizados fundamentalmente para el tratamiento de la hiperlipidemia incluyen resinas secuestrantes de los ácidos biliares tales como colestiramina y colestipol, derivados de ácido fibrico tales como bezafibrato, clofibrato, fenofibrato, ciprofibrato y gemfibrozil, ácido nicotínico e inhibidores de la síntesis del colesterol tales como inhibidores de la HMG Co-enzima-A-reductasa. Existe sin embargo necesidad de nuevos agentes reductores de los lípidos con eficiencia mejorada y/o que actúen por otros mecanismos distintos que los fármacos arriba mencionados.

25 Las lipoproteínas del plasma son complejos solubles en agua de alto peso molecular formados a partir de lípidos (colesterol, triglicéridos, fosfolípidos) y apolipoproteínas. Cinco clases principales de lipoproteínas que difieren en la proporción de lípidos y el tipo de apolipoproteína, todas las cuales tienen su origen en el hígado y/o el intestino, se han definido de acuerdo con su densidad (medida por ultracentrifugación). Las mismas incluyen LDL, VLDL, lipoproteínas de densidad intermedia (a las que se hace referencia en lo sucesivo como IDL), lipoproteínas de alta densidad (a las que se hace referencia en lo sucesivo como HDL) y quilomicrones. Se han identificado diez apolipoproteínas principales del plasma humano. VLDL, que es secretada por el hígado y contiene apolipoproteína B (a la que se hace referencia en lo sucesivo como Apo-B), sufre degradación a LDL que transporta el 60 al 70% del colesterol total del suero. La Apo-B es también el principal componente proteínico de LDL. El LDL-colesterol incrementado en el suero, debido a la síntesis excesiva o el metabolismo reducido, está relacionado causalmente con la aterosclerosis. En contraste, las lipoproteínas de alta densidad (a las que se hace referencia en lo sucesivo como HDL), que contienen apolipoproteína A1, tienen un efecto protector y están correlacionadas inversamente con el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria. La relación HDL/LDL es por tanto un método conveniente de evaluación del potencial aterogénico del perfil de lípidos en el plasma de un individuo.

30 Las dos isoformas de apolipoproteína (apo) B, apo B-48 y apo B-100, son proteínas importantes en el metabolismo humano de las lipoproteínas. Apo B-48 tiene aproximadamente un 48% del tamaño de apo B-100 en geles de dodecilsulfato de sodio-poliacrilamida, y es sintetizada por el intestino en los humanos. La apo B-48 es necesaria para el ensamblaje de los quilomicrones y por consiguiente tiene un papel obligado en la absorción intestinal de las grasas de la dieta. Apo B-100, que es producida en el hígado de los humanos, es necesaria para la síntesis y secreción de VLDL. Las LDL, que contienen aproximadamente los dos tercios del colesterol en el plasma humano, son productos metabólicos de VLDL. Apo B-100 es virtualmente el único componente proteínico de LDL. Concentraciones elevadas de apo B-100 y LDL-colesterol en plasma son factores de riesgo reconocidos para el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica de las arterias coronarias.

35 Un gran número de enfermedades genéticas y adquiridas pueden dar como resultado hiperlipidemia. Las mismas pueden clasificarse en estados hiperlipidémicos primarios y secundarios. Las causas más comunes de las hiperlipidemias secundarias son diabetes mellitus, abuso de alcohol, drogas, hipotiroidismo, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, colestasis y bulimia. Las hiperlipidemias primarias se han clasificado también en hipercolesterolemia común, hiperlipidemia familiar combinada, hipercolesterolemia familiar, hiperlipidemia residual, síndrome de quilomicronemia e hipertrigliceridemia familiar.

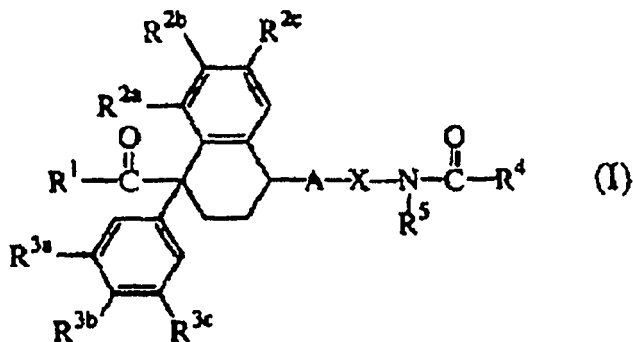
40 Es sabido que la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (a la que se hace referencia en lo sucesivo como MTP) cataliza el transporte de triglicéridos, colesteril-éster y fosfolípidos tales como fosfatidilcolina. Esto indica que la MTP es necesaria para la síntesis de lipoproteínas que contienen Apo B tales como quilomicrones y VLDL, el precursor de LDL. Por consiguiente, se deduce que un inhibidor de MTP podría inhibir la síntesis de VLDL y LDL, reduciendo con ello los niveles de VLDL, LDL, colesterol y triglicéridos en los humanos. Se cree que los compuestos capaces de inhibir la MTP son útiles en el tratamiento de trastornos tales como obesidad, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, diabetes clase II, aterosclerosis, y para la reducción de los niveles plasmáticos postprandiales de triglicéridos en suero.

# ES 2 346 014 T3

EP-0643057 y WO-01/47899 describen compuestos que tienen actividad inhibidora de MTP o apo B que contienen un anillo de tetrahidronaftaleno, que difieren estructuralmente de los compuestos de la presente invención por la naturaleza de los sustituyentes. WO-98/23593 y WP-00/32582 describen también compuestos que tienen actividad inhibidora de MTP o apo B que difieren estructuralmente por la ausencia de un anillo de tetrahidronaftaleno.

La presente invención está basada en el descubrimiento inesperado de que un grupo de derivados del ácido tetrahidro-naftaleno-1-carboxílico tienen actividad inhibidora de la secreción de apo B/e inhibidora de MTP. Estos compuestos de fórmula (I) pueden estar sistémicamente y/o como inhibidores selectivos de MTP, es decir son capaces de bloquear selectivamente MTP al nivel de la pared intestinal en los mamíferos.

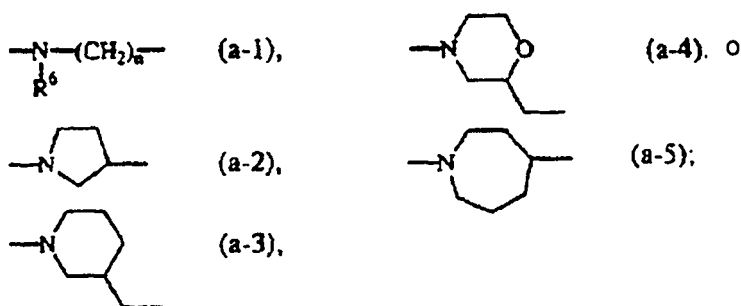
La presente invención se refiere a una familia de nuevos compuestos de fórmula (I)



las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos, los N-óxidos de los mismos, y las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, en donde

A es -CH<sub>2</sub>- o -(C=O)-;

X representa



n es un número entero 2 ó 3;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o C<sub>1-4</sub>alquilo;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o C<sub>1-4</sub>alquilo;

R<sup>1</sup> es NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, u OR<sup>9</sup>;

en donde cada uno de R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de

hidrógeno,

C<sub>1-8</sub>alquilo,

C<sub>1-8</sub>alquilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno, independientemente uno de otro, de halo, ciano, C<sub>3-8</sub>cicloalquilo, C<sub>1-4</sub>alquilcarbonilo, C<sub>1-4</sub>alquiloxicarbonilo, polihaloC<sub>1-4</sub>alquilo, hidroxicarbonilo, -OR<sup>10</sup>, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, arilo, arilo policíclico, o heteroarilo;

C<sub>3-8</sub>cicloalquilo;

## ES 2 346 014 T3

C<sub>3-8</sub>cicloalquenilo;

C<sub>3-8</sub>alquenilo;

5 C<sub>3-8</sub>alquinilo;

arilo;

arilo policíclico;

10

heteroarilo;

o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> combinados con el átomo de nitrógeno que lleva R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> pueden formar un anillo azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, azepanilo, o azocanilo, pudiendo estar sustituido opcionalmente cada uno de estos anillos con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alquiloxi, hidroxilo, hidroxycarbonilo, o C<sub>1-4</sub>alquiloxycarbonilo;

15

en donde R<sup>10</sup> es hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alquilcarbonilo, C<sub>1-4</sub>alquiloxycarbonilo, arilo, arilo policíclico, o heteroarilo;

20

R<sup>11</sup> es hidrógeno o C<sub>1-4</sub>alquilo;

R<sup>12</sup> es hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo o fenilo;

25

R<sup>13</sup> es hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo o fenilo;

R<sup>9</sup> es C<sub>1-8</sub>alquilo;

30

C<sub>1-8</sub>alquilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno, independientemente uno de otro, de halo, ciano, C<sub>3-8</sub>cicloalquilo, C<sub>1-4</sub>alquilcarbonilo, C<sub>1-4</sub>alquiloxycarbonilo, polihaloC<sub>1-4</sub>alquilo, hidroxycarbonilo, -OR<sup>10</sup>, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, arilo, arilo policíclico, o heteroarilo;

35

C<sub>3-8</sub>cicloalquilo;

C<sub>3-8</sub>cicloalquenilo;

C<sub>3-8</sub>alquenilo;

40

C<sub>3-8</sub>alquinilo;

arilo;

arilo policíclico;

45

heteroarilo;

en donde

50

arilo es fenilo; fenilo sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alquiloxi, halo, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, C<sub>1-4</sub>alquiloxycarbonilo, C<sub>1-4</sub>alquiloxycarbonilC<sub>1-4</sub>alquilo, metilsulfonilamino, metilsulfonilo, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, C<sub>1-4</sub>alquilNR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> o C<sub>1-4</sub>alquilCONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>;

55

arilo policíclico es naftalenilo, indanilo, fluorenilo, o 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, y dicho arilo policíclico está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionado cada uno independientemente de C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxi, fenilo, halo, ciano, C<sub>1-4</sub>alquilcarbonilo, C<sub>1-4</sub>alquiloxi-carbonilo, C<sub>1-4</sub>alquiloxycarbonilC<sub>1-4</sub>alquilo, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, C<sub>1-4</sub>alquilNR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, C<sub>1-4</sub>alquilCONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> o C<sub>1-4</sub>alquiloxycarbonilamino y

60

heteroarilo es piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo; quinolinilo; isoquinolinilo; 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo; benzo-tiazolilo; benzo[1,3]dioxolilo; 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo; indolilo; 2,3-dihidro-1H-indolilo; 1H-benzoimidazolilo; y dicho heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionado cada uno independientemente de C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxi, fenilo, halo, ciano, C<sub>1-4</sub>alquilcarbonilo, C<sub>1-4</sub>alquiloxycarbonilo, C<sub>1-4</sub>alquiloxycarbonilC<sub>1-4</sub>alquilo, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, C<sub>1-4</sub>alquilNR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> o C<sub>1-4</sub>alquilCONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>;

65

## ES 2 346 014 T3

R2a, R2b, y R2c se seleccionan, independientemente uno de otro, de hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alquiloxi, halo, hidroxilo, ciano, nitro, polihaloC<sub>1-4</sub>alquilo, polihaloC<sub>1-4</sub>alquiloxi o C<sub>1-4</sub>alquiloxicarbonilo;

5 R3a, R3b, y R3c se seleccionan, independientemente uno de otro, de hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alquiloxi, halo, hidroxilo, ciano, nitro, polihaloC<sub>1-4</sub>alquilo, polihaloC<sub>1-4</sub>alquiloxi o C<sub>1-4</sub>alquiloxicarbonilo;

10 R4 es fenilo; fenilo sustituido con 1, 2, 3, o 5 sustituyentes seleccionado cada uno independientemente de C<sub>1-4</sub>alquilo, halo, hidroxilo, C<sub>1-4</sub>alquiloxi, ciano, nitro, polihaloC<sub>1-4</sub>alquilo, polihaloC<sub>1-4</sub>alquiloxi, C<sub>1-4</sub>alquilcarbonilo, sulfamilo, un grupo heterocíclico, o fenilo sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionado cada uno independientemente de C<sub>1-4</sub>alquilo, halo, C<sub>1-4</sub>alquiloxi, o trifluorometilo;

15 o un heteroarilo seleccionado del grupo constituido por piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, furanilo, y tienilo, en donde cada uno de estos heteroarilos puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionado cada uno independientemente de C<sub>1-4</sub>alquilo, halo, hidroxilo, C<sub>1-4</sub>alquiloxi, oxo, ciano, polihaloC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alquilcarbonilo, C<sub>1-4</sub>alquiloxicarbonilo, o un grupo heterocíclico;

20 en donde

el grupo heterocíclico se selecciona de azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepano, y azocano que pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de C<sub>1-4</sub>alquilo o halo.

Como se utiliza en las definiciones anteriores:

30 - halo es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo

- C<sub>1-4</sub>alquilo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo y análogos

35 - C<sub>1-6</sub>alquilo debe entenderse que incluye C<sub>1-4</sub>alquilo y los homólogos superiores del mismo que tienen 5 ó 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, 2-metilbutilo, pentilo, hexilo y análogos;

- C<sub>1-8</sub>alquilo debe entenderse que incluye C<sub>1-6</sub>alquilo y los homólogos superiores del mismo que tienen 7 a 8 átomos de carbono, tales como por ejemplo heptilo, etilhexilo, octilo, y análogos;

40 - polihaloC<sub>1-4</sub>alquilo se define como C<sub>1-4</sub>alquilo polihalosustituido, en particular C<sub>1-4</sub>alquilo (como se define anteriormente en esta memoria) sustituido con 1 a 4 átomos de halógeno tales como fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, y análogos;

45 - C<sub>3-8</sub>cicloalquilo es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo;

- C<sub>3-8</sub>cicloalqueno es genérico para ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno y cicloocteno;

50 - C<sub>3-8</sub>alqueno define radicales hidrocarbonados lineales y de cadena ramificada que contienen un enlace doble y tienen de 3 a 8 átomos de carbono tales como, por ejemplo, 2-propeno, 3-butenilo, 2-butenilo, 2-penteno, 3-penteno, 3-metil-2-butenilo, 3-hexeno, 2-hexeno, 2-penteno, 2-octeno y análogos;

55 - C<sub>3-8</sub>alquino define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que contienen un enlace triple y que tienen de 3 a 8 átomos de carbono tales como, por ejemplo, 2-propino, 3-butinilo, 2-butinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 3-metil-2-butinilo, 3-hexino, 2-hexino, 2-pentinilo, 2-octino y análogos.

60 Debe entenderse que las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables que se mencionan anteriormente en esta memoria comprenden las formas de sal de adición de ácido terapéuticamente activas y no tóxicas que pueden formar los compuestos de fórmula (I). Estas sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse convenientemente por tratamiento de la forma de base con tales ácidos apropiados. Ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos halogenados, v.g. ácido clorhídrico o bromhídrico, y los ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico y análogos; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, los ácidos acético, propanoico, 65 hidroxiaético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir etanodioico), malónico, succínico (es decir butanodioico), málico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y análogos.

Inversamente, dichas formas de sal pueden convertirse por tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en las formas tanto solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se utiliza en esta memoria para describir un complejo molecular que comprende un compuesto de la invención y una o más moléculas de disolventes farmacéuticamente aceptables, v.g. etanol. El término "hidrato" se utiliza cuando dicho disolvente es agua.

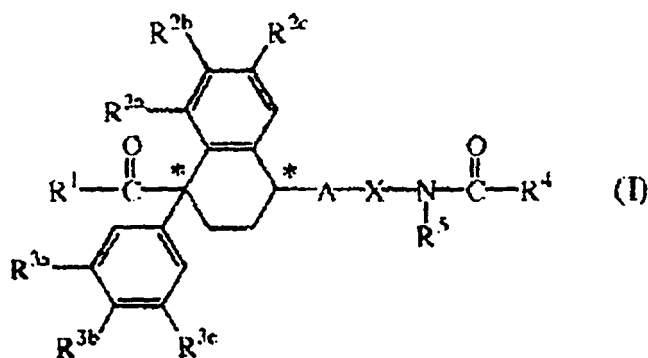
Debe entenderse que la forma de *N*-óxido del compuesto de acuerdo con la fórmula (I) comprende un compuesto de fórmula (I) en donde uno o varios átomos de nitrógeno están oxidados para formar los denominados *N*-óxidos, particularmente aquellos *N*-óxidos en donde uno o más nitrógenos terciarios (v.g. del radical piperazinilo o piperidinilo) están oxidados en N. Tales *N*-óxidos pueden ser obtenidos fácilmente por una persona experta sin habilidad alguna de inventiva y son alternativas obvias para un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) dado que estos compuestos son metabolitos, que se forman por oxidación en el cuerpo humano después de la absorción. Como es generalmente conocido, la oxidación es normalmente el primer paso implicado en el metabolismo de los fármacos (Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 1977, páginas 70-75). Como es conocido también generalmente, la forma de metabolito de un compuesto puede administrarse también a un humano en lugar del compuesto *per se*, con efectos más o menos iguales.

Un compuesto de fórmula (I) puede convertirse en la forma de *N*-óxido correspondiente siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de *N*-óxido. Dicha reacción de oxidación en N puede llevarse a cabo generalmente por reacción del compuesto de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metal alcalino o alcalinotérreo, v.g. peróxido de sodio, peróxido de potasio; peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido benzenocarboperoxoico o ácido benzenocarboperoxoico halosustituido, v.g. ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, v.g. ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, v.g. hidroperóxido de *tert*-butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, v.g. etanol y análogos, hidrocarburos, v.g. tolueno, cetonas, v.g. 2-butanona, hidrocarburos halogenados, v.g. diclorometano, y mezclas de tales disolventes.

El término "formas estereoquímicamente isómeras" como se utiliza en esta memoria define todas las formas isómeras posibles que pueden poseer los compuestos de fórmula (I). A no ser que se mencione o indique otra cosa, la designación química de los compuestos denota la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isómeras posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. De modo más particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en los radicales bivalentes cíclicos (parcialmente) saturados pueden tener la configuración *cis* o *trans*. Los compuestos que contienen enlaces dobles pueden tener una estereoquímica E o Z en dicho enlace doble. Obviamente, debe entenderse que las formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos de fórmula (I) están abarcadas dentro del alcance de esta invención.

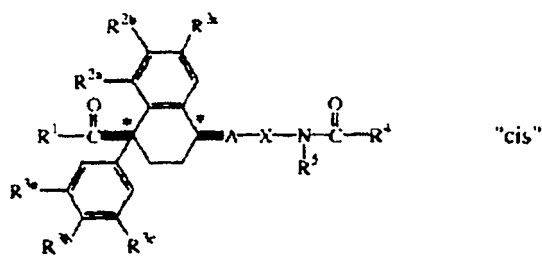
La configuración estereoquímica absoluta de los compuestos de fórmula (I) y de los compuestos intermedios utilizados en su preparación puede ser determinada fácilmente por las personas expertas en la técnica utilizando métodos bien conocidos tales como, por ejemplo, difracción de rayos X.

Los compuestos de fórmula (I) tienen al menos dos átomos de carbono asimétricos ilustrados a continuación en donde los átomos de carbono asimétricos se identifican por un \*:



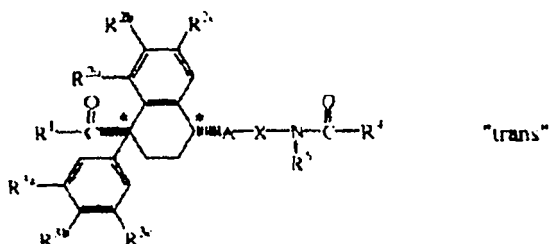
Debido a la presencia de al menos dos átomos de carbono asimétricos, generalmente el término "un compuesto de fórmula (I)" abarca una mezcla de cuatro estereoisómeros. La mayoría de los compuestos de la presente invención se han preparado con la configuración *trans* o la configuración *cis*:

5



10

15



20

25 Cada uno de los compuestos "cis" o "trans" arriba representados está constituido por una mezcla racémica de dos enantiómeros y se han utilizado enlaces en negrilla o enlaces cortados para indicar esta configuración estereoquímica relativa.

30 En el caso en que un compuesto "cis" o "trans" se separó en sus dos enantiómeros individuales, los enlaces en negrilla y cortados se reemplazaron por enlaces en cuña para indicar el compuesto es un enantiómero simple. Si la estereoquímica absoluta de un átomo de carbono quiral específico en un enantiómero simple no se conocía, se designó entonces su configuración estereoquímica como R\* o S\* indicando una estereoquímica relativa:

35

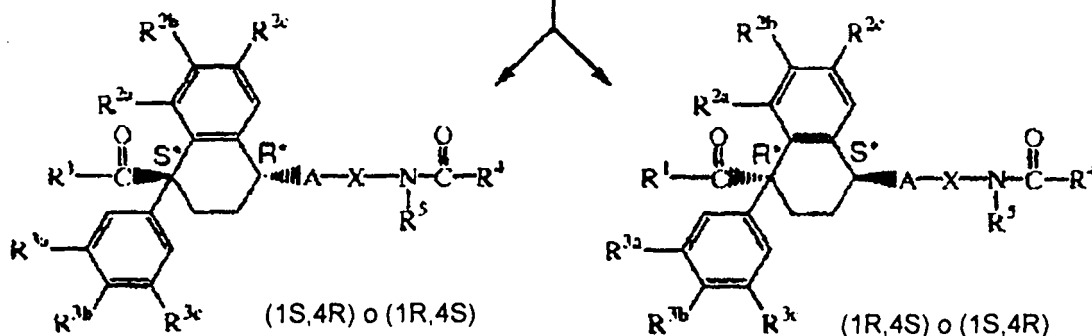


40

45

resolución quiral

50



55

60

65 Adicionalmente, algunos compuestos de fórmula (I) y algunos de los compuestos intermedios utilizados en su preparación pueden exhibir polimorfismo. Debe entenderse que la presente invención abarca cualesquiera formas polimórficas que posean las propiedades útiles en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente en esta memoria.

## ES 2 346 014 T3

Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden existir también en su forma tautómera. Dichas formas, aunque no se indique explícitamente en la fórmula anterior, deben entenderse incluidas dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, cuando un anillo aromático heterocíclico está sustituido con hidroxilo, la forma ceto puede ser el tautómero más abundante.

5 En el contexto de esta solicitud, debe entenderse inherentemente que un compuesto de acuerdo con la invención comprende todas las combinaciones de isótopos de sus elementos químicos. En el contexto de esta solicitud, un elemento químico, en particular cuando se menciona en relación con un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), comprende todos los isótopos y mezclas de isótopos de este elemento, sean existentes naturalmente o producidas por síntesis, con la abundancia natural o en una forma isotópicamente enriquecida. En particular, cuando se menciona hidrógeno, debe entenderse que se hace referencia a  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$  y mezclas de los mismos; cuando se menciona carbono debe entenderse que se hace referencia a  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$  y mezclas de los mismos; cuando se menciona nitrógeno, debe entenderse que se hace referencia a  $^{13}\text{N}$ ,  $^{14}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$  y mezclas de los mismos; cuando se menciona oxígeno, debe entenderse que se hace referencia a  $^{16}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$  y mezclas de los mismos; y cuando se menciona flúor, debe entenderse que se hace referencia a  $^{18}\text{F}$ ,  $^{19}\text{F}$  y mezclas de los mismos.

Un compuesto de acuerdo con la invención comprende inherentemente por tanto un compuesto con uno o más isótopos de uno o más elementos, y mezclas de los mismos, con inclusión de un compuesto radiactivo, denominado también compuesto radiomarcado, en donde uno o más átomos no radiactivos han sido reemplazados por uno de sus isótopos radiactivos. Por el término "compuesto radiomarcado" debe entenderse cualquier compuesto de acuerdo con la fórmula (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma de *N*-óxido del mismo, o una sal de amonio cuaternario del mismo, que contiene al menos un átomo radiactivo. Por ejemplo, un compuesto puede marcarse con positrones o con isótopos radiactivos emisores gamma. Para las técnicas de fijación de radioligandos (ensayo de receptores de membrana), el átomo  $^3\text{H}$  o el átomo  $^{125}\text{I}$  es el átomo de elección a reemplazar. Para formación de imágenes, los isótopos radiactivos emisores de positrones (PET) utilizados más comúnmente son  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , todos los cuales se producen en aceleradores y tienen semividas de 20, 100, 2 y 10 minutos respectivamente. Dado que las semividas de estos isótopos radiactivos son tan cortas, únicamente es factible utilizarlos en instrucciones que dispongan de un acelerador in situ para su producción, lo que limita su utilización. Los más ampliamente utilizados de éstos son  $^{18}\text{F}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{201}\text{Tl}$  y  $^{123}\text{I}$ . La manipulación de estos isótopos radiactivos, su producción, aislamiento e incorporación en una molécula son conocidos por las personas expertas.

En particular, el átomo radiactivo se selecciona del grupo de hidrógeno, carbono, nitrógeno, azufre, oxígeno y halógeno. Preferiblemente, el átomo radiactivo se selecciona del grupo de hidrógeno, carbono y halógeno.

35 En particular, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo de  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{122}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$  y  $^{82}\text{Br}$ . Preferiblemente, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo de  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$ .

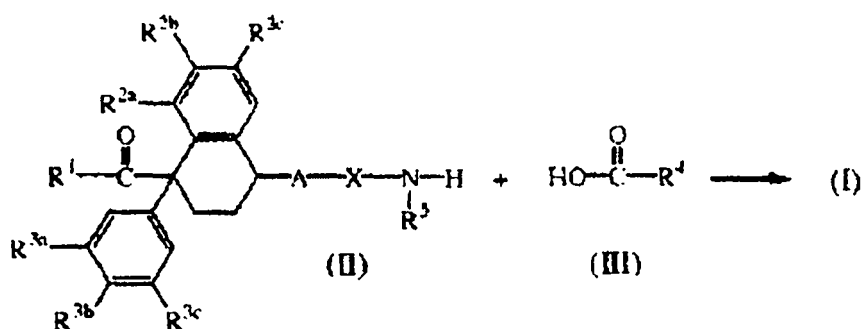
En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) en donde A representa  $-(\text{C}=\text{O})-$ ;  $\text{R}^1$  es  $\text{OR}^9$  en donde  $\text{R}^9$  es  $\text{C}_{1-6}$ alquilo o  $\text{C}_{3-8}$ alqueno;  $\text{R}^{2a}$ ,  $\text{R}^{3a}$ ,  $\text{R}^{2b}$ ,  $\text{R}^{3b}$ ,  $\text{R}^{2c}$ , y  $\text{R}^{3c}$  son hidrógeno;  $\text{R}^4$  representa fenilo, fenilo sustituido con  $\text{C}_{1-4}$ alquilo, fenilo sustituido con halo, piridinilo sustituido con hidroxilo, o piridinilo sustituido con  $\text{C}_{1-4}$ alquilo; y X representa un radical (a-1) en donde  $\text{R}^5$  es hidrógeno y  $\text{R}^6$  es hidrógeno o  $\text{C}_{1-4}$ alquilo.

45 Compuestos interesantes de fórmula (I) son aquellos compuestos de fórmula (I) en donde se aplican una o más de las restricciones siguientes:

- X representa un radical (a-1) en donde n es 2; o
- X representa un radical (a-1) en donde n es 3; o
- X representa un radical (a-2); o
- X representa un radical (a-4); o
- X representa un radical (a-5); o
- $\text{R}^{2a} = \text{R}^{3a}$ ,  $\text{R}^{2b} = \text{R}^{3b}$  y  $\text{R}^{2c} = \text{R}^{3c}$ ; en particular  $\text{R}^{2a} = \text{R}^{3a} = \text{H}$ ,  $\text{R}^{2b} = \text{R}^{3b} = \text{H}$ , y  $\text{R}^{2c} = \text{R}^{3c} = \text{H}$ , o
- A es  $-(\text{C}=\text{O})-$ ; o
- A es  $-\text{CH}_2-$  o
- $\text{R}^1$  es  $\text{NR}^7\text{R}^8$ , en donde cada  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$  se seleccionan independientemente de hidrógeno;  $\text{C}_{1-8}$ alquilo;  $\text{C}_{1-8}$ alquilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente uno de otro de hidroxilo,  $\text{C}_{1-4}$ alquilo,  $\text{C}_{1-4}$ alquilo carbonilo, hidroxycarbonilo,  $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ,  $\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ , arilo o heteroarilo; o arilo; o

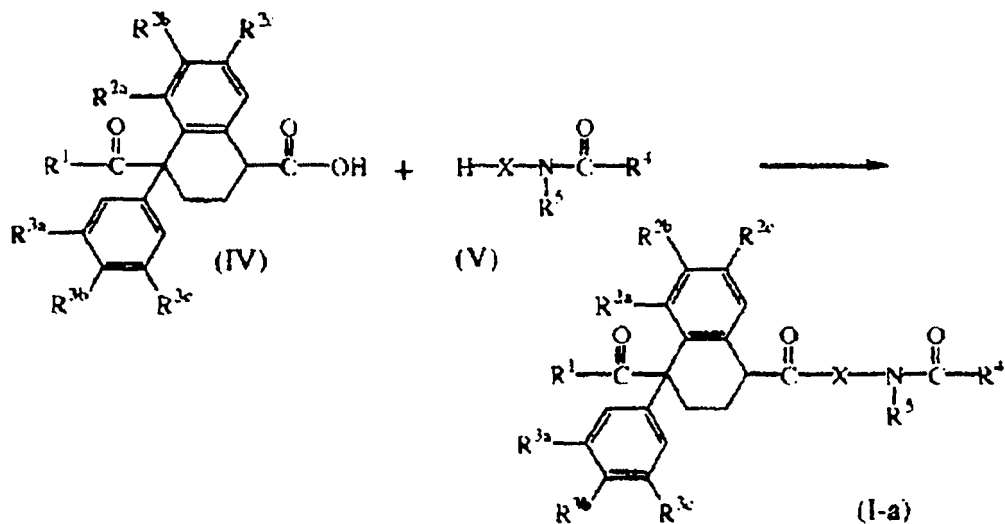
- j)  $R^1$  es  $NR^7R^8$ , en donde cada  $R^7$  y  $R^8$  se combinan con el átomo de nitrógeno que lleva  $R^7$  y  $R^8$  para formar un anillo pirrolidinilo o piperidinilo, pudiendo estar sustituido opcionalmente cada uno de estos anillos con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de  $C_{1-4}$ alquilo,  $C_{1-4}$ alquiloxi, hidroxilo, hidroxicarbonilo, o  $C_{1-4}$ alquiloxicarbonilo; o
- k)  $R^1$  es  $OR^9$ , en donde  $R^9$  es  $C_{1-8}$ alquilo o  $C_{3-8}$ alqueno; o
- l)  $R^4$  es fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de  $C_{1-4}$ alquilo, halo, hidroxilo,  $C_{1-4}$ alquiloxi, o polihalo $C_{1-4}$ alquiloxi; o heteroarilo seleccionado de piridinilo o piridazinilo sustituido cada uno opcionalmente con hidroxilo o  $C_{1-4}$ alquiloxi.

En general, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por alquilación en N de un compuesto intermedio de fórmula (II) con un compuesto intermedio de ácido carboxílico de fórmula (III), en al menos un disolvente inerte en la reacción y opcionalmente en presencia de al menos un reactivo de acoplamiento adecuado y/o una base adecuada, comprendiendo opcionalmente además dicho proceso convertir un compuesto de fórmula (I) en una sal de adición del mismo, y/o preparar formas estereoquímicamente isómeras del mismo:



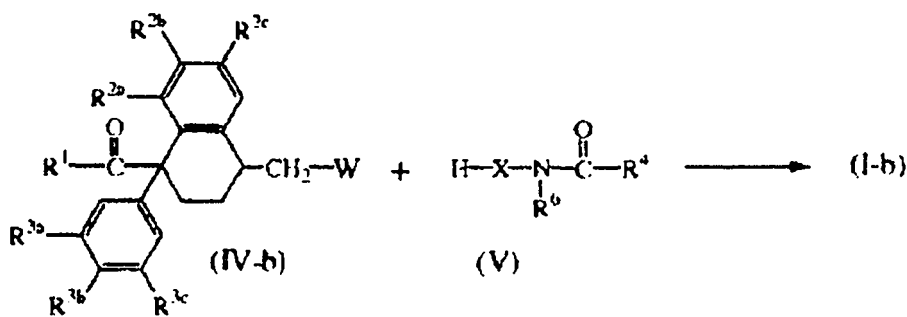
Puede ser conveniente activar el ácido carboxílico de fórmula (III) por adición de una cantidad eficaz de un promotor de reacción. Ejemplos de tales promotores de reacción incluyen carbonildiimidazol, diimidazoles tales como *N,N'*-dodiclohexilcarbodiimida o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, y derivados funcionales de los mismos. La reacción puede efectuarse en la presencia adicional de una cantidad eficaz de un compuesto tal como hidroxibenzotriazol (HOBT), hexafluorofosfato de benzotriazoliloxitris(dimetilamino)-fosfonio, hexafluorofosfato de tetrapirrolidinofosfonio, hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio, o un derivado funcional de los mismos.

Los compuestos de fórmula (1-a), definidos como compuestos de fórmula (I) en donde el radical A representa  $-(C=O)-$ , se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (IV) con un compuesto intermedio de fórmula (V) en al menos un disolvente inerte en la reacción y opcionalmente en presencia de al menos un reactivo de acoplamiento adecuado y/o una base adecuada, comprendiendo dicho proceso opcionalmente además convertir un compuesto de fórmula (I) en una sal de adición del mismo, y/o preparar formas estereoquímicamente isómeras del mismo:

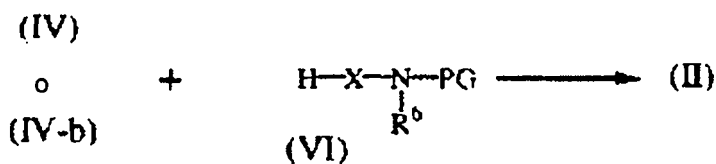


Puede ser conveniente activar el ácido carboxílico de fórmula (IV) por adición de una cantidad eficaz de un promotor de reacción. Ejemplos de tales promotores de reacción incluyen carbonildiimidazol, diimidaz tales como *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, y derivados funcionales de los mismos. En el caso de utilizarse una sustancia reaccionante quiralmente pura de fórmula (IV), puede llevarse a cabo una reacción rápida y exenta de enantimerización del compuesto intermedio de fórmula (IV) con dicho compuesto intermedio (V) en la presencia adicional de una cantidad eficaz de un compuesto tal como hidroxibenzotriazol (HOBT), hexafluorofosfato de benzotriazoliloxitris(dimetilamino)fosfonio, hexafluorofosfato de tetrapirrolidinofosfonio, hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio, o un derivado funcional de los mismos, tal como ha sido descrito por D. Hudson, *J. Org. Chem.* (1988), 53:617.

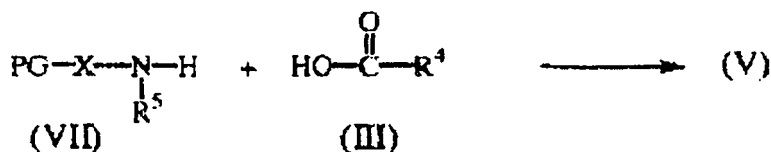
Los compuestos de fórmula (I-b), definidos como compuestos de fórmula (I) en donde el radical A representa -CH<sub>2</sub>-, se pueden preparar por alquilación en *N* de un compuesto intermedio de fórmula (V) con un compuesto intermedio de fórmula (IV-b) en donde W es un grupo lábil apropiado tal como, por ejemplo, halo, v.g. cloro, bromo, yodo o, en algunos casos, W puede ser también un grupo sulfonilo, v.g. metanosulfonilo, bencenosulfonilo, trifluorometanosulfonilo y grupos lábiles reactivos análogos. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente inerte en la reacción tal como, por ejemplo, acetonitrilo, 2-pentanol, isobutanol, dimetil-acetamida o DMF, y opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, o trietilamina. La agitación puede aumentar la velocidad de la reacción. La reacción puede llevarse a cabo convenientemente a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción:



Los compuestos intermedios de fórmula (II) se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (IV) o un compuesto intermedio de fórmula (IV-b) con un compuesto intermedio de fórmula (VI), en donde PG es un grupo protector tal como v.g. *tert*-butiloxicarbonilo o bencilo, con un ácido carboxílico intermedio de fórmula (IV) en al menos un disolvente inerte en la reacción y opcionalmente en presencia de al menos un reactivo de acoplamiento adecuado y/o una base adecuada; seguido por eliminación del grupo protector PG:



Los compuestos intermedios de fórmula (V) se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (VII), en donde PG es un grupo protector tal como v.g. *tert*-butiloxicarbonilo o bencilo, con un ácido carboxílico intermedio de fórmula (III) en al menos un disolvente inerte en la reacción y opcionalmente en presencia de al menos un reactivo de acoplamiento adecuado y/o una base adecuada; seguido por eliminación del grupo protector PG:



ES 2 346 014 T3

Los compuestos intermedios de fórmula (XIII), definidos como compuestos intermedios de fórmula (IV) en donde  $R^1$  representa  $OR^9$ ,  $R^{2a} = R^{3a}$ ,  $R^{2b} = R^{3b}$  y  $R^{2c} = R^{3c}$ , pueden prepararse como se reseña a continuación:

5

10

15

20

25

30

35

40

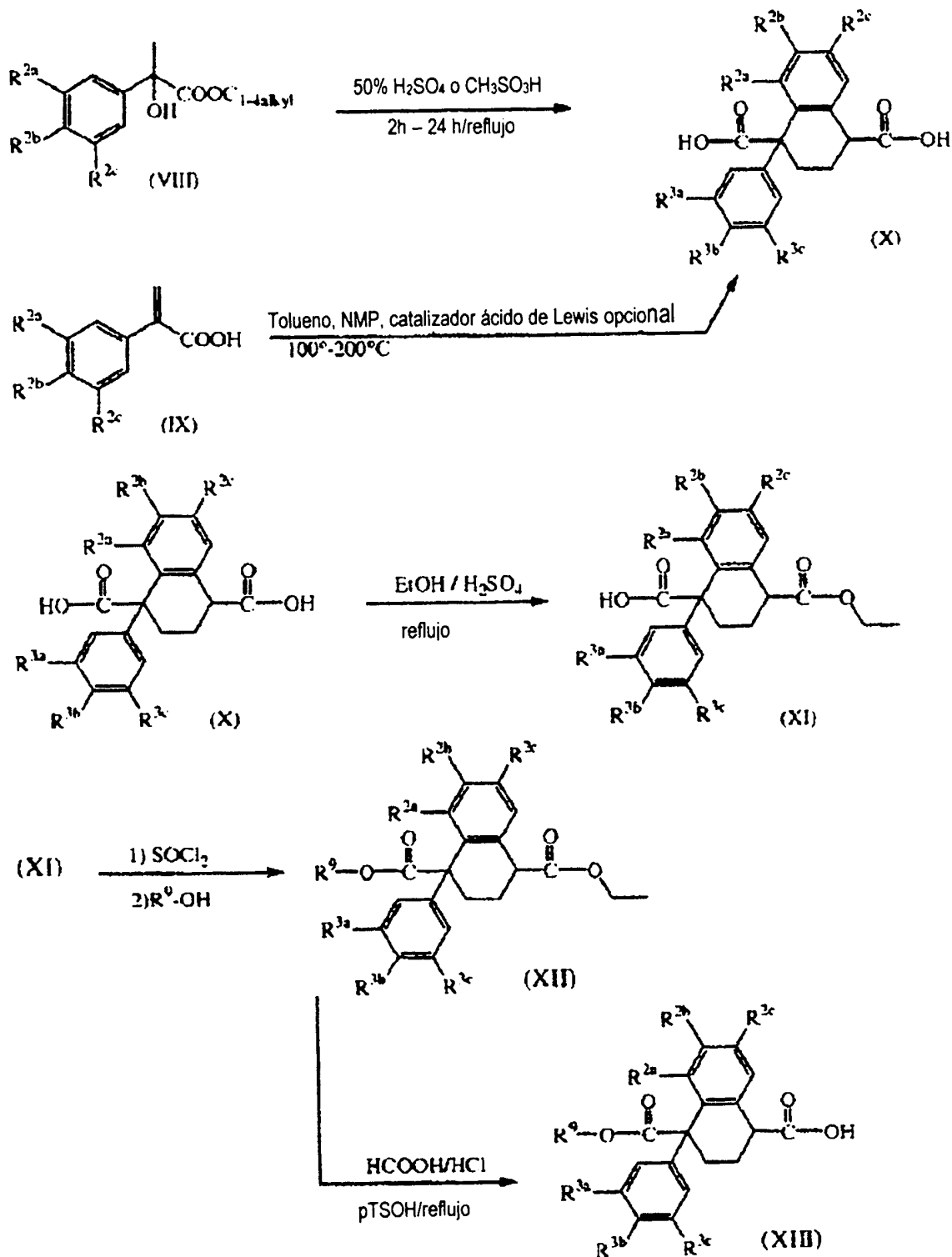
45

50

55

60

65

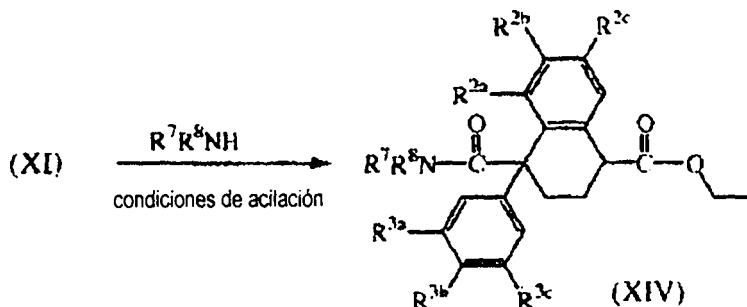


Los compuestos intermedios de fórmula (XV) se pueden preparar como se reseña a continuación. Los compuestos intermedios de fórmula (XIV) son compuestos intermedios de fórmula (IV) en donde R<sup>1</sup> representa NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>:

5

10

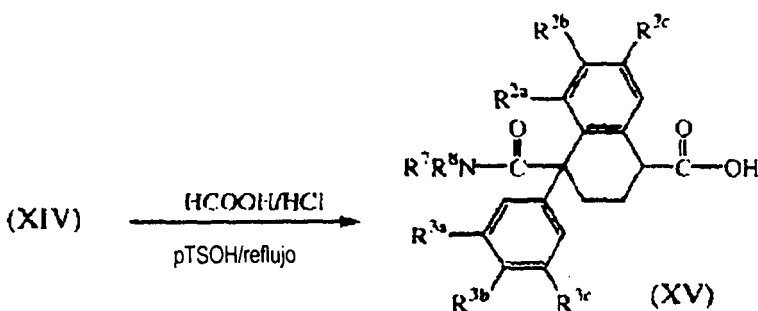
15



20

25

30



35

Los compuestos intermedios de fórmula (IV-b) se pueden preparar como se reseña a continuación. Los compuestos intermedios de fórmula (IV-b-1) se definen como compuestos intermedios de fórmula (IV-b) en donde R<sup>1</sup> representa NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> y los compuestos intermedios de fórmula (IV-b-2) se definen como compuestos intermedios de fórmula (IV-b) en donde R<sup>1</sup> representa OR<sup>9</sup>:

40

45

50

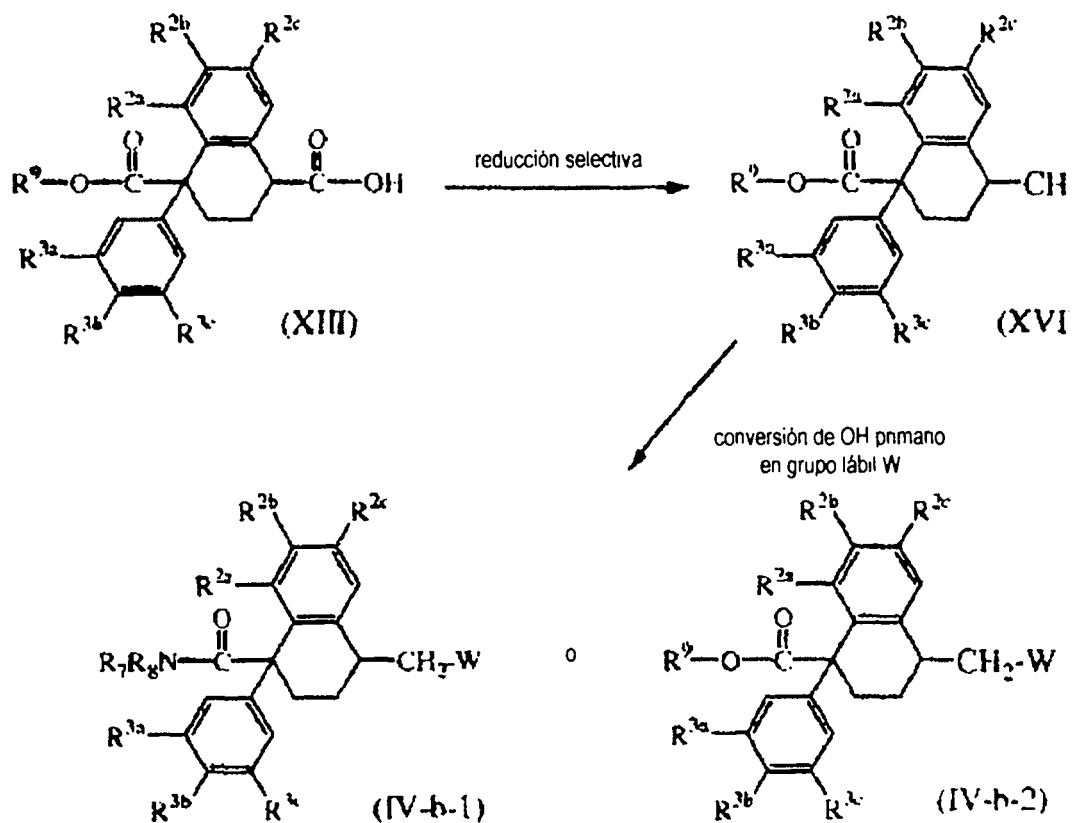


55

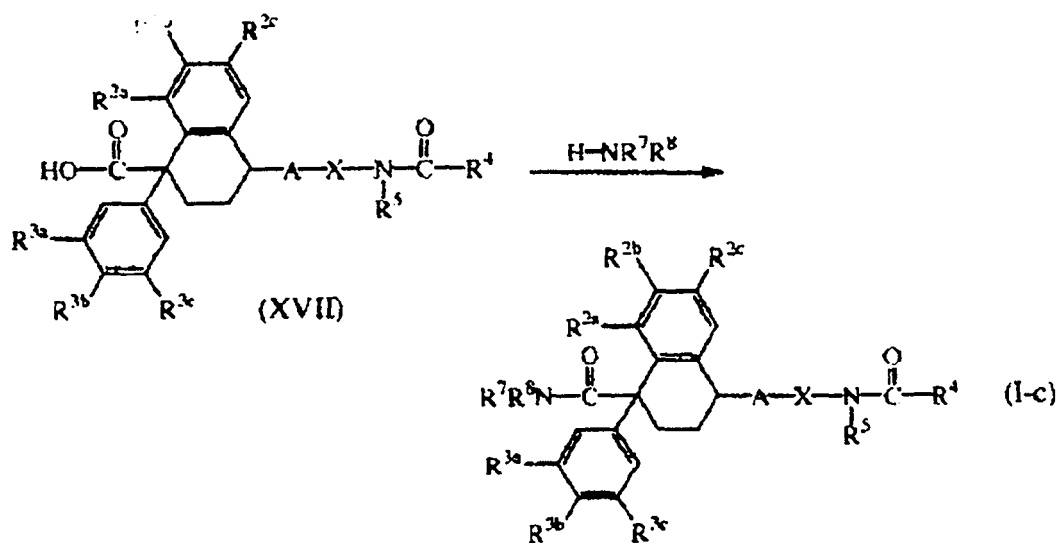
60

65

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



Los compuestos intermedios de fórmula (XVII), en donde los sustituyentes R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>2c</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, y X son como se define para los compuestos de fórmula (I), se pueden convertir en compuestos de fórmula (I-c), definidos como compuestos de fórmula (I) en donde R<sup>1</sup> representa NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, por métodos de acilación en N conocidos en la técnica utilizando como reactivo H-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>:



Los compuestos de fórmula (I) preparados en los procesos descritos anteriormente en esta memoria, pueden sintetizarse en la forma de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse unos de otros siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Aquellos compuestos de fórmula (I) que se obtienen en forma racémica pueden convertirse en las formas de sal diastereoméricas correspondientes por reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas diastereoméricas de sal se separan subsiguientemente, por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de las mismas por medio de álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantiómeras de los compuestos de fórmula (I) implica cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isómeras puras pueden derivarse también de las formas estereoquímicamente isómeras puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, con tal que reacción transcurra estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

Los compuestos de fórmula (I), las formas de *N*-óxido, las sales farmacéuticamente aceptables y formas estereoisómeras de los mismos poseen actividad favorable inhibidora de la secreción de apo B e inhibidora de MTP y actividad concomitante de reducción de los lípidos. Por tanto, los presentes compuestos de fórmula (I) son útiles como medicamento especialmente en un método de tratamiento de pacientes que sufren hiperlipidemia, obesidad, aterosclerosis o diabetes tipo II. Subsiguientemente, los presentes compuestos pueden utilizarse para la fabricación de un medicamento para tratamiento de los trastornos causados por un exceso de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) o lipoproteínas de baja densidad (LDL), y especialmente trastornos causados por el colesterol asociado con dichas VLDL y LDL. En particular, los presentes compuestos pueden utilizarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de hiperlipidemia, obesidad, aterosclerosis o diabetes tipo II.

El mecanismo principal de acción de los compuestos de fórmula (I) parece implicar la inhibición de la actividad de MTP (proteína microsomal de transferencia de triglicéridos) en los hepatocitos y las células epiteliales intestinales, dando como resultado una producción reducida de VLDL y quilomicrones, respectivamente. Este es un enfoque nuevo e innovador para la hiperlipidemia, y se espera que reduzca el LDL-colesterol y los triglicéridos por una producción hepática de VLDL y producción intestinal de quilomicrones reducidas.

Un gran número de enfermedades genéticas y adquiridas pueden dar como resultado hiperlipidemia. Las mismas pueden clasificarse en estados hiperlipidémicos primarios y secundarios. Las causas más comunes de las hiperlipidemias secundarias son diabetes mellitus, abuso de alcohol, drogas, hipotiroidismo, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, colestasis y bulimia. Hiperlipidemias primarias son hipercolesterolemia común, hiperlipidemia familiar combinada, hipercolesterolemia familiar, hiperlipidemia residual, síndrome de quilomicronemia, e hipertrigliceridemia familiar. Los presentes compuestos pueden utilizarse también para prevenir o tratar pacientes que sufren obesidad o aterosclerosis, especialmente aterosclerosis coronaria y de modo más general trastornos que están relacionados con aterosclerosis, tales como enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad vascular periférica, y enfermedad vascular cerebral. Los presentes compuestos pueden causar regresión de la aterosclerosis e inhibir las consecuencias clínicas de la aterosclerosis, particularmente la morbilidad y la mortalidad.

Teniendo en cuenta la utilidad de los compuestos de fórmula (I), se sigue que la presente invención proporciona también un método de tratamiento de animales de sangre caliente, con inclusión de humanos, (denominados generalmente pacientes en esta memoria) que sufren trastornos causados por un exceso de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) o lipoproteínas de baja densidad (LDL), y especialmente trastornos causados por el colesterol asociado con dichas VLDL y LDL. Por consiguiente, se proporciona un método de tratamiento para aliviar a pacientes que padecen afecciones tales como, por ejemplo, hiperlipidemia, obesidad, aterosclerosis o diabetes tipo II.

La apo B-48, sintetizada por el intestino, es necesaria para el ensamblaje de los quilomicrones y por consiguiente tiene un papel forzoso en la absorción intestinal de las grasas de la dieta. La presente invención proporciona compuestos que son activos como inhibidores selectivos de la MTP al nivel de la pared intestinal.

Adicionalmente, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

Con objeto de preparar las condiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, en forma de sal de adición de base o de ácido, como el ingrediente activo se combina en mezcla íntima con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede tomar una gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas se encuentran deseablemente en forma de dosis unitaria adecuada, preferiblemente, para administración oral, administración rectal, administración percutánea o inyección parenteral.

Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma oral de dosificación, puede emplearse cualquiera de los vehículos farmacéuticos líquidos usuales, tales como por ejemplo agua, glicoles, aceites, alcoholes y análogos en el caso de preparaciones o ales líquidas tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o vehículos farmacéuticos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglomerantes, agentes desintegradores y análogos en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y tabletas. Debido a su fácil administración, tabletas y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones de inyección parenteral, el vehículo farmacéutico comprenderá principalmente agua estéril,

aunque pueden incluirse otros ingredientes a fin de mejorar la solubilidad del ingrediente activo. Pueden prepararse por ejemplo soluciones inyectables utilizando un vehículo farmacéutico que comprende una solución salina, una solución de glucosa o una mezcla de ambas. Pueden prepararse también suspensiones inyectables utilizando vehículos líquidos, agentes de suspensión y análogos apropiados. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo farmacéutico comprenderá opcionalmente un agente mejorador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con menores proporciones de aditivos adecuados que no causan un efecto deletéreo significativo a la piel. Dichos aditivos pueden seleccionarse a fin de facilitar la administración del ingrediente activo a la piel y/o ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones tópicas pueden administrarse de diversas maneras, v.g., como un parche transdérmico, un toque o un ungüento. Las sales de adición de los compuestos de fórmula (I), debido a su solubilidad incrementada en agua con respecto a la forma de base correspondiente, son obviamente más adecuadas en la preparación de composiciones acuosas.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas de la invención en forma de dosis unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. "Forma de dosis unitaria", como se utiliza en esta memoria, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de dosificación unitaria son tabletas (con inclusión de tabletas ranuradas o recubiertas), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, pastillas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharadas de té, cucharadas de mesa y análogas, y múltiples segregados de las mismas.

Para administración oral, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden presentarse como formas de dosificación sólidas, por ejemplo, tabletas (tanto tragables como masticables), cápsulas o cápsulas de gel, preparadas por medios convencionales con excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglomerantes (v.g. almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y análogos), cargas (v.g. lactosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio y análogos), lubricantes (v.g. estearato de magnesio, talco, sílice y análogos), agentes desintegradores (v.g. almidón de patata, almidón-glicolato de sodio y análogos), agentes humectantes (v.g. laurilsulfato de sodio) y análogos. Dichas tabletas pueden recubrirse también por métodos bien conocidos en la técnica.

Las preparaciones líquidas para administración oral pueden presentarse v.g. en forma de soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden formularse como un producto seco para mezcla con agua y/u otro vehículo líquido adecuado antes de su utilización. Tales preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales, opcionalmente con otros aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (v.g. jarabe de sorbitol, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o grasas hidrogenadas comestibles), agentes emulsionantes (v.g. lecitina o goma arábica), vehículos no acuosos (v.g. aceite de almendras, ésteres aceitosos o alcohol etílico), edulcorantes, saborizantes, agentes de enmascaramiento y conservantes (v.g. p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo, o ácido sórbico).

Edulcorantes farmacéuticamente aceptables útiles en las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden preferiblemente al menos un edulcorante intenso tal como aspartamo, acesulfamo potásico, ciclamato de sodio, alitama, un edulcorante de dihidrocalcona, monelina, esteviosido, sucralosa (4,1',6'-triclora-4-1',6'-tridesoxigalactosacarosa) o, preferiblemente, sacarina, sacarina sódica o potásica, y opcionalmente al menos un edulcorante a granel tal como sorbitol, manitol, fructosa, sacarosa, maltosa, isomalta, glucosa, jarabe de glucosa hidrogenado, xilitol, caramelo o miel. Los edulcorantes intensos se utilizan convenientemente en concentraciones bajas. Por ejemplo, en el caso de la sacarina sódica, dicha concentración puede estar comprendida entre aproximadamente 0,04% y 0,1% (peso/volumen) de la formulación final. El edulcorante a granel puede utilizarse eficazmente en mayores concentraciones comprendidas entre aproximadamente 10% y aproximadamente 35%, con preferencia entre aproximadamente 10% y aproximadamente 15% (peso/volumen).

Los sabores farmacéuticamente aceptables que pueden enmascarar los ingredientes de sabor amargo en las formulaciones de dosificación baja son preferiblemente sabores de frutas tales como sabor de cereza, frambuesa, grosella negra o fresa. Una combinación de dos sabores puede producir resultados muy satisfactorios. En las formulaciones de dosificación alta, pueden requerirse sabores farmacéuticamente aceptables más fuertes tales como Caramelo-Chocolate, Menta Fresca, Fantasía y análogos. Cada saborizante puede estar presente en la composición final en una concentración comprendida entre aproximadamente 0,05% y 1% (peso/volumen). Se utilizan ventajosamente combinaciones de dichos sabores fuertes. Preferiblemente se utiliza un sabor que no sufra cambio alguno o pérdida de sabor y/o color en las circunstancias de la formulación.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden formular para administración parenteral por inyección, convenientemente inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea, por ejemplo por inyección de bolus o infusión intravenosa continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosis unitaria, v.g. en ampollas o envases multidosis, que incluyen un conservante añadido. Las mismas pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes isotónicos, suspendedores, estabilizadores y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar presente en forma de polvo para mezcla con un vehículo adecuado, v.g. agua estéril exenta de pirógenos, antes de su utilización.

Los compuestos de fórmula (I) pueden formularse también en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, v.g. que contienen bases convencionales de supositorios tales como manteca de cacao y/u otros glicéridos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse en asociación con otros agentes farmacéuticos, en particular las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender adicionalmente al menos un agente adicional reductor de los lípidos, conduciendo así a una denominada terapia de reducción de los lípidos combinada. Dicho agente adicional de reducción de los lípidos puede ser, por ejemplo, un fármaco conocido utilizado convencionalmente para el tratamiento de la hiperlipidemia tal como v.g. una resina secuestrante de ácidos biliares, un derivado del ácido fíbrico o ácido nicotínico como se ha mencionado previamente en los antecedentes de la invención. Agentes adicionales adecuados de reducción de los lípidos incluyen también otros inhibidores de la biosíntesis del colesterol e inhibidores de la absorción de colesterol, especialmente inhibidores de la HMG-CoA-reductasa e inhibidores de la HMG-CoA-sintasa, inhibidores de la expresión del gen de HMG-CoA-reductasa, inhibidores de CETP, inhibidores de ACAT, inhibidores de la escualeno-sintetasa, antagonistas CB-1, inhibidores de la absorción de colesterol tales como ezetimiba y análogos.

Cualquier inhibidor de la HMG-CoA-reductasa puede utilizarse como segundo compuesto en el aspecto de terapia de combinación de esta invención. El término "inhibidor de la HMG-CoA-reductasa" como se utiliza en esta memoria, a no ser que se indique otra cosa, hace referencia a un compuesto que inhibe la biotransformación de la hidroximetilglutaril-coenzima A en ácido mevalónico tal como es catalizada por la enzima HMG-CoA-reductasa. Tales "inhibidores de la HMG-CoA-reductasa" son, por ejemplo, lovastatina, simvastatina, fluvastatina, pravastatina, rivastatina y atorvastatina.

Cualquier inhibidor de la HMG-CoA-reductasa puede utilizarse como el segundo compuesto en el aspecto de terapia de combinación de esta invención. La expresión "inhibidor de la HMG-CoA-reductasa" como se utiliza en esta memoria, a no ser que se indique otra cosa, hace referencia a un compuesto que inhibe la biosíntesis de hidroximetilglutaril-coenzima A a partir de acetil-coenzima A y acetoacetil-coenzima A, catalizada por la enzima HMG-CoA-sintasa.

Cualquier inhibidor de la expresión del gen de HMG-CoA-reductasa puede utilizarse como segundo compuesto en el aspecto de terapia de combinación de esta invención. Estos agentes pueden ser inhibidores de la transcripción de HMG-CoA-reductasa que bloquean la transcripción de DNA o inhibidores de la traducción que evitan la traducción de mRNA codificante de HMG-CoA-reductasa en proteína. Tales inhibidores pueden afectar directamente a la transcripción o la traducción o pueden biotransformarse en compuestos que tienen los atributos arriba mencionados por una o más enzimas en la cascada biosintética del colesterol o pueden conducir a acumulación de un metabolito que tiene las actividades arriba mencionadas.

Cualquier inhibidor de CETP puede utilizarse como segundo compuesto en el aspecto de terapia de combinación de esta invención. El término "inhibidor de CETP" como se utiliza en esta memoria, a no ser que se indique otra cosa, se refiere a un compuesto que inhibe el transporte mediado por la proteína de transferencia de colesterol-éster (CETP) de diversos colesterol-ésteres y triglicéridos de HDL a LDL y VLDL.

Cualquier inhibidor de ACAT puede utilizarse como segundo compuesto en el aspecto de terapia de combinación de esta invención. El término "inhibidor de ACAT" como se utiliza en esta memoria, a no ser que se indique otra cosa, se refiere a un compuesto que inhibe la esterificación intracelular del colesterol de la dieta por la enzima acil-CoA:colesterol-aciltransferasa.

Puede utilizarse cualquier inhibidor de la escualeno-sintetasa como el segundo compuesto en el aspecto de terapia de combinación de esta invención. La expresión "inhibidor de la escualeno-sintetasa", como se utiliza en esta memoria, a no ser que se indique otra cosa, se refiere a un compuesto que inhibe la condensación de dos moléculas de farnesilpírofosfato para formar escualeno, catalizada por la enzima escualeno-sintetasa.

Los expertos en el tratamiento de la hiperlipidemia determinarán fácilmente la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) a partir de los resultados de tests presentados más adelante en esta memoria. En general se contempla que una dosis terapéuticamente eficaz será desde aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente desde aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal del paciente a tratar. Puede ser apropiado administrar la dosis terapéuticamente eficaz en la forma de dos o más subdosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas subdosis pueden formularse como formas de dosificación unitaria, conteniendo cada una por ejemplo desde aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 350 mg, de modo más particular desde aproximadamente 1 a aproximadamente 200 mg, del ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

La dosificación y frecuencia exactas de administración dependen del compuesto particular de fórmula (I) utilizado, la condición particular de que se trate, la gravedad de la condición de que se trate, la edad, el peso y el estado físico general del paciente particular así como otra medicación (con inclusión de los agentes adicionales de reducción de lípidos arriba mencionados), que pueda estar tomando el paciente, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Adicionalmente, dicha cantidad diaria eficaz puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del paciente tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención. Los intervalos de cantidad diaria eficaz arriba mencionados son por consiguiente sólo líneas orientativas.

*Parte experimental*

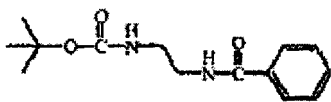
En los procedimientos descritos más adelante en esta memoria se utilizaron las abreviaturas siguientes: "ACN" significa acetonitrilo; "DCM" significa diclorometano, "DMF" significa *N,N*-dimetil-formamida; "THF" significa tetrahidrofurano; y "DIPE" significa diisopropiléter.

La resina *N*-ciclohexilcarbodiimida-*N*-metil-poliestireno HL (1,90 mmol/g) es una resina de Novabiochem 0<sub>1-6</sub>4-021; la resina base de carbonato soportada por polímero [poliestirilmetil]-trimetil-amonio-bicarbonato (5,8 mmol/g) es una resina de Novabiochem 0<sub>1-6</sub>4-041; la resina poliestireno-carbodiimida (1,90 mmol/g) es una resina de Novabiochem 0<sub>1-6</sub>4-024; la resina poliestireno-*N*-metil-morfolina HL (3,80 mmol/g) es una resina de Novabiochem 0<sub>1-6</sub>4-0211; y la resina poliestireno-bicarbonato (5,8 mmol/g) es una resina de Novabiochem 0<sub>1-6</sub>4-0419.

Las resinas de Novabiochem pueden obtenerse de Calbiochem-Novabiochem AG, Weidenmattweg 4, CH-4448, Läuflingen, Suiza.

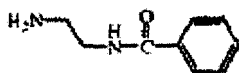
**A. Síntesis de los compuestos intermedios**

## Ejemplo A.1



a) Preparación de *compuesto intermedio (1)*

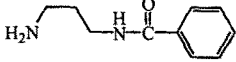
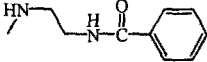
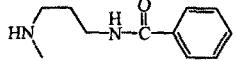
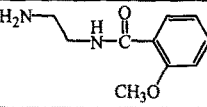
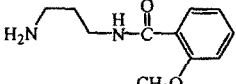
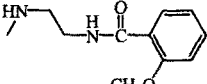
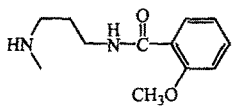
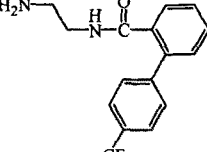
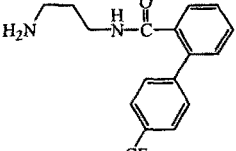
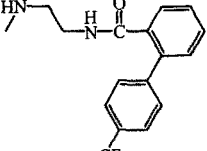
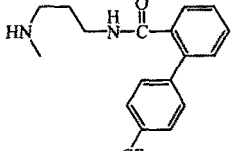
Se disolvió ácido benzenocarboxílico (0,00012 moles, 1,2 equivalentes) en DMF (0,5 ml) y se mezcló con una resina de *N*-ciclohexilcarbodiimida-*N*-metil-poliestireno HL (1,90 mmol/g) (0,10526 g, 0,0002 moles, 2 equivalentes). Se añadió 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (0,02027 g, 0,0015 moles, 1,5 equiv) en DMF (0,5 ml). Se agitó la mezcla durante 15 minutos, seguido por la adición de *N*-(terc-butoxicarbonil)-1,2-etanodiamina (0,0001 moles) en DCM (3 ml). Una vez completada la reacción, se añadió una resina de [poliestirilmetil]-trimetil-amonio-bicarbonato, base de carbonato soportada por polímero (5,8 mmol/g) (0,076 g, 0,00045 moles, 4,5 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 3 horas. Finalmente, se separaron las resinas por filtración y se lavaron tres veces con una mezcla de DCM/DMF (3/1 v/v, 1,0 ml), seguido por evaporación de los disolventes a presión reducida, produciéndose con ello el compuesto intermedio (1) (rendimiento cuantitativo; utilizado en el paso de reacción siguiente, sin purificación ulterior).



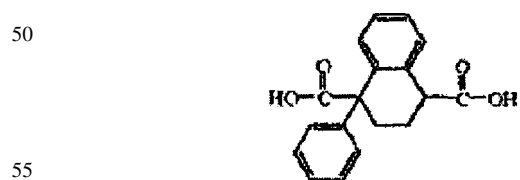
b) Preparación de *compuesto intermedio (2)*

El compuesto intermedio (1) (0,0001 moles) se disolvió en una mezcla de HCl 6 N en isopropanol (2 ml) y se agitó y calentó durante 5 horas a 65°C. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, obteniéndose con ello el compuesto intermedio (2) como su sal de adición con ácido clorhídrico.

De manera análoga, se prepararon el compuesto intermedio (3) al compuesto intermedio (8) en la forma de sus sales de ácido clorhídrico. A este efecto, en el paso de reacción a) se reemplazó el ácido benzenocarboxílico por ácido 2-metoxibenzenocarboxílico, o ácido 4'-(trifluorometil)-2-bifenilcarboxílico; y se reemplazó *N*-(terc-butoxicarbonil)-1,2-etanodiamina por *N*-(terc-butoxicarbonil)-1,3-propanodiamina, *N*-metil-*N*-(terc-butoxicarbonil)-1,2-etanodiamina o *N*-metil-*N*-(terc-butoxicarbonil)-1,3-propanodiamina.

5		
	<b>comp. intermedio (3)</b>	<b>comp. intermedio (4)</b>
10		
	<b>comp. intermedio (5)</b>	<b>comp. intermedio (6)</b>
15		
	<b>comp. intermedio (7)</b>	<b>comp. intermedio (8)</b>
20		
	<b>comp. intermedio (9); .HCl</b>	<b>comp. intermedio (10)</b>
25		
	<b>comp. intermedio (11)</b>	<b>comp. intermedio (12)</b>
30		
	<b>comp. intermedio (13)</b>	

45 Ejemplo A.2



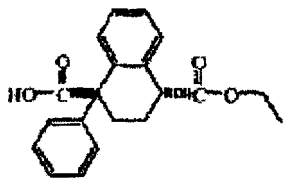
Preparación de *compuesto intermedio (14)*

60 Se añadió éster metílico del ácido 2-hidroxi-2-fenil-propiónico (0,1 moles) a una solución de ácido sulfúrico (300 ml) en agua (250 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 20 horas. El precipitado se separó por filtración y se disolvió en DCM (600 ml). Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente hasta un volumen de 100 ml. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 9 g del compuesto intermedio (14).

65

## Ejemplo A.3

5



10

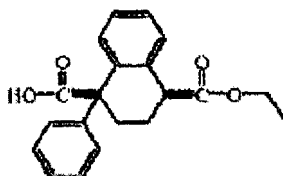
*Preparación de**compuesto intermedio (15) (trans)*

Una mezcla de compuesto intermedio (14) (1,327 moles) en etanol seco (2360 ml) se agitó y se añadió ácido sulfúrico concentrado (4 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 22 horas bajo nitrógeno y la mezcla de reacción se dejó enfriar luego durante una noche a la temperatura ambiente. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con etanol seco y se secó, obteniéndose 120 g de compuesto intermedio (15) (pf. 186-187°C).

15

Las capas de etanol se combinaron y evaporaron, y el residuo resultante se disolvió en DCM (1450 ml), se lavó con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (2 veces con 500 ml), se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se agitó en DIPE (680 ml) a una temperatura de 50-55°C y el DCM residual se separó por destilación y el concentrado se dejó en reposo durante más de 2 horas a la temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se separaron por filtración, se lavaron con DIPE (120 ml) y con pentano y se secaron luego a 40°C, obteniéndose otros 103,2 g de compuesto intermedio (15) (pf. 187-188°C).

25



30

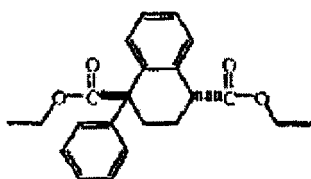
*Preparación de**compuesto intermedio (16) (cis)*

Las capas previas de DIPE/pentano se evaporaron y el residuo se disolvió en ACN seco (200 ml), después de lo cual se evaporó nuevamente el disolvente, obteniéndose 166,3 g de compuesto intermedio (16) (pf. 75°C).

35

## Ejemplo A.4

40



45

*Preparación de**compuesto intermedio (17)*

50

El compuesto intermedio (15) (0,03 moles) se agitó en cloroformo (50 ml). Se añadió cloruro de tionilo (0,06 moles) y la mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo durante 4 horas hasta que cesó el desprendimiento de gas. La mezcla de reacción se concentró por evaporación del disolvente. Se añadió cloroformo (200 ml) y se evaporó de nuevo el disolvente, obteniéndose un residuo que se añadió lentamente a etanol seco (100 ml) que se enfrió en un baño de hielo-agua a  $\pm 5^\circ\text{C}$ . Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se dejó calentar a la temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas a la temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente, obteniéndose el compuesto intermedio (17) (pf. 78-80°C).

55

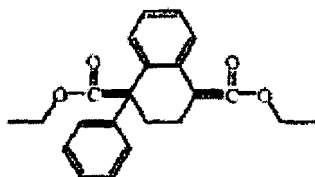
60

65

## ES 2 346 014 T3

El compuesto intermedio (18) se preparó análogamente pero a partir del compuesto intermedio (16).

5



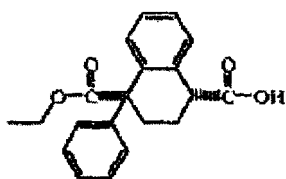
10

Preparación de

compuesto intermedio (18)

15 Ejemplo A.5

20



25

Preparación de

compuesto intermedio (19)

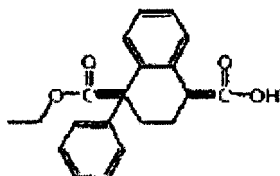
30

Una mezcla de compuesto intermedio (17) (0,0567 moles) y ácido p-tolueno-sulfónico (1 g) se agitó y se calentó a reflujo en una mezcla de ácido fórmico (500 ml) y HCl concentrado (125 ml) durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró por evaporación del disolvente, se disolvió el residuo en DCM, se lavó con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y se secó. Se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano 1/9), obteniéndose el compuesto intermedio (19) (pf. 115-118°C).

35

El compuesto intermedio (20) (pf. 133-135°C) se preparó análogamente pero a partir del compuesto intermedio (18).

40



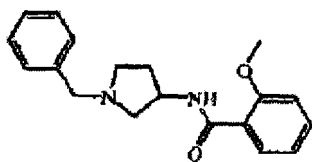
Preparación de

compuesto intermedio (20)

45

Ejemplo A.6

50



55

a) Preparación de

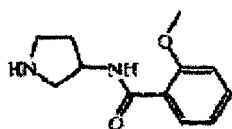
compuesto intermedio (21)

60

Se disolvió ácido 2-metoxi-benzoico (0,028 moles) en DCM (150 ml). Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (8,2 ml) a esta mezcla y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas y 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó el disolvente. se añadió luego DCM (150 ml) y se evaporó nuevamente el disolvente. El compuesto bruto se disolvió en DCM (150 ml). Se añadió primeramente 1-(fenilmetil)-3-pirrolidinamina (0,028 moles) y a continuación se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (75 ml). La mezcla se dejó reaccionar durante 2 horas. Después de ello se separaron las capas. La capa orgánica separada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se trató en diisopropil-éter y el compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: desde 100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> hasta 3% CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente, obteniéndose 7,14 g del compuesto intermedio (21).

65

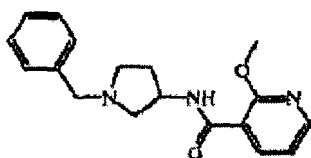
## ES 2 346 014 T3



5 b) Preparación de *compuesto intermedio (22)*

Una mezcla del compuesto intermedio (21) (0,023 moles) en CH<sub>3</sub>OH (150 ml) se hidrogenó con paladio sobre carbono al 10% (1 g) como catalizador. Después de la absorción de hidrógeno (1 equivalente), se separó el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa (Shandon Hyperprep<sup>®</sup> C18 BDS (Base Deactivated Sílica) 8 μm, 250 g, D.I. 5 cm). Se aplicó un gradiente con 2 ó 3 fases móviles (fase A: una solución al 0,25% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> en agua; fase B: CH<sub>3</sub>OH (opcional); fase C: CH<sub>3</sub>CN). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, obteniéndose 2,56 g de compuesto intermedio (22).

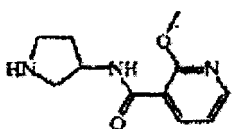
15 Ejemplo A.7



20 a) Preparación de *compuesto intermedio (23)*

Se disolvió ácido 2-metoxi-3-piridinacarboxílico (0,028 moles) en DCM (150 ml). Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (8,2 ml; 0,112 moles) a esta mezcla y se calentó a reflujo la mezcla durante 2 horas y 30 minutos. Se evaporó el disolvente. Se añadió luego DCM (150 ml) y se evaporó de nuevo el disolvente. El compuesto bruto se disolvió en DCM (150 ml). Se añadió primeramente 1-(fenilmetil)-3-pirrolidinamina (0,028 moles) y a continuación una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (75 ml). La mezcla se dejó reaccionar durante 2 horas. A continuación se separaron las capas. La capa orgánica separada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: desde 100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> hasta CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1/100). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente, obteniéndose 7,97 g de compuesto intermedio (23).

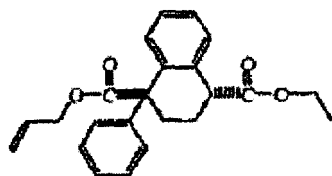
35



40 b) Preparación de *compuesto intermedio (24)*

Una mezcla de compuesto intermedio (23) (0,026 moles) en CH<sub>3</sub>OH (150 ml) se hidrogenó con paladio sobre carbono al 10% (1 g) como catalizador. Después de la absorción de hidrógeno (1 equivalente), se separó el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa (Shandon Hyperprep<sup>®</sup> C18 BDS (Sílice Desactivada con Base) 8 μm, 250 g, D.I. 5 cm). Se aplicó un gradiente con 2 ó 3 fases móviles (fase A: una solución al 0,25% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> en agua; fase B: CH<sub>3</sub>OH (opcional); fase C: CH<sub>3</sub>CN). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, obteniéndose 3,01 g de compuesto intermedio (24).

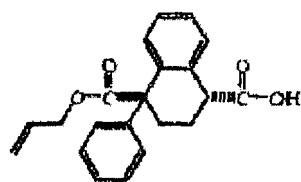
50 Ejemplo A.8



60 a) Preparación de *compuesto intermedio 25*

Una solución de éster etílico del ácido trans-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1,4-dicarboxílico (0,15 moles) en NaHCO<sub>3</sub> (0,15M en 200 ml de agua) se agitó y se añadió Aliquat<sup>™</sup> (0,15 moles) (una mezcla de cloruros de tri-C<sub>8-10</sub>-alquilmetil-amonio cuaternario) y 3-bromo-1-propeno (0,75 moles) en DCM (200 ml). Se agitó luego la mezcla de reacción durante 4 días a 20°C y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con DCM (300 ml) y las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO<sub>4</sub>). Se evaporó el disolvente y el residuo se agitó en hexano (500 ml), y se enfrió luego a 0°C. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con hexano y se secó durante una noche a 60°C, obteniéndose 46 g de compuesto intermedio (25).

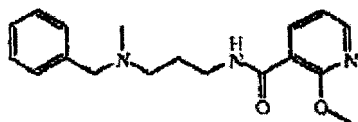
65



b) Preparación de *compuesto intermedio (26)*

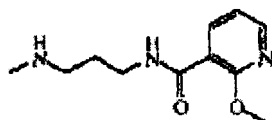
Se añadieron ácido clorhídrico concentrado (28%) (100 ml) y ácido 4-metil-bencenosulfónico (0,7 g) a una solución de compuesto intermedio (25) (0,13 moles) en ácido fórmico (400 ml), y la mezcla de reacción se agitó luego y se calentó a reflujo durante 6 horas. Se evaporó el disolvente y el residuo se repartió entre DCM (300 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (200 ml). Se separó la capa de DCM, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó el disolvente. El residuo se trituró bajo éter para dar un sólido (I) y se concentraron las aguas madres, después de lo cual se cristalizó en una mezcla acetato de etilo/hexano para dar un sólido (II). Los sólidos (I) y (II) se combinaron y se purificaron por cromatografía flash en columna (eluyente: DCM/CH<sub>3</sub>OH 95/5). Se recogieron las fracciones de producto, se evaporó el disolvente y el residuo se trituró en hexano. Este residuo se trituró luego en éter y se separó por filtración, para dar un sólido, obteniéndose 7 g de compuesto intermedio (26) (pf. 138-139°C).

Ejemplo A.9



a) Preparación de *compuesto intermedio 27*

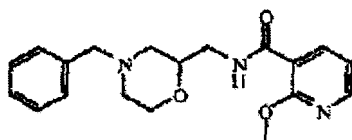
Se disolvió ácido 2-metoxi-3-piridinacarboxílico (0,028 moles) en DCM (150 ml). Se añadió gota a gota a esta mezcla cloruro de tionilo (8 ml; 0,112 moles) y se calentó la mezcla a reflujo durante 2 horas y 30 minutos. Se evaporó el disolvente. Se añadió luego DCM (150 ml) y se evaporó de nuevo el disolvente. El compuesto bruto se disolvió en DCM (150 ml). Se añadió primeramente *N*-metil-*N*-(fenilmetil)-1,3-propanodiamina (0,028 moles) y se añadió a continuación una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (75 ml). La mezcla se dejó reaccionar durante 2 horas. A continuación, se separaron las capas. La capa orgánica separada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: desde 100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> hasta CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1/100). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, obteniéndose 8,71 g de compuesto intermedio (27).



b) Preparación de *compuesto intermedio (28)*

Una mezcla de compuesto intermedio (27) (0,028 moles) en CH<sub>3</sub>OH (150 ml) se hidrogenó con paladio sobre carbono al 10% (2 g) como catalizador. Después de la absorción de hidrógeno (1 equivalente), se separó el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado. El residuo se cristalizó en 2-propanol con adición de HCl (6N) en 2-propanol. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa (Shandon Hyperprep<sup>®</sup> C18 BDS (Sílice Desactivada con Base) 8 μm, 250 g, D.I. 5 cm). Se aplicó un gradiente con 2 ó 3 fases móviles (fase A: una solución al 0,25% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> en agua; fase B: CH<sub>3</sub>OH (opcional); fase C: CH<sub>3</sub>CN). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, obteniéndose 2,65 g de compuesto intermedio (28).

Ejemplo A.10

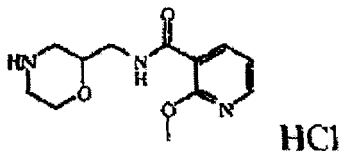


a) Preparación de *compuesto intermedio (29)*

Se disolvió ácido 2-metoxi-3-piridinacarboxílico (0,00485 moles) en DCM (50 ml). Se añadió gota a gota a esta mezcla cloruro de tionilo (1,4 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas y 30 minutos. Se evaporó el disolvente. A continuación se añadió DCM (50 ml) y se evaporó de nuevo el disolvente. El compuesto bruto se disolvió

## ES 2 346 014 T3

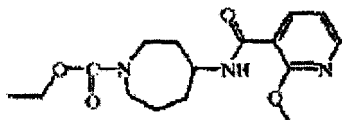
en DCM (50 ml). Primeramente se añadió 4-(fenilmetil)-2-morfolinametamina (0,00485 moles) y a continuación se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (25 ml). La mezcla se dejó reaccionar durante 2 horas. A continuación se separaron las capas. La capa orgánica separada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: desde 100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> hasta CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1/100). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, obteniéndose 1,6 g de compuesto intermedio (29).



b) Preparación de compuesto intermedio (30)

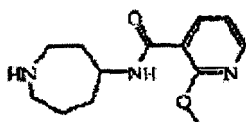
Una mezcla de compuesto intermedio (29) (0,0049 moles) en CH<sub>3</sub>OH (50 ml) se hidrogenó con paladio sobre carbono (0,4 g) como catalizador. Después de la absorción de hidrógeno (1 equivalente), se separó el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado. El residuo se cristalizó en 2-propanol con adición de HCl (6N) en 2-propanol. El producto se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,8 g de compuesto intermedio (30), que se aisló como sal de ácido clorhídrico.

Ejemplo A.11



a) Preparación de compuesto intermedio (31)

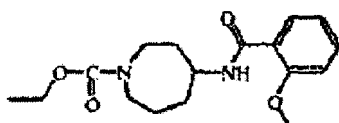
Se disolvió ácido 2-metoxi-3-piridinacarboxílico (0,0269 moles) en DCM (150 ml). Se añadió gota a gota a esta mezcla cloruro de tionilo (8 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas y 30 minutos. Se evaporó el disolvente. Se añadió a continuación DCM (150 ml) y se evaporó de nuevo el disolvente. El compuesto bruto se disolvió en DCM (150 ml). Se añadió en primer lugar éster etílico del ácido 4-aminohexahidro-1H-azepina-1-carboxílico (0,0269 moles) y a continuación se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (75 ml). La mezcla se dejó reaccionar durante 2 horas. Se separaron luego las capas. La capa orgánica separada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: desde 100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> hasta CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1/100). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente, obteniéndose 8,63 g de compuesto intermedio (31).



b) Preparación de compuesto intermedio (32)

Se disolvió el compuesto intermedio (31) (0,026 moles) en CH<sub>3</sub>OH (60 ml). Se añadió hidróxido de potasio (7 g) y la mezcla se reaccionó se calentó a reflujo durante 5 horas. Se añadió DCM a la mezcla de reacción y la capa orgánica se lavó dos veces con agua. Se secó la capa orgánica separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa (Shandon Hyperprep<sup>®</sup> C18 BDS (Sílice Desactivada con Base) 8 μm, 250 g, D.I. 5 cm). Se aplicó un gradiente con 2 ó 3 fases móviles (fase A: una solución al 0,25% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> en agua; fase B: CH<sub>3</sub>OH (opcional); fase C: CH<sub>3</sub>CN). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, obteniéndose 2,01 g de compuesto intermedio (32).

Ejemplo A.12

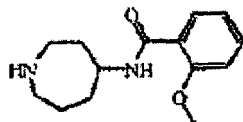


a) Preparación de compuesto intermedio (33)

Se disolvió ácido 2-metoxi-benzoico (0,0269 moles) en DCM (150 ml). Se añadió gota a gota a esta mezcla cloruro de tionilo (8 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas y 30 minutos. Se evaporó el disolvente. Se añadió luego DCM (150 ml) y se evaporó de nuevo el disolvente. El compuesto bruto se disolvió en DCM (150 ml). Se

## ES 2 346 014 T3

añadió primeramente éster etílico del ácido 4-aminohexahidro-1*H*-azepina-1-carboxílico (0,0269 moles) y se añadió a continuación una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (75 ml). La mezcla se dejó reaccionar durante 2 horas. Se separaron a continuación las capas. La capa orgánica separada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: desde 100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> hasta CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1/100). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente, obteniéndose 8,5 g del compuesto intermedio (33).



b) Preparación de

compuesto intermedio (34)

Se disolvió el compuesto intermedio (33) (0,0262 moles) en CH<sub>3</sub>OH (120 ml) y se añadió agua (1 ml). Se añadió luego hidróxido de sodio (7 g) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 72 horas. Se evaporaron los disolventes y se añadieron agua y DCM. La capa orgánica se lavó con agua. La capa orgánica separada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa (Shandon Hyperprep<sup>®</sup> C18 BDS (Sílice Desactivada con Base) 8 μm, 250 g, D.I. 5 cm). Se aplicó un gradiente con 2 ó 3 fases móviles (fase A: una solución al 0,25% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> en agua; fase B: CH<sub>3</sub>OH (opcional); fase C: CH<sub>3</sub>CN). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, obteniéndose 4,02 g de compuesto intermedio (34).

### B. Preparación de los compuestos finales

#### Ejemplo B.1

Una mezcla de compuesto intermedio (2) (0,0001 moles), una resina de poliestireno-carbodiimida (1,90 mmol/g) (una resina de poliestireno-*N*-metil-morfolina HL (3,80 mmol/g)) (0,0005 moles, 0,132 g), una solución de compuesto intermedio (19) (0,00015 moles) en DCM (1 ml) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (0,0015 moles, 0,020 g) en THF (1 ml) se agitó mediante sacudidas durante una noche a la temperatura ambiente. Se añadió una resina de poliestireno-bicarbonato (5,8 mmol/g) (0,0005 moles, 0,0086 g) como agente de barrido para eliminar el exceso de HOBT. La mezcla de reacción se agitó mediante sacudidas durante 2 horas, se filtró, y se evaporó el filtrado, obteniéndose el compuesto (1).

#### Ejemplo B.2

Se añadió DMF (3 gotas) a una solución de compuesto intermedio (19) (0,025 moles) en DCM (100 ml) y se añadió luego cloruro de tionilo (0,1 moles). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo durante 1 hora, después de lo cual se evaporó el disolvente. Se añadió DCM y se evaporó el disolvente. El residuo resultante se disolvió en DCM (100 ml) y se añadió a continuación compuesto intermedio (7) (0,025 moles), seguido por una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a la temperatura ambiente y se separaron las capas. La capa orgánica se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se separó en sus enantiómeros por cromatografía líquida de alta resolución (Chiralpak AD) (eluyente: hexano/etanol 80/20). Se recogieron dos fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Los residuos se trituraron cada uno bajo DIPE y se recogieron luego los productos deseados, obteniéndose 4,84 g de compuesto (25) y 4,72 g de compuesto (26).

#### Ejemplo B.3

Una solución de compuesto intermedio (19) (0,025 moles) en DCM (100 ml) se agitó y se calentó a reflujo con cloruro de tionilo (0,1 moles) durante 1 hora y se evaporó luego el disolvente. Se añadió DCM nueva y el exceso de cloruro de tionilo se eliminó por evaporación. El residuo se disolvió en DCM (50 ml) y la solución resultante se añadió a una mezcla de compuesto intermedio (9) (0,025 moles) en DCM (50 ml). Se añadió una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se separaron las capas, y la capa orgánica se lavó con HCl diluido, se secó y se evaporó el disolvente. El residuo obtenido se separó en sus enantiómeros por purificación mediante HPLC (fase quiral AD) (eluyente: hexano/etanol 60/40), obteniéndose 5,02 g de compuesto (27) y 5,05 g de compuesto (28).

#### Ejemplo B.4

Se disolvió el compuesto intermedio (26) (1 g; 0,0030 moles) en DCM (15 ml). Se añadió gota a gota a esta solución cloruro de tionilo (0,54 ml; 0,0075 moles) y se añadieron unas cuantas gotas de DMF. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. Se evaporó el disolvente. Se añadió DCM (15 ml) al residuo y el disolvente se evaporó de nuevo. La mezcla bruta se disolvió en DCM (15 ml) y se añadieron primeramente compuesto intermedio (9) (0,003 moles) y luego solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se separaron las capas. La capa orgánica separada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose 1,6 g de compuesto (34).

## ES 2 346 014 T3

### Ejemplo B.5

Se disolvió el compuesto (38) (0,00297 moles) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se borboteó con nitrógeno y se añadió luego tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,070 g). La mezcla se enfrió a 0°C con un baño de hielo y se añadió luego borohidruro de sodio (0,00297 moles). Se continuó el enfriamiento durante 4 horas y la mezcla se dejó reaccionar durante una noche a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extinguió luego con HCl (1N) y se extrajo con DCM. La capa orgánica separada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El producto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH) desde 99/1 hasta 90/10). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporaron los disolventes a vacío. El residuo se redisolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH y se trató con carbón vegetal activado. La mezcla se filtró a través de decalita y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa (Shandon Hyperprep<sup>®</sup> C18 BDS (Sílice Desactivada con Base) 8 μm, 250 g, D.I. 5 cm). Se aplicó un gradiente con 2 ó 3 fases móviles (fase A: una solución al 0,25% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> en agua; fase B: CH<sub>3</sub>OH (opcional); fase C: CH<sub>3</sub>CN). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Se redisolvió el residuo en DCM y se añadió la solución a diisopropil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó el sólido, obteniéndose 0,016 g de compuesto (29).

### Ejemplo B.6

a) El compuesto (34) (0,0030 moles) se disolvió en THF (20 ml). La mezcla de reacción se borboteó con nitrógeno y se añadió luego tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,00006 moles). La mezcla se enfrió a 0°C con un baño de hielo y se añadió luego borohidruro de sodio (0,003 moles). Se continuó enfriando durante 4 horas y la mezcla se dejó reaccionar durante una noche a la temperatura ambiente. A continuación se extinguió la mezcla de reacción con HCl (1N) y se extrajo con DCM. La capa orgánica separada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El producto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM/MeOH) desde 99/1 hasta 90/10). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporaron los disolventes a vacío. El residuo se redisolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH y se trató con carbón vegetal activado. La mezcla se filtró sobre decalita y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa (Shandon Hyperprep<sup>®</sup> C18 BDS (Sílice Desactivada con Base) 8 μm, 250 g, D.I. 5 cm). Se aplicó un gradiente con 2 ó 3 fases móviles (fase A: una solución al 0,25% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> en agua; fase B: CH<sub>3</sub>OH (opcional); fase C: CH<sub>3</sub>CN). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en DCM y esta solución se añadió a heptadiisopropil-éter. El precipitado se separó por filtración y el sólido blanco se secó, obteniéndose el ácido trans-4-[[3-(2-metoxi-benzoilamino)-propil]-metil-carbamoil]-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-carboxílico (compuesto intermedio (35)).

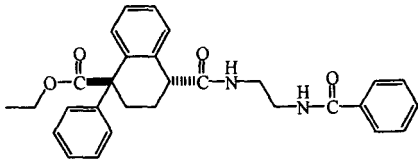
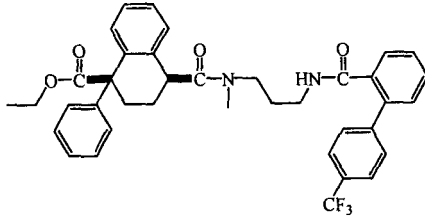
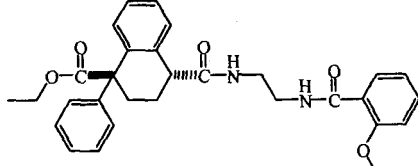
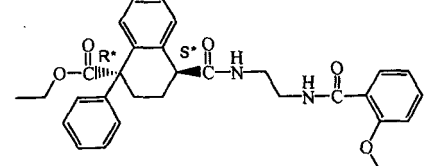
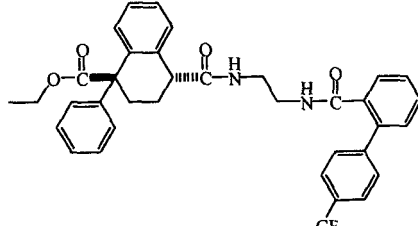
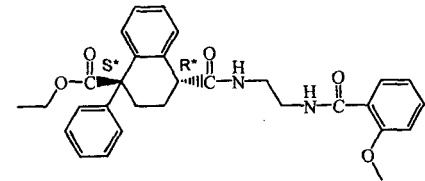
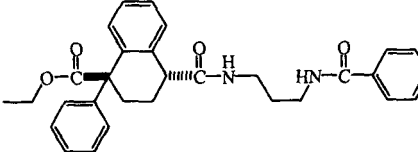
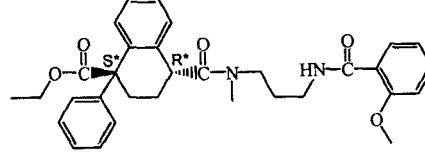
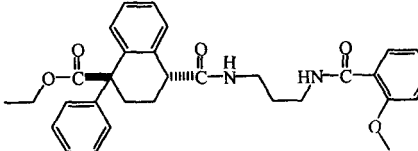
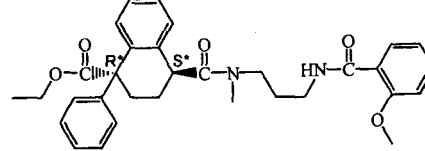
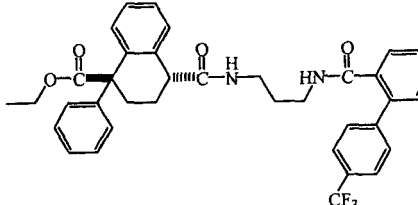
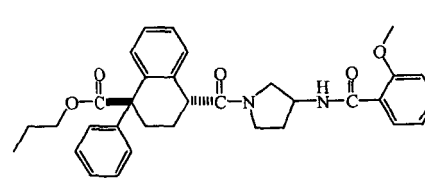
b) Se disolvió el compuesto intermedio (35) (0,000199 moles, 0,100 g) en DCM seco (2 ml). Se añadieron a continuación a la mezcla 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol (1,2 equivalentes, 0,032 g), monohidrocloruro de *N*'-(etilcarbonimidol)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina (1,2 eq., 0,046 g) e hidrocloruro de 3-aminopropanoato de metilo (3 equivalentes, 0,083 g) y *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propanamina (10 equivalentes, 0,329 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una cantidad adicional de hidrocloruro de 3-aminopropanoato de metilo (3 equivalentes, 0,083 g) y la mezcla se lavó 3 veces con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se secó la capa orgánica separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó luego por cromatografía en columna (100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> hasta 2% CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente, obteniéndose el compuesto (31).

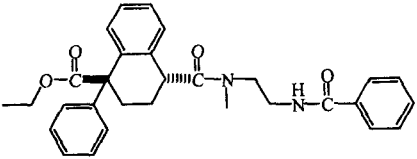
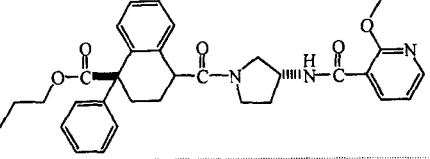
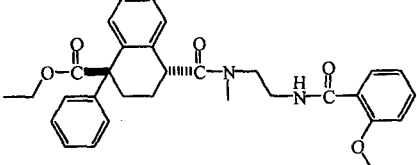
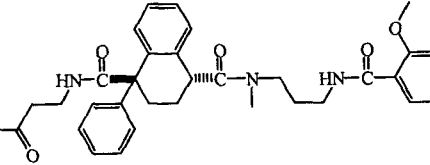
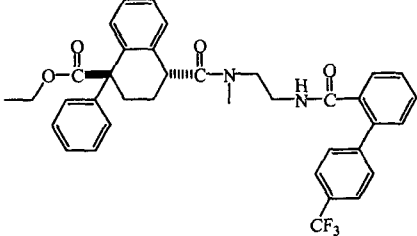
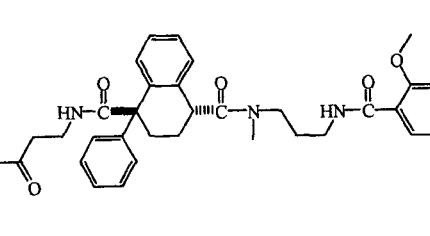
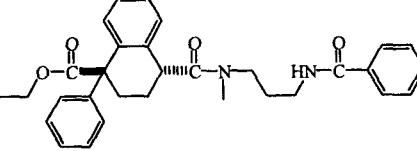
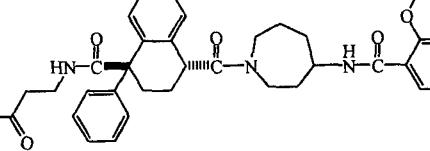
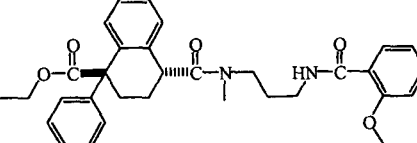
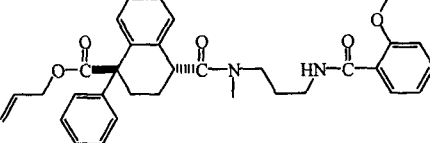
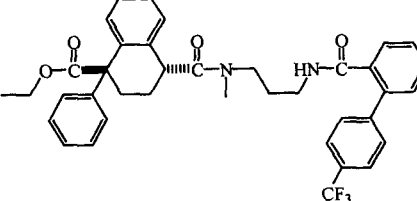
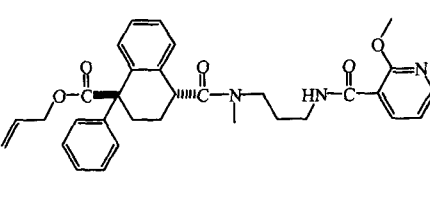
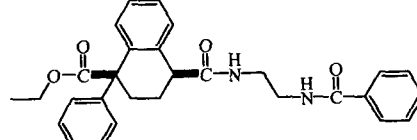
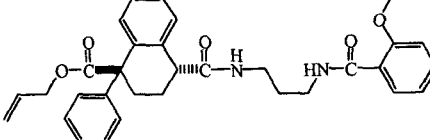
### Ejemplo B.7

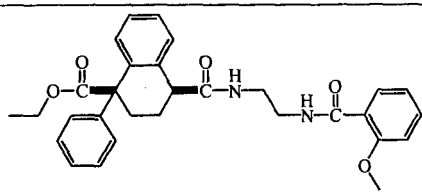
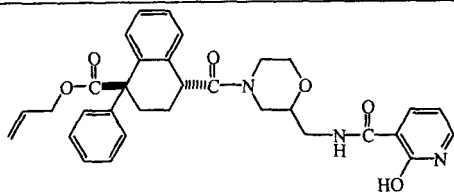
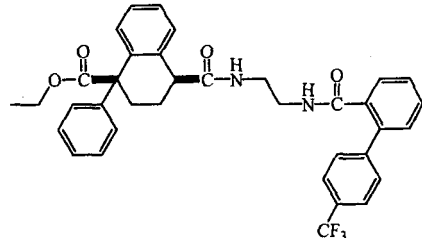
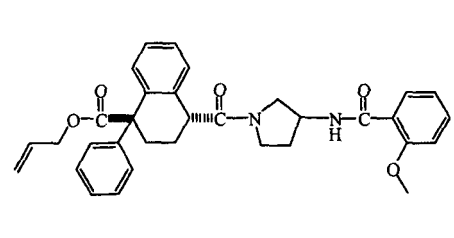
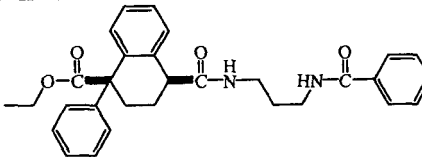
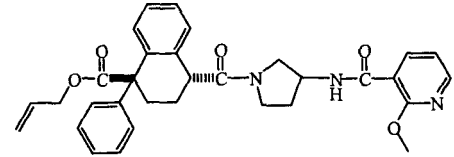
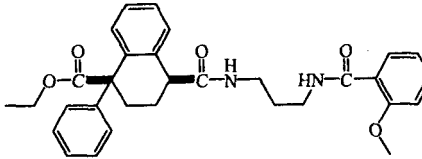
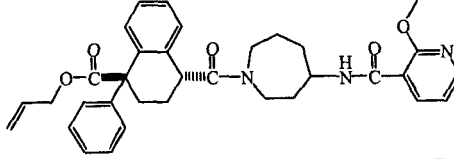
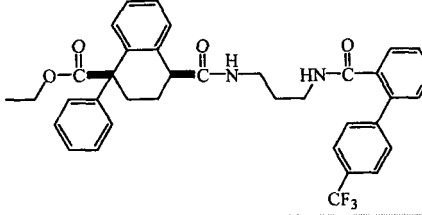
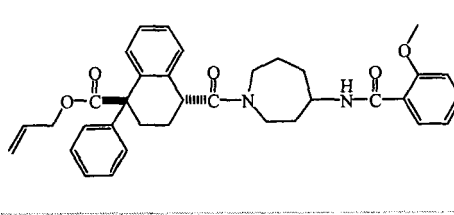
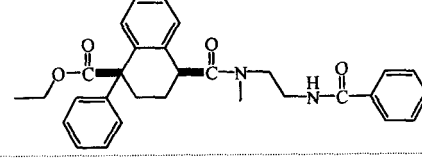
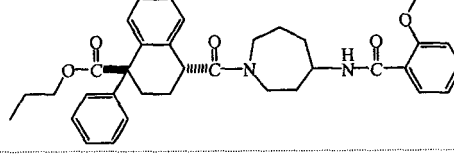
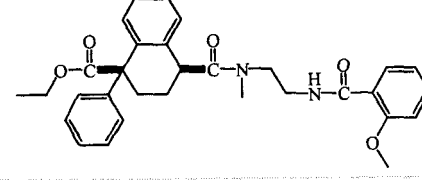
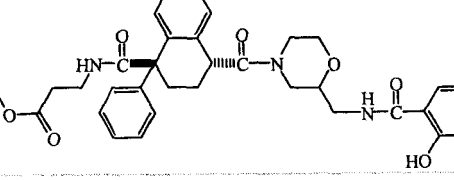
El compuesto intermedio (19) (0,00376 moles, 1,22 g) se disolvió en DCM seco (20 ml). Se añadieron luego a la mezcla HOBt (0,00451 moles, 0,733 g), hidrocloruro de 1-etil-3-(3'-dimetil-aminopropil)carbodiimida (EDCI) (0,00451 moles, 1,04 g), y el compuesto intermedio (24) (0,00451 moles) y DIPEA (0,0376 moles, 7,4 ml) se añadieron a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una cantidad adicional de compuesto intermedio (24) (0,00451 moles) y la mezcla se lavó tres veces con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica separada se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó luego por cromatografía en columna flash (desde 100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> hasta CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1/20). La fracción del producto deseada se recogió y se evaporó el disolvente, obteniéndose el compuesto (45).

La Tabla F-1 enumera los compuestos que se prepararon de acuerdo con uno de los ejemplos anteriores. La configuración estereoquímica para algunos compuestos ha sido designada como R\*, o S\* indicando una estereoquímica relativa cuando la estereoquímica absoluta se desconoce, aunque el compuesto propiamente dicho ha sido aislado como un solo estereoisómero y es por tanto enantioméricamente puro. Para algunos compuestos se ha incluido el punto de fusión (p.f.).

TABLA F-1

<p>5</p>  <p>10</p>	 <p>15</p>
<p>Co. No. 1; Ej. B.1; trans</p>	<p>Co. No. 24; Ej. B.1; cis</p>
 <p>20</p>	 <p>25</p>
<p>Co. No. 2; Ej. B.1; trans</p>	<p>Co. No. 25; Ej. B.2; (R*, S*); pf. 166.4 – 167.8°C (Büchi visual)</p>
 <p>30</p>	 <p>35</p>
<p>Co. No. 3; Ej. B.1; trans</p>	<p>Co. No. 26; Ej. B.2; (S*, R*); pf. 165.1 – 166.3°C; (Büchi visual)</p>
 <p>40</p>	 <p>45</p>
<p>Co. No. 4; Ej. B.1; trans</p>	<p>Co. No. 27; Ej. B.3; (S*, R*)</p>
 <p>50</p>	 <p>55</p>
<p>Co. No. 5; Ej. B.1; trans</p>	<p>Co. No. 28; Ej. B.3; (R*, S*)</p>
 <p>60</p>	 <p>65</p>
<p>Co. No. 6; Ej. B.1; trans</p>	<p>Co. No. 29; Ej. B.5</p>

<p>5</p> 	
<p>Co. No. 7; Ej. B.1; trans</p>	<p>Co. No. 30; Ej. B.5; trans</p>
<p>10</p> 	<p>15</p> 
<p>Co. No. 8; Ej. B.1; trans</p>	<p>Co. No. 31; Ej. B.6; trans</p>
<p>20</p> 	<p>25</p> 
<p>Co. No. 9; Ej. B.1; trans</p>	<p>Co. No. 32; Ej. B.6; trans</p>
<p>30</p> 	<p>35</p> 
<p>Co. No. 10; Ej. B.1; trans</p>	<p>Co. No. 33; Ej. B.6; trans</p>
<p>40</p> 	<p>45</p> 
<p>Co. No. 11; Ej. B.1; trans</p>	<p>Co. No. 34; Ej. B.4; trans</p>
<p>50</p> 	<p>55</p> 
<p>Co. No. 12; Ej. B.1; trans</p>	<p>Co. No. 35; Ej. B.4; trans</p>
<p>60</p> 	<p>65</p> 
<p>Co. No. 13; Ej. B.1; cis</p>	<p>Co. No. 36; Ej. B.4; trans</p>

<p>5</p> 	
<p>Co. No. 14; Ej. B.1; cis</p>	<p>Co. No. 37; Ej. B.4; trans</p>
<p>10</p> 	
<p>Co. No. 15; Ej. B.1; cis</p>	<p>Co. No. 38; Ej. B.4; trans</p>
<p>15</p> 	
<p>Co. No. 16; Ej. B.1; cis</p>	<p>Co. No. 39; Ej. B.4; trans</p>
<p>20</p> 	
<p>Co. No. 17; Ej. B.1; cis</p>	<p>Co. No. 40; Ej. B.4; trans</p>
<p>25</p> 	
<p>Co. No. 18; Ej. B.1; cis</p>	<p>Co. No. 41; Ej. B.4; trans</p>
<p>30</p> 	
<p>Co. No. 19; Ej. B.1; cis</p>	<p>Co. No. 42; Ej. B.5; trans</p>
<p>35</p> 	
<p>Co. No. 20; Ej. B.1; cis</p>	<p>Co. No. 43; Ej. B.6; trans</p>

5		
10	<b>Co. No. 21; Ej. B.1; cis</b>	<b>Co. No. 44; Ej. B.6; trans</b>
15		
20	<b>Co. No. 22; Ej. B.1; cis</b>	<b>Co. No. 45; Ej. B.7</b>
25		
	<b>Co. No. 23; Ej. B.1; cis</b>	

30

*Identificación de los compuestos*

## Procedimiento General A

35

La medida por HPLC se realizó utilizando un sistema Alliance HT 2790 (Waters) que comprendía una bomba cuaternaria con desgasificador, un tomamuestras automático, un horno de columna (ajustado a 40°C, a no ser que se indique otra cosa), un detector de red de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los métodos respectivos más adelante. El flujo procedente de la columna se dividió a un espectrómetro MS. El detector MS se configuró con una fuente de ionización por electropulverización. Los espectros de masas se adquirieron por escaneo desde 100 a 1000 en un segundo utilizando un tiempo de residencia de 0,1 segundo. El voltaje de la aguja capilar era 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 140°C. Se utilizó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de los datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-OpenLynx.

40

45

## Procedimiento General B

50

La medida por LC se realizó utilizando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprendía una bomba binaria, un organizador de muestras, un calentador de columna (ajustado a 55°C), un detector de red de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los métodos respectivos más adelante. El flujo de la columna se dividió a un espectrómetro MS. El detector MS estaba configurado con una fuente de ionización por pulverización electrónica. Los espectros de masas se adquirieron por escaneo desde 100 a 1000 en 0,18 segundos utilizando un tiempo de residencia de 0,02 segundos. El voltaje de la aguja capilar era 3,5 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 140°C. Se utilizó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de los datos se realizó con un sistema de datos Water-Micromass MassLynx-OpenLynx.

55

## Método 1

60

Además del procedimiento general A: La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna XTerra MS C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se utilizaron tres fases móviles (fase móvil A: 95% acetato de amonio 25 mM + 5% acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición de gradiente desde 100% A a 1% A, 49% B y 50% C en 6,5 minutos, hasta 1% A y 99% B en 1 minuto, y se mantuvieron estas condiciones durante 1 minuto, después de lo cual se reequilibraron con 100% A durante 1,5 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje del cono era 10 V para modo de ionización positivo y 20 V para modo de ionización negativo.

65

## ES 2 346 014 T3

### Método 2

Además del procedimiento general B: La UPLC (Cromatografía Líquida de Ultra-Resolución) en fase inversa se llevó a cabo en una columna híbrida etilsiloxano puenteado/sílice (BEH) C18 (1,7  $\mu$ m, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 ml/min. Se utilizaron dos fases móviles (fase móvil A: 0,1% ácido fórmico en agua/metanol 95/5; fase móvil B: metanol) para ejecutar una condición de gradiente desde 95% A y 5% B a 5% A y 95% B en 1,3 minutos y mantenimiento durante 0,2 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 0,5  $\mu$ l. El voltaje del cono era 10 V para modo de ionización positivo y 20 V para modo de ionización negativo.

### 10 Método 3

Además del procedimiento general A: La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en un Chromolith (4,6 x 25 mm) con un caudal de 3 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 95% acetato de amonio 25 mM + 5% acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición de gradiente desde 96% A, 2% B y 2% C, hasta 49% B y 49% C en 0,9 minutos, hasta 100% B en 0,3 minutos y mantenimiento durante 0,2 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 2  $\mu$ l. El voltaje del cono era 10 V para modo de ionización positivo y 20 V para modo de ionización negativo.

### TABLA

#### *Datos analíticos*

25 Cuando un compuesto es una mezcla de isómeros que dan picos diferentes en el método LCMS, se da únicamente el tiempo de retención del componente principal en la tabla LCMS (R<sub>t</sub>: Tiempo de retención en minutos).

Co. No.	R <sub>t</sub>	(MH) <sup>+</sup>	Proc.	Co. No.	R <sub>t</sub>	(MH) <sup>+</sup>	Proc.	Co. No.	R <sub>t</sub>	(MH) <sup>+</sup>	Proc.
1	5,93	471	1	15	6,72	615	1	29	1,34	541	2
2	6,06	501	1	16	6,13	485	1	30	1,36	542	2
3	6,65	615	1	17	6,23	515	1	31	1,20	586	2
4	6,06	485	1	18	6,76	629	1	32	1,18	587	2
5	6,19	515	1	19	6,15	485	1	33	1,19	613	2
6	6,72	629	1	20	6,16	515	1	36	1,08	527	3
7	6,05	485	1	21	6,79	629	1	37	5,61	556	1
8	6,16	515	1	22	6,22	499	1	38	6,20	539	1
9	6,76	629	1	23	6,32	529	1	39	6,14	540	1
10	6,19	499	1	24	6,82	643	1	40	6,40	568	1
11	6,32	529	1	25	5,68	515	1	41	6,42	567	1
12	6,79	643	1	26	5,68	515	1	42	1,43	569	2
13	6,06	471	1	27	5,81	529	1	43	1,03	601	2
14	6,16	501	1	28	5,82	529	1	44	1,20	612	2

## ES 2 346 014 T3

### Rotación óptica

La rotación óptica se midió utilizando un polarímetro.  $[\alpha]_D^{20}$  indica la rotación óptica medida con luz de la longitud de onda de la línea D del sodio (589 nm) a una temperatura de 20°C. Detrás del valor real, se mencionan la concentración y el disolvente la solución que se utilizó para medir la rotación óptica.

Co. No.	$[\alpha]_D^{20}$	Concentración	Disolvente	
26117416	25	-29,88°	24,26 mg/5 ml	etanol
26117442	26	+28,37°	25,38 mg/5 ml	etanol
26117481	27	+32,95°	24,43 mg/5 ml	etanol
26117494	28	-31,93°	25,21 mg/5 ml	etanol

### C. Ejemplos farmacológicos

#### C.1. Cuantificación de la secreción de Apo B

Se cultivaron células HepG2 en placas de 24 pocillos en MEM Rega 3 que contenía 10% de suero de ternero fetal. A 70% de la confluencia, se cambió el medio y se añadió el compuesto de test o vehículo (DMSO, 0,4% concentración final). Después de 24 horas de incubación, se transfirió el medio a tubos Eppendorf y se aclaró por centrifugación. Se añadió al sobrenadante un anticuerpo de oveja dirigido contra cualquier Apo B, y la mezcla se mantuvo a 8°C durante 24 horas. A continuación, se añadió anticuerpo anti-oveja de conejo y el complejo inmune se dejó precipitar durante 24 horas a 8°C. El inmunoprecipitado se redujo a un sedimento por centrifugación durante 25 minutos a 1320 g y se lavó dos veces con un tampón que contenía Mops 40 mM,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  40 mM, NaF 100 mM, DTT 0,2 mM, EDTA 5 mM, EGTA 5 mM, 1% de Triton-X-100, 0,5% desoxicolato de sodio (DOC), 0,1% SDS, leupeptina 0,2  $\mu\text{M}$  y PMSF 0,2  $\mu\text{M}$ . La radiactividad del sedimento se cuantificó por recuento de centelleo de líquido. Los valores  $\text{CI}_{50}$  se convierten usualmente en valores  $\text{pCI}_{50}$  (= -log valor  $\text{CI}_{50}$ ) para facilidad de utilización y se resumen en la Tabla C-1.

TABLA C-1

Valores  $\text{pCI}_{50}$

Co. No.	$\text{pCI}_{50}$	Co. No.	$\text{pCI}_{50}$	Co. No.	$\text{pCI}_{50}$
4	6,499	16	6,102	25	7,761
5	6,716	17	6,382	26	6,252
6	7,37	18	6,51	28	7,018
7	<6	19	6,642	29	6,985
8	<6	20	<6	30	7,115
9	6,893	21	6,62	31	<6
10	6,127	22	6,179	32	<6
11	6,177	23	6,224	33	<6
12	7,634	24	7,635	42	6,544

#### C.2. Ensayo de MTP

La actividad de MTP se midió utilizando un ensayo similar al descrito por J.R. Wetterau y D.B. Zilversmit en *Chemistry and Physics of Lipids*, **38**, 205-222 (1985). Para preparar las vesículas donantes y aceptoras, los lípidos apropiados en cloroformo se pusieron en un tubo de ensayo de vidrio y se secaron bajo una corriente de  $\text{N}_2$ . Se añadió al lípido secado un tampón que contenía Tris-HCl 15 mM de pH 7,5, EDTA 1 mM, NaCl 40 mM, 0,02% de  $\text{NaN}_3$  (tampón de ensayo). La mezcla se agitó con intensidad brevemente y los lípidos se dejaron hidratar luego durante 20 min en hielo. Se prepararon luego vesículas por sonicación en baño (Branson 2200) a la temperatura ambiente durante un máximo de 15 min. Se incluyó hidroxitolueno butilado en todas las preparaciones de vesículas a una concentración de 0,1%. La mezcla de ensayo de transferencia de lípidos contenía vesículas donantes (40 nmol fosfatidilcolina, 7,5% molar

## ES 2 346 014 T3

de cardiolipina y 0,25% molar de tri[1-<sup>14</sup>C]-oleato de glicerol), vesículas aceptoras (240 nmol de fosfatidilcolina) y 5 mg de BSA en un volumen total de 675  $\mu$ l en un tubo de microcentrífuga de 1,5 ml. Se añadieron los compuestos de test disueltos en DMSO (0,13% de concentración final). Después de 5 minutos de preincubación a 37°C, la reacción se inició por adición de MTP en 100  $\mu$ l de tampón de diálisis. La reacción se paró por adición de 400  $\mu$ l de celulosa DEAE-52 pre-equilibrada en Tris-HCl 15 mM de pH 7,5, EDTA 1 mM, 0,02% NaN<sub>3</sub> (1:1, vol/vol). La mezcla se agitó durante 4 min y se centrifugó durante 2 min a la velocidad máxima en una centrífuga Eppendorf (4°C) para reducir a un sedimento las vesículas donantes fijadas a DEAE-52. Una parte alícuota del sobrenadante que contenía los liposomas aceptores se sometió a recuento y se utilizaron los recuentos de [<sup>14</sup>C] para calcular el porcentaje de transferencia de triglicéridos desde las vesículas donantes a las aceptoras.

TABLA C-2

*Valores pCI50*

Co. No.	pCI50	Co. No.	pCI50	Co. No.	pCI50
1	5,902	13	5,269	25	8,186
2	6,391	14	5,604	26	6,761
3	6,681	15	5,56	27	6,112
4	7,654	16	<7	28	8,144
5	8,028	17	7,428	29	7,398
6	8,018	18	7,209	30	7,633
7	7,068	19	6,883	31	7,186
8	7,568	20	7,151	32	6,78
9	7,718	21	7,317	33	7,097
10	8	22	7,785	42	7,639
11	8,245	23	7,935	43	<6
12	8,198	24	8,214	44	7,277

REIVINDICACIONES

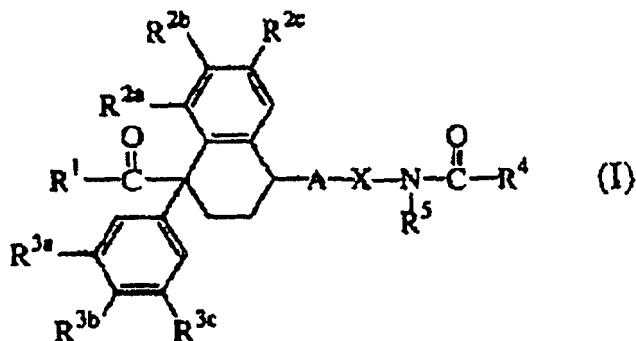
1. Compuesto de fórmula (I)

5

10

15

20



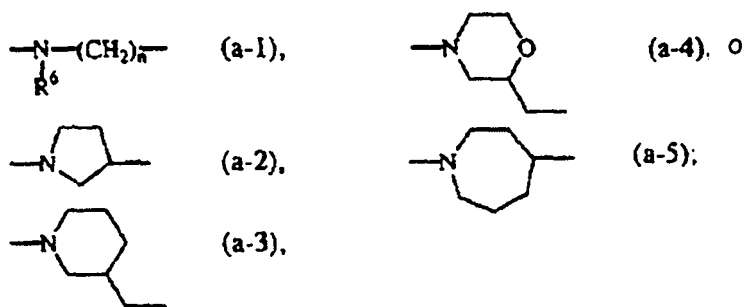
las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos, los N-óxidos de los mismos, y las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, en donde

25

A es -CH<sub>2</sub>- o -(C=O)-;

X representa

30



35

40

n es un número entero 2 ó 3;

45

R<sup>5</sup> es hidrógeno o C<sub>1-4</sub>alquilo;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o C<sub>1-4</sub>alquilo;

50

R<sup>1</sup> es NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, u OR<sup>9</sup>;

en donde cada uno de R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de

hidrógeno,

55

C<sub>1-8</sub>alquilo,

C<sub>1-8</sub>alquilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno, independientemente uno de otro, de halo, ciano, C<sub>3-8</sub>cicloalquilo, C<sub>1-4</sub>alquilcarbonilo, C<sub>1-4</sub>alquiloxycarbonilo, polihaloC<sub>1-4</sub>alquilo, hidroxycarbonilo, -OR<sup>10</sup>, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, arilo, arilo policíclico, o heteroarilo;

60

C<sub>3-8</sub>cicloalquilo;

C<sub>3-8</sub>cicloalqueno;

65

C<sub>3-8</sub>alqueno;

## ES 2 346 014 T3

C<sub>3-8</sub>alquinilo;

arilo;

5 arilo policíclico;

heteroarilo;

10 o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> combinados con el átomo de nitrógeno que lleva R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> pueden formar un anillo azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, azepanilo, o azocanilo, pudiendo estar sustituido opcionalmente cada uno de estos anillos con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alquiloxi, hidroxilo, hidroxycarbonilo, o C<sub>1-4</sub>alquiloxycarbonilo;

15 en donde R<sup>10</sup> es hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alquilcarbonilo, C<sub>1-4</sub>alquiloxi-carbonilo, arilo, arilo policíclico, o heteroarilo;

R<sup>11</sup> es hidrógeno o C<sub>1-4</sub>alquilo;

20 R<sup>12</sup> es hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo o fenilo;

R<sup>13</sup> es hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo o fenilo;

R<sup>9</sup> es C<sub>1-8</sub>alquilo;

25 C<sub>1-8</sub>alquilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados cada uno, independientemente uno de otro, de halo, ciano, C<sub>3-8</sub>cicloalquilo, C<sub>1-4</sub>alquilcarbonilo, C<sub>1-4</sub>alquiloxycarbonilo, polihaloC<sub>1-4</sub>alquilo, hidroxycarbonilo, -OR<sup>10</sup>, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, arilo, arilo policíclico, o heteroarilo;

30 C<sub>3-8</sub>cicloalquilo;

C<sub>3-8</sub>cicloalquenilo;

35 C<sub>3-8</sub>alquenilo;

C<sub>3-8</sub>alquinilo;

arilo;

40 arilo policíclico;

heteroarilo;

en donde

45 arilo es fenilo; fenilo sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alquiloxi, halo, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, C<sub>1-4</sub>alquiloxycarbonilo, C<sub>1-4</sub>alquiloxycarbonilC<sub>1-4</sub>alquilo, metilsulfonilamino, metilsulfonilo, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, C<sub>1-4</sub>alquilNR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> o C<sub>1-4</sub>alquilCONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>;

50 arilo policíclico es naftalenilo, indanilo, fluorenilo, o 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, y dicho arilo policíclico está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionado cada uno independientemente de C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxi, fenilo, halo, ciano, C<sub>1-4</sub>alquilcarbonilo, C<sub>1-4</sub>alquiloxi-carbonilo, C<sub>1-4</sub>alquiloxycarbonilC<sub>1-4</sub>alquilo, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, C<sub>1-4</sub>alquilNR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, C<sub>1-4</sub>alquilCONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> o C<sub>1-4</sub>alquiloxycarbonilamino y

55 heteroarilo es piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo; quinolinilo; isoquinolinilo; 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo; benzo-tiazolilo; benzo[1,3]dioxolilo; 2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxinilo; indolilo; 2,3-dihidro-1H-indolilo; 1H-benzoimidazolilo; y dicho heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionado cada uno independientemente de C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxi, fenilo, halo, ciano, C<sub>1-4</sub>alquilcarbonilo, C<sub>1-4</sub>alquiloxycarbonilo, C<sub>1-4</sub>alquiloxycarbonilC<sub>1-4</sub>alquilo, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, C<sub>1-4</sub>alquilNR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> o C<sub>1-4</sub>alquilCONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>;

65 R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, y R<sup>2c</sup> se seleccionan, independientemente uno de otro, de hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alquiloxi, halo, hidroxilo, ciano, nitro, polihaloC<sub>1-4</sub>alquilo, polihaloC<sub>1-4</sub>alquiloxi o C<sub>1-4</sub>alquiloxycarbonilo;

## ES 2 346 014 T3

$R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ , y  $R^{3c}$  se seleccionan, independientemente uno de otro, de hidrógeno,  $C_{1-4}$ alquilo,  $C_{1-4}$ alquiloxi, halo, hidroxilo, ciano, nitro, polihalo $C_{1-4}$ alquilo, polihalo $C_{1-4}$ alquiloxi o  $C_{1-4}$ alquiloxycarbonilo;

$R^4$  es fenilo; fenilo sustituido con 1, 2, 3, o 5 sustituyentes seleccionado cada uno independientemente de  $C_{1-4}$ alquilo, halo, hidroxilo,  $C_{1-4}$ alquiloxi, ciano, nitro, polihalo $C_{1-4}$ alquilo, polihalo $C_{1-4}$ alquiloxi,  $C_{1-4}$ alquilcarbonilo, sulfamoilo, un grupo heterocíclico, o fenilo sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionado cada uno independientemente de  $C_{1-4}$ alquilo, halo,  $C_{1-4}$ alquiloxi, o trifluorometilo;

o un heteroarilo seleccionado del grupo constituido por piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirdazinilo, triazinilo, furanilo, y tienilo, en donde cada uno de estos heteroarilos puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionado cada uno independientemente de  $C_{1-4}$ alquilo, halo, hidroxilo,  $C_{1-4}$ alquiloxi, oxo, ciano, polihalo $C_{1-4}$ alquilo,  $C_{1-4}$ alquilcarbonilo,  $C_{1-4}$ alquiloxycarbonilo, o un grupo heterocíclico;

en donde

el grupo heterocíclico se selecciona de azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepano, y azocano que pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de  $C_{1-4}$ alquilo o halo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde A es  $-(C=O)-$ .

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde  $R^1$  es  $NR^7R^8$ .

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde  $R^1$  es  $OR^9$ .

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde  $R^{2a} = R^{3a}$ ,  $R^{2b} = R^{3b}$  y  $R^{2c} = R^{3c}$ .

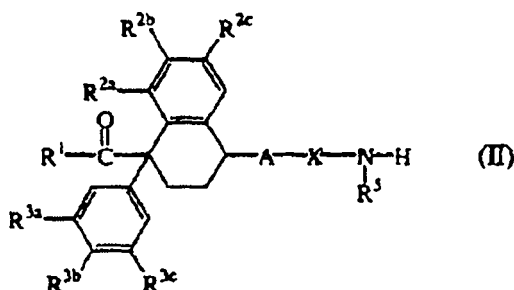
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde A representa  $-(C=O)-$ ;  $R^1$  es  $OR^9$  en donde  $R^9$  es  $C_{1-6}$ alquilo o  $C_{3-8}$ alqueno;  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{2c}$ , y  $R^{3c}$  son hidrógeno;  $R^4$  representa fenilo, fenilo sustituido con  $C_{1-4}$ alquiloxi, fenilo sustituido con halo, piridinilo sustituido con hidroxilo, o piridinilo sustituido con  $C_{1-4}$ alquiloxi; y X representa el radical (a-1) en donde  $R^5$  es hidrógeno y  $R^6$  es hidrógeno o  $C_{1-4}$ alquilo.

7. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

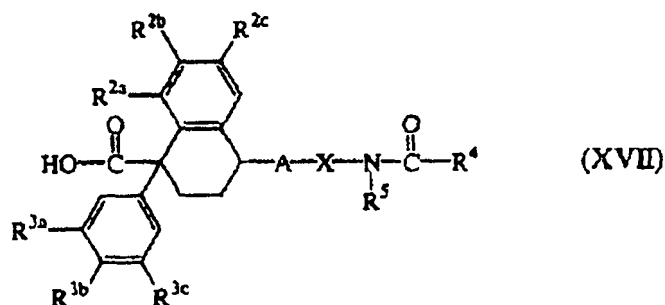
8. Un proceso para preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 en donde una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 se mezcla íntimamente con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso como medicamento.

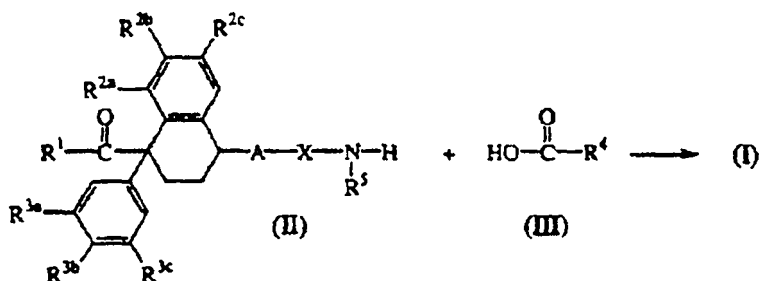
10. Un compuesto de la fórmula (II) en donde  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son como se define en la reivindicación 1:



11. Un compuesto de fórmula (XVII), en donde los sustituyentes  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , A y X son como se define en la reivindicación 1:



12. Un proceso para preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, en donde un compuesto intermedio de fórmula (II) se hace reaccionar con un compuesto intermedio de fórmula (III) en un disolvente inerte en la reacción y opcionalmente en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado y/o una base adecuada:



13. Un proceso para preparación de un compuesto de fórmula (Ia), definido como un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1 en donde el radical A representa  $-(C=O)-$ , en donde un compuesto intermedio de fórmula (IV) se hace reaccionar con un compuesto intermedio de fórmula (V), en un disolvente inerte en la reacción y opcionalmente en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado y/o una base adecuada:

