



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 307 799**

51 Int. Cl.:

**C07D 209/42** (2006.01)

**A61K 31/404** (2006.01)

**A61P 3/06** (2006.01)

**C07D 307/85** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 403/12** (2006.01)

**A61K 31/343** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02780923 .5**

96 Fecha de presentación : **24.05.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1404653**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.04.2004**

54 Título: **Benzotiofenos, benzofuranos e indoles sustituidos con triamida como inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (MTP) y/o la secreción de la apolipoproteína B (Apo B).**

30 Prioridad: **28.06.2001 US 301644 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.12.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.12.2008**

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

72 Inventor/es: **Bertinato, Peter;**  
**Blize, Alan Elwood;**  
**Bronk, Brian Scott;**  
**Cheng, Hengmiao;**  
**Huatan, Hiep;**  
**Li, Jin y**  
**Mason, Clive Philip**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Benzotiofenos, benzofuranos e indoles sustituidos con triamida como inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (MTP) y/o la secreción de la apolipoproteína B (Apo B).

### Campo de la invención

Esta invención se refiere a compuestos heterobíciclicos sustituidos con triamida. Estos compuestos son inhibidores de la secreción de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (MTP) y/o de la apolipoproteína B (Apo B) y son útiles en el tratamiento de la obesidad y de enfermedades relacionadas. Estos compuestos también son útiles para la prevención y el tratamiento de la aterosclerosis y sus secuelas clínicas, para reducir los lípidos en suero y para la prevención y tratamiento de enfermedades relacionadas. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y a métodos para tratar la obesidad, la aterosclerosis y enfermedades y/o afecciones relacionadas con dichos compuestos, solos o en combinación con otros medicamentos, incluyendo agentes reductores de lípidos. Además, la invención se refiere a ciertos procesos e intermedios relacionados con los mismos que son útiles en la preparación de los compuestos de la presente invención.

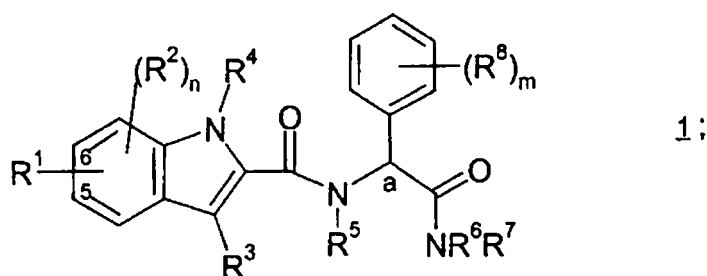
### Antecedentes de la invención

La proteína de transferencia de triglicéridos microsomal cataliza el transporte de triglicéridos, colesterol éster y fosfolípidos, y se ha implicado como supuesto mediador en el montaje de lipoproteínas que contienen Apo-B, biomoléculas que contribuyen a la formación de lesiones ateroscleróticas. Específicamente, la distribución subcelular (lumen de la fracción microsomal) y la distribución tisular (hígado e intestino) de la MTP han conducido a la especulación de que juega un papel en el montaje de lipoproteínas plasmáticas, ya que éstos son los sitios de montaje de las lipoproteínas plasmáticas. La capacidad de la MTP de catalizar el transporte de triglicéridos entre las membranas es coherente con esta especulación, y sugiere que la MTP puede catalizar el transporte de triglicéridos desde su sitio de síntesis en la membrana del retículo endoplásmico hasta las partículas de lipoproteína nacientes dentro del lumen del retículo endoplásmico.

Por consiguiente, los compuestos que inhiben MTP y/o inhiben de otra manera la secreción de Apo B son útiles en el tratamiento de la aterosclerosis y de otras afecciones relacionadas con la misma. Tales compuestos también son útiles en el tratamiento de otras enfermedades o afecciones en las que, por medio de la inhibición de la secreción de MTP y/o Apo B, pueden reducirse los niveles en suero de colesterol y de triglicéridos. Tales afecciones pueden incluir, por ejemplo, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, pancreatitis y obesidad; e hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperlipidemia asociadas con pancreatitis, obesidad y diabetes. Como discusión detallada, véase, por ejemplo, Wetterau y col., Science, 258, 999-1001, (1992), Wetterau y col., Biochem. Biophys. Acta., 875, 610-617 (1986), y las publicaciones de las solicitudes de patente europeas Nos. 0 584 446 A2 y 0 643 057 A1, de las que la última se refiere a ciertos compuestos que tienen utilidad como inhibidores de MTP. Pueden encontrarse otros ejemplos de inhibidores de MTP en, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos Números 5.712.279, 5.741.804, 5.968.950, 6.066.653 y 6.121.283; en las publicaciones de las Solicitudes de Patente Internacionales PCT WO 96/40640, WO 97/43257, WO 98/27979, WO 99/33800 y WO 00/05201; y en las publicaciones de las solicitudes de patente europeas EP 584446 y EP 643.057.

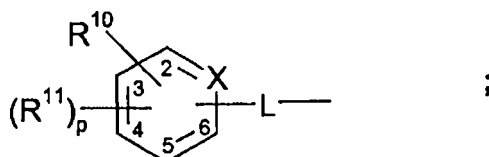
### Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula 1:



o a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

R<sup>1</sup> está sustituido en la posición 5 ó 6 de la fórmula 1 y tiene la estructura:



## ES 2 307 799 T3

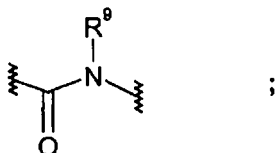
m es un número entero de 0 a 5;

n es un número entero de 0 a 3;

5 p es un número entero de 0 a 3;

L es -C(O)N(R<sup>9</sup>)-, es decir, L tiene la estructura:

10



15

X es N o C(R<sup>c</sup>);

20

cada uno de R<sup>2</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>16</sup> se selecciona independientemente entre halo, ciano, nitro, azido, amino, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), metoxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), mono-, di- o tri-haloalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), perfluoroalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, trifluorometil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), mono-, di- o tri-haloalcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>q</sub>-, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino-, dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino, amino-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>14</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>14</sup>, -NR<sup>14</sup>C(O)R<sup>15</sup>, -NR<sup>14</sup>OR<sup>15</sup>, -CH=NOR<sup>15</sup>, -NR<sup>14</sup>C(O)OR<sup>15</sup>, -NR<sup>14</sup>S(O)<sub>j</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -C(S)R<sup>15</sup>, -C(O)OR<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>14</sup>, -S(O)<sub>j</sub>R<sup>15</sup>, o -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>q</sub>S(O)<sub>j</sub>R<sup>15</sup>;

25

cada uno de R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> es independientemente H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

30

R<sup>c</sup> es H o R<sup>11</sup>;

cada q es independientemente un número entero de 0 a 6;

35

cada j es independientemente 0, 1 ó 2;

R<sup>3</sup> es H, halo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o mono-, di- o tri-halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

40

R<sup>4</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)R<sup>15</sup>, -C(S)R<sup>15</sup>, -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>i</sub>O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>i</sub>S(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>r</sub>C(O)R<sup>15</sup>, -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>r</sub>R<sup>15</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup> o -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>q</sub>-fenilo, estando el resto fenilo opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>16</sup>;

cada r es independientemente un número entero de 2 a 5;

45

cada t es independientemente un número entero de 1 a 6;

cada uno de R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>9</sup> es independientemente H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)R<sup>15</sup>, -C(S)R<sup>15</sup>, -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>i</sub>O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>i</sub>S(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>r</sub>C(O)R<sup>15</sup>, -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>r</sub>R<sup>15</sup> o -SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>;

50

R<sup>7</sup> es fenilo, piridilo, fenil-Z<sup>1</sup>- o piridil-Z<sup>1</sup>-, estando los restos fenilo o piridilo opcionalmente sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>12</sup>;

Z<sup>1</sup> es -SO<sub>2</sub>- o -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>v</sub>-;

55

v es independientemente un número entero de 1 a 6;

R<sup>10</sup> es fenilo, piridilo, fenil-Z<sup>2</sup>- o piridil-Z<sup>2</sup>-, estando los restos fenilo o piridilo opcionalmente sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>13</sup>;

60

Z<sup>2</sup> es -S(O)<sub>j</sub>-, -O-, -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>w</sub>- o -(O)<sub>k</sub>(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>w</sub>(O)<sub>k</sub>(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>q</sub>-;

w es independientemente un número entero de 1 a 6;

cada k es independientemente 0 ó 1;

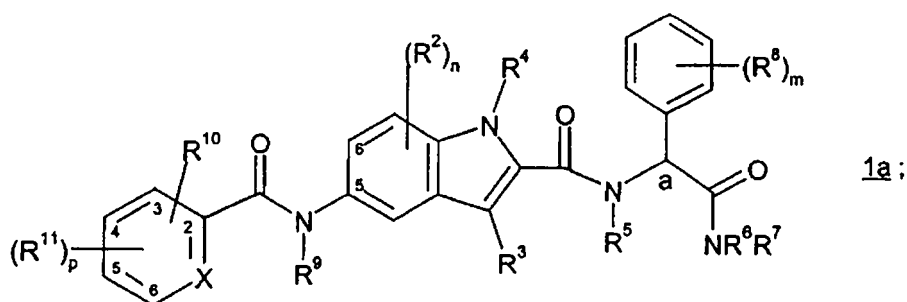
65

cada R<sup>14</sup> es independientemente H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)R<sup>15</sup>, -C(S)R<sup>15</sup>, -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>i</sub>O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>i</sub>S(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>r</sub>C(O)R<sup>15</sup>, -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>r</sub>R<sup>15</sup> o -SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>;

cada  $R^{15}$  es independientemente H, alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), trifluorometilo, o trifluorometil-alquilo ( $C_1-C_5$ ), estando los restos alquilo de los grupos  $R^{15}$  anteriores independiente y opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , amino, hidroxilo, halo, ciano, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi;

y donde cualquiera de los restos "alquilo", "alqueno" o "alquino" anteriores comprende un grupo  $CH_3$  (metilo),  $CH_2$  (metileno) o  $CH$  (metino) que no está sustituido con halógeno, SO o  $SO_2$ , o unido a un átomo de N, O o S, y lleva opcionalmente sobre dicho grupo metilo, metileno o metino un sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por halo,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$  y  $-NR^aR^b$ .

En una realización de la invención, L está unido a la posición 2 de  $R^1$  y a la posición 5 de la fórmula 1, es decir, el compuesto de fórmula 1 tiene la estructura de fórmula 1a:



En otra realización de la invención, L está unido a la posición 2 de  $R^1$  y a la posición 5 de la fórmula 1, y  $R^{10}$  está unido a la posición 3'.

En otra realización de la invención, L está unido a la posición 3 de  $R^1$  y a la posición 5 de la fórmula 1. En otra realización de la invención, L está unido a la posición 3 de  $R^1$  y a la posición 5 de la fórmula 1 y X es N. En otra realización más de la invención, L está unido a la posición 3 de  $R^1$  y a la posición 5 de la fórmula 1, X es N y  $R^{10}$  está unido a la posición 2 de  $R^1$ . En otras realizaciones de la invención, la unión de L a  $R^1$  se selecciona entre las posiciones 3, 4, 5 ó 6 y la unión de L al compuesto de fórmula 1 se selecciona entre la posición 5 o la posición 6.

En otra realización de la invención, X es  $C(R^c)$ .

En otra realización de la invención, X es  $C(R^c)$ , m es 0, n es 0 y p es 0 ó 1.

En otra realización de la invención, X es  $C(R^c)$ , m es 0, n es 0 y p es 0 ó 1, y  $R^{10}$  es fenil- $Z^2$ - en la posición 3 de  $R^1$ , estando el resto fenilo de  $R^{10}$  opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre  $R^{13}$ .

En otra realización de la invención, X es  $C(R^c)$ , m es 0, n es 0 y p es 0 ó 1, y  $R^{10}$  es fenilo unido a la posición 3 de  $R^1$ , estando el resto fenilo de  $R^{10}$  opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre  $R^{13}$ .

En otra realización de la invención,  $R^7$  es fenil- $Z^1$ , estando el resto fenilo opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre  $R^{12}$ . En una realización preferida de la invención,  $Z^1$  es  $-(CR^aR^b)_v-$ , y en una realización más preferida,  $Z^1$  es metileno, es decir,  $-CH_2-$ .

En otra realización de la invención, cada uno de  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^9$  se selecciona independientemente entre H, alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-(CR^aR^b)_tO$ (alquilo  $C_1-C_6$ ) o  $-(CR^aR^b)_tR^{15}$ .

En otra realización de la invención, cada  $R^{12}$  se selecciona independientemente entre halo, hidroxilo, alquilo ( $C_1-C_6$ ), metoxi, alcoxi ( $C_2-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ )-alquilo ( $C_1-C_6$ ), mono-, di- o tri-haloalquilo ( $C_2-C_6$ ), trifluorometilo, trifluorometil-alquilo ( $C_1-C_5$ ), mono-, di- o tri-haloalcoxi ( $C_2-C_6$ ), trifluorometilalcoxi ( $C_1-C_5$ ), alquiltio ( $C_1-C_6$ ) e hidroxialquilo ( $C_1-C_6$ ).

En otra realización de la invención, cada  $R^{13}$  se selecciona independientemente entre halo, hidroxilo, amino, ciano, alquilo ( $C_1-C_6$ ), alqueno ( $C_2-C_6$ ), metoxi, alcoxi ( $C_2-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ )-alquilo ( $C_1-C_6$ ), mono-, di- o tri-haloalquilo ( $C_2-C_6$ ), trifluorometilo, trifluorometilalquilo ( $C_1-C_5$ ), mono-, di- o tri-haloalcoxi ( $C_2-C_6$ ), trifluorometil-alcoxi ( $C_1-C_5$ ), alquiltio ( $C_1-C_6$ ), hidroxialquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-C(O)OR^{15}$  y  $-NR^{14}C(O)R^{15}$ ; siendo  $R^{14}$  H o alquilo ( $C_1-C_6$ ); y siendo  $R^{15}$  H o alquilo ( $C_1-C_6$ ).

## ES 2 307 799 T3

En otra realización de la invención, R<sup>10</sup> es fenilo unido a la posición 3 de R<sup>1</sup>, estando el resto fenilo de R<sup>10</sup> opcionalmente sustituido con un R<sup>13</sup>. En una realización preferida, tanto R<sup>10</sup> como R<sup>1</sup> son fenilo, de tal forma que R<sup>1</sup> y R<sup>10</sup> conjuntamente forman un grupo 1,1'-bifenilo, comprendiendo R<sup>10</sup> las posiciones 1'-6' del grupo bifenilo y estando sustituido R<sup>13</sup> en la posición 4' del bifenilo.

En otra realización de la invención, R<sup>4</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>i</sub>O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

En otra realización de la invención, el carbono denominado "a" en la fórmula 1 está en la configuración "(S)".

En una realización preferida de la invención, R<sup>13</sup> es trifluorometilo.

En otra realización preferida de la invención, R<sup>3</sup> es H, halo o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

En una realización más preferida de la invención, R<sup>6</sup> es metilo.

En una realización particularmente preferida de la invención, el compuesto de fórmula 1 es {2-[bencil(metil)amino]-2-oxo-1-feniletil}amida del ácido (S)-1-etil-5-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-1H-indol-2-carboxílico.

En otra realización particularmente preferida de la invención, el compuesto de fórmula 1 es (S)-N-{2-[bencil(metil)amino]-2-oxo-1-feniletil}-1-metil-5-[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-carboxamido]-1H-indol-2-carboxamida.

En otra realización más preferida de la invención, R<sup>3</sup> es cloro.

En otra realización particularmente preferida de la invención, el compuesto de fórmula 1 se selecciona entre el grupo compuesto por:

{2-[bencil(metil)amino]-2-oxo-1-feniletil}amida del ácido 3-cloro-5-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-1H-indol-2-carboxílico;

{2-[bencil(metil)amino]-2-oxo-1-feniletil}amida del ácido 3-cloro-1-metil-5-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-1H-indol-2-carboxílico;

[2-({[(bencil-metil-carbamoyl)-fenil-metil]-metil-amino}-metil)-3-cloro-1-metil-1H-indol-5-il]-amida del ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico, que, como alternativa, se denominan:

{N-[2-(bencil(metil)amino)-2-oxo-1-feniletil]-metil}amida del ácido 3-cloro-1-metil-5-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-1H-indol-2-carboxílico;

{2-[bencil(metil)amino]-2-oxo-1-feniletil}amida del ácido 3-cloro-1-metil-5-[metil-(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-1H-indol-2-carboxílico; y

{2-[bencil(metil)amino]-2-oxo-1-feniletil}amida del ácido 3-cloro-1-etil-5-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-1H-indol-2-carboxílico.

En otra realización de la invención, X es C(R<sup>c</sup>), m es 0, n es 0, y p es 0 ó 1, y R<sup>10</sup> es fenil-Z<sup>2</sup>- unido a la posición 3', estando el resto fenilo de R<sup>10</sup> opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>13</sup> y Z<sup>2</sup> es O o S.

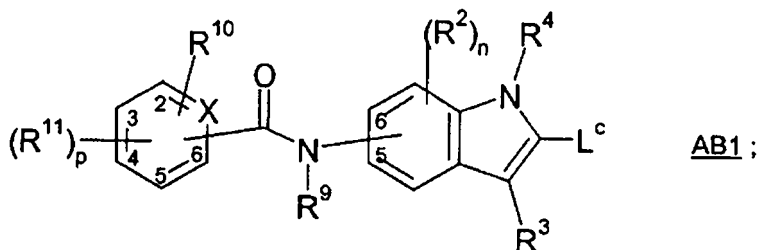
En otra realización de la invención, R<sup>7</sup> es fenil-Z<sup>1</sup>, estando el resto fenilo opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>12</sup> y Z<sup>1</sup> es O o S.

En otra realización de la invención, R<sup>7</sup> es piridil-Z<sup>1</sup>, estando el resto piridilo opcionalmente sustituido con uno o a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>12</sup>. En una realización preferida, Z<sup>1</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>.

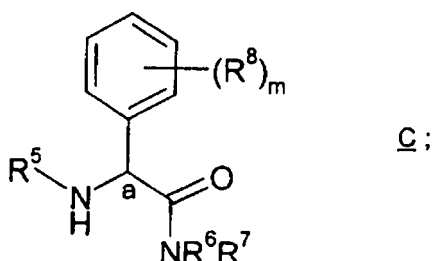
En otra realización de la invención, X es N y R<sup>10</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>13</sup>.

En otra realización de la invención, X es N y R<sup>10</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>13</sup>, y R<sup>7</sup> es fenil-Z<sup>1</sup>, estando el resto fenilo opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>12</sup>.

La invención también se refiere a un proceso para preparar un compuesto de fórmula 1 que comprende formar un enlace amida entre un compuesto de fórmula AB1:



y un compuesto de fórmula C:



en la que:

m es un número entero de 0 a 5; n es un número entero de 0 a 3; y p es un número entero de 0 a 3;

el átomo de nitrógeno del grupo amido de -C(O)N(R<sup>9</sup>)- anterior se une a la posición 5 ó 6 del indol;

X es N o C(R<sup>c</sup>), siendo R<sup>c</sup> H o R<sup>11</sup>;

cada uno de R<sup>2</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>16</sup> se selecciona independientemente entre halo, ciano, nitro, azido, amino, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), metoxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), mono-, di- o tri-haloalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), perfluoroalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, trifluorometil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), mono-, di- o tri-haloalcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>q</sub>-, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino-, dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino, amino-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>14</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>14</sup>, -NR<sup>14</sup>C(O)R<sup>15</sup>, -NR<sup>14</sup>OR<sup>15</sup>, -CH=NOR<sup>15</sup>, -NR<sup>14</sup>C(O)OR<sup>15</sup>, -NR<sup>14</sup>S(O)<sub>j</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -C(S)R<sup>15</sup>, -C(O)OR<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>14</sup>, -S(O)<sub>j</sub>R<sup>15</sup>, o -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>q</sub>S(O)<sub>j</sub>R<sup>15</sup>;

cada uno de R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> es independientemente H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

cada q es independientemente un número entero de 0 a 6; cada j es independientemente 0, 1 ó 2;

R<sup>3</sup> es H, halo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o mono-, di- o tri-halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>4</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)R<sup>15</sup>, -C(S)R<sup>15</sup>, -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>i</sub>O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>i</sub>S(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>r</sub>C(O)R<sup>15</sup>, -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>r</sub>R<sup>15</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup> o -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>q</sub>-fenilo, estando el resto fenilo opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>16</sup>;

cada r es independientemente un número entero de 2 a 5; cada t es independientemente un número entero de 1 a 6;

cada uno de R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>9</sup> es independientemente H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)R<sup>15</sup>, -C(S)R<sup>15</sup>, -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>i</sub>O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>i</sub>S(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>r</sub>C(O)R<sup>15</sup>, -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>r</sub>R<sup>15</sup> o -SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>;

R<sup>7</sup> es fenilo, piridilo, fenil-Z<sup>1</sup>- o piridil-Z<sup>1</sup>-, estando los restos fenilo o piridilo opcionalmente sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>12</sup>;

Z<sup>1</sup> es -SO<sub>2</sub>- o -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>v</sub>-;

v es independientemente un número entero de 1 a 6;

R<sup>10</sup> es fenilo, piridilo, fenil-Z<sup>2</sup>- o piridil-Z<sup>2</sup>-, estando los restos fenilo o piridilo opcionalmente sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre R<sup>13</sup>;

$Z^2$  es  $-S(O)_j-$ ,  $-O-$ ,  $-(CR^aR^b)_w-$  o  $-(O)_k(CR^aR^b)_w(O)_k(CR^aR^b)_q-$ ;

w es independientemente un número entero de 1 a 6;

5 cada k es independientemente 0 ó 1;

cada  $R^{14}$  es independientemente H, alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ),  $-C(O)R^{15}$ ,  $-C(S)R^{15}$ ,  $-(CR^aR^b)_tO$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-(CR^aR^b)_tS$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-(CR^aR^b)_tC(O)R^{15}$ ,  $-(CR^aR^b)_tR^{15}$  o  $-SO_2R^{15}$ ;

10 cada  $R^{15}$  es independientemente H, alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), trifluorometilo, o trifluorometil-alquilo ( $C_1-C_5$ ), estando los restos alquilo de los grupos  $R^{15}$  anteriores independiente y opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , amino, hidroxilo, halo, ciano, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi;

15 y comprendiendo cualquiera de los restos "alquilo", "alquilenilo" o "alquinilo" anteriores un grupo  $CH_3$  (metilo),  $CH_2$  (metileno) o  $CH$  (metino) que no está sustituido con halógeno, SO o  $SO_2$ , o unido a un átomo de N, O o S, llevando opcionalmente dicho grupo metilo, metileno o metino un sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por halo,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$  y  $-NR^aR^b$ ;

20 y  $L^c$  se selecciona entre (i) un ácido carboxílico o sal del mismo, (ii) una forma activada del ácido carboxílico o (iii) un aldehído.

En una realización, el ácido carboxílico se activa opcionalmente *in situ*, usando métodos bien conocidos en la técnica. El proceso anterior se denomina en este documento "Proceso I". El proceso I es aplicable y proporciona un  
25 proceso para preparar cada una de las realizaciones, realizaciones preferidas, realizaciones más preferidas y realizaciones particularmente preferidas del compuesto de fórmula 1, del que se evita una repetición detallada por brevedad. Los métodos para formar enlaces amida son bien conocidos en la técnica, de los que se proporcionan ejemplos en este documento.

30 En una realización, la forma empleada de la amina C opcionalmente puede ser una sal con cualquier ácido que sea compatible con las opciones posteriores del proceso, y además u opcionalmente puede ser una solución en un disolvente o mezcla de disolventes similarmente compatible.

35 En una realización, las formas empleadas del ácido carboxílico (o sal del mismo) AB1 y la amina C (o sal de la misma) opcionalmente incluyen solvatos e hidratos.

En una realización del Proceso I, el enlace amida entre AB1 y C se forma combinando AB1, C y PyBroP (aproximadamente 1 equiv.) en un disolvente no acuoso adecuado, seguido de la adición de diisopropiletilamina (2-3 equiv.). En una realización preferida, el disolvente adecuado es cloruro de metileno o DMF. En una realización más preferida  
40 del Proceso I, el disolvente es cloruro de metileno. En otra realización preferida, el Proceso I comprende además agitar o remover la mezcla resultante a temperatura ambiente durante un periodo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas. En otra realización preferida, el Proceso I comprende además la eliminación del disolvente y la purificación del producto por TLC o cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo/hexano como disolvente de elución.

45 En otra realización del Proceso I, el enlace amida entre AB1, en el que  $L^c$  es un aldehído, preferiblemente  $C(O)H$ , y C se forma por un proceso (en este documento, el "Proceso de Aldehído") que comprende (a) hacer reaccionar el aldehído AB1 con C en presencia de un ácido, preferiblemente ácido acético, en un disolvente adecuado, preferiblemente cloruro de metileno, seguido de (b) la adición de  $NaB(OAc)_3H$  y cloroformo. En una realización preferida del Proceso de Aldehído, el compuesto de fórmula 1 se purifica de la capa orgánica, preferiblemente por cromatografía ultrarrápida usando metanol/cloroformo. En una realización adicional del Proceso de Aldehído, el aldehído AB1 se forma por (i) combinación de un compuesto de fórmula AB1, en la que  $L^c$  es un ácido carboxílico, preferiblemente  $-COOH$ , con sal clorhidrato de N,O-dimetil hidroxilamina y PyBroP en un disolvente adecuado; seguido de (ii) la adición de diisopropiletilamina y (iii) el tratamiento de la N,O-dimetil hidroxiamida resultante con DIBAL en un disolvente adecuado, produciendo el correspondiente aldehído. En una realización preferida del Proceso de Aldehído, el disolvente adecuado en la etapa (i) es cloruro de metileno. En otra realización preferida del Proceso de Aldehído, el disolvente adecuado en la etapa (iii) es THF.

50 En una realización preferida del Proceso I, mencionado en este documento como "Proceso IC" para su uso de carbodiimida, el enlace amida entre AB1 y C, siendo  $L^c$  un ácido carboxílico, se forma (a) combinando AB1 con una carbodiimida y un catalizador, por ejemplo, hidrato de 1-hidroxibenzotriazol ("NOBT"), en un disolvente no acuoso adecuado y (b) añadiendo trietilamina y C a la mezcla de la etapa (a). En una realización más preferida del Proceso IC, la carbodiimida es EDC, es decir, clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida, y aún más preferiblemente, el disolvente es cloruro de metileno. En otra realización, el Proceso IC comprende además al menos una  
65 segunda adición de trietilamina. En otra realización, el Proceso IC comprende además al menos una segunda adición de trietilamina, opcionalmente con más adición de la carbodiimida. En otra realización del Proceso IC, se usa una sal del ácido AB1 en la etapa (a). Preferiblemente, la sal es una sal de sodio, es decir,  $L^c$  es  $-C(O)O^-Na^+$ , y más preferiblemente, la sal es una sal de potasio, es decir,  $L^c$  es  $-C(O)O^-K^+$ , y de una forma particularmente preferida, la sal es una

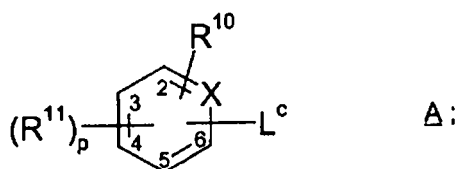
sal de potasio, es decir,  $L^c$  es  $-C(O)O^-K^+$ , que cristaliza como 2,5 moles de hidrato. En otra realización, la sal de ácido AB1 se trata primero con ácido acuoso antes de la combinación con los demás componentes en la etapa (a); en esta realización, el tratamiento con ácido acuoso da como resultado la precipitación del ácido libre en forma de un sólido, que se recoge para uso en la etapa (a). En una realización preferida de la etapa de tratamiento ácido, la sal de ácido AB1 se trata con ácido acuoso ajustado a un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 4, con calentamiento. En una realización más preferida, la sal de ácido se trata con un ácido mineral inerte, más preferiblemente ácido clorhídrico acuoso concentrado, o como alternativa, un ácido orgánico inerte, preferiblemente anhidro y más preferiblemente ácido metanosulfónico, antes de la etapa (a). En otra realización, el compuesto de fórmula 1 se purifica por (a) lavado en carbonato ácido sódico acuoso saturado, (b) lavado en ácido acuoso, preferiblemente ácido clorhídrico y (c) lavado con agua, para proporcionar el compuesto purificado de fórmula 1 en el disolvente no acuoso. En otra realización, el disolvente no acuoso se reemplaza por acetato de amilo, alcohol amílico, mezclas de metanol o acetonitrilo con diisopropil éter, o preferiblemente mezclas de propan-2-ol y *tert*-butil metil éter, por destilación, y la solución se enfría para precipitar formas sólidas, por ejemplo, polimorfos, del compuesto de fórmula 1. Preferiblemente, la solución del compuesto de fórmula 1 en mezclas de propan-2-ol y *tert*-butil metil éter se siembra con la forma sólida deseada para facilitar la precipitación de la forma sólida deseada.

En otra realización del proceso anterior, el enlace amida entre AB1 y C se forma por (a) reacción del ácido con 1,1'-carbonildiimidazol para producir su acil imidazol, es decir, produciendo por ejemplo,  $L^c = -C(O)(1-C_3H_3N_2)$ , y (b) haciendo reaccionar la imidazolidina de AB1 con C, preferiblemente en presencia de una base adecuada. En esta realización, se ha observado alguna racemización del centro quiral "a" en derivados de (S)-fenilglicina, de esta forma, cuando es deseable la conservación de la estereoquímica, el uso de la reacción de imidazol es menos preferido que otras realizaciones descritas anteriormente. Los procesos preferidos de la invención conservan la estereoquímica del grupo fenilglicina.

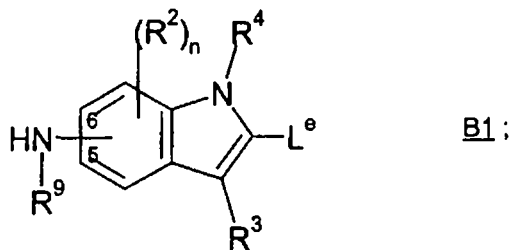
En una realización preferida de cada una de las realizaciones del Proceso I y del Proceso IC,  $R^5$  es hidrógeno,  $R^6$  es hidrógeno,  $R^7$  es bencilo, m, n y p son 0 y el carbono designado "a" en la fórmula C está en la configuración (S). En otra realización preferida del Proceso I, el enlace amida entre AB1 y C se forma como en el Ejemplo 45, etapa (g). En una realización preferida del Proceso IC,  $R^4$  es metilo,  $R^5$  es hidrógeno,  $R^6$  es metilo,  $R^7$  es bencilo, m es 0 y el carbono denominado "a" en la fórmula C está en la configuración (S) y el enlace amida entre AB1 y C se forma como en el Ejemplo 44, etapa (f).

En los Ejemplos se describen realizaciones adicionales de métodos para formar los enlaces amida de los procesos de esta invención, y se entenderá que dentro del alcance de los procesos de esta invención se pretende incluir cada una de las realizaciones ejemplificadas como se describen a continuación.

En otra realización del proceso anterior, el compuesto de fórmula AB1 se prepara por un proceso que comprende formar un enlace amida entre un compuesto de fórmula A:



y un compuesto de fórmula B1:



en la que  $L^c$  es un ácido carboxílico y  $L^e$  es un alquil ( $C_1-C_6$ ) éster de un ácido carboxílico, y  $R^2-R^{11}$  son como se han definido anteriormente.

En una realización, el enlace amida entre A y B1 se forma por un proceso que comprende (a) combinar A y B1 con una base adecuada, por ejemplo, DIEA, una carbodiimida, por ejemplo, EDC.HCl y un catalizador, por ejemplo, HOBT, en un disolvente orgánico, por ejemplo, DMF, seguido de (b) destilación de los componentes volátiles, (c)



reparto entre el disolvente orgánico y el ácido acuoso diluido, (d) reemplazo por destilación del disolvente por un no-disolvente, por ejemplo, *tert*-butil metil éter, diisopropil éter o propan-1-ol, y (a) aislamiento del producto AB1-e por filtración.

5 En otra realización, el enlace amida entre A y B1 se forma por un proceso que comprende (a) combinar A con un agente de cloración, por ejemplo, cloruro de oxalilo o preferiblemente cloruro de tionilo, en un disolvente compatible, por ejemplo, tolueno, acetonitrilo o 1,2-dicloroetano, en presencia de un catalizador, para preparar el cloruro de ácido, es decir, A, en el que  $L^c = -C(O)Cl$ , (b) opcionalmente retirar el exceso de reactivo por destilación, (c) combinar el cloruro de ácido con B1 en presencia de una base adecuada, por ejemplo, DIEA, en disolventes compatibles, por ejemplo, DCE, Tolueno, EtOAc, acetonitrilo y mezclas de los mismos, seguido de (d) aislamiento del producto AB1-e como se ha descrito en la realización precedente, o preferiblemente por filtración del producto bruto de la mezcla de reacción, y resuspensión del producto bruto en no-disolventes adecuados, preferiblemente en mezclas de propan-2-ol acuoso antes de la refiltración.

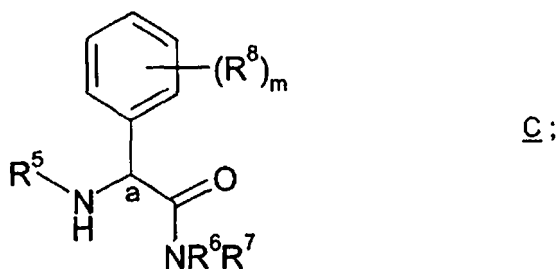
15 Una característica preferida de la realización anterior es el uso de catálisis en la preparación del cloruro de ácido, es decir, A en el que  $L^c = -C(O)Cl$ , para prevenir la formación del correspondiente anhídrido carboxílico simétrico. Los catalizadores preferidos son amidas terciarias, por ejemplo, DMF y DMAC, o piridinas, por ejemplo, piridina o DMAP, o mezclas de los mismos. Los catalizadores más preferidos son benzamidas terciarias, por ejemplo, *N,N*-dimetilbenzamida. Son catalizadores aún más preferidos *N*-alquil lactamas, por ejemplo, *N*-metilpirrolidinona. En la técnica se conoce la catálisis por sales de hierro y por tetraalquilureas, por ejemplo, tetrametilurea.

#### Compuestos de fórmula C

25

30

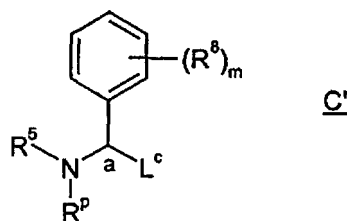
35



o un estereoisómero del mismo, que comprende hacer reaccionar una amina de fórmula  $HNR^6R^7$  con un compuesto de fórmula

40

45



50 en la que  $R^p$  es H o un grupo protector.

En una realización, el grupo protector es *tert*-butiloxycarbonilo ("BOC"). En otra realización, el proceso comprende combinar C' con un catalizador, por ejemplo, HOBt, y una carbodiimida en un disolvente adecuado, y añadir la amina  $HNR^6R^7$ . En una realización preferida, la carbodiimida es *N,N'*-dicyclohexilcarbodiimida. En otra realización preferida, la carbodiimida es EDC. En otra realización preferida, el disolvente adecuado es diclorometano. En una realización preferida, la mezcla de C', la amina  $HNR^6R^7$ , HOBt y carbodiimida se agita durante aproximadamente 30 minutos a 24 horas antes del procesamiento adicional. En una realización, el procesamiento adicional comprende un tratamiento acuoso para proporcionar el compuesto de fórmula C. En una realización preferida, la amina  $HNR^6R^7$  es *N*-metilbencilamina, es decir,  $R^6$  es metilo y  $R^7$  es bencilo. En otra realización preferida,  $R^p$  es BOC y la amina es *N*-metilbencilamina, y en una realización más preferida, el compuesto resultante de fórmula C, ((*RS*)-2-[bencil(metil)amino]-2-oxo-1-feniletilcarbamatato de *tert*-butilo) se trata con ácido trifluoroacético y trietilsilano en diclorometano, seguido de tratamiento acuoso, para producir (*RS*)-*N*-bencil-*N*-metil-2-fenilglicinamida. En una realización particularmente preferida,  $R^p$  es BOC y la amina es *N*-metilbencilamina, y en una realización más preferida, el compuesto resultante ópticamente enriquecido de fórmula C, (*S*)-2-[bencil(metil)amino]-2-oxo-1-feniletilcarbamatato de *tert*-butilo, se trata con ácido clorhídrico concentrado en propan-2-ol, seguido de precipitación ventajosa de clorhidrato de (*S*)-*N*-bencil-*N*-metil-2-fenilglicinamida monohidrato en mezclas de propan-2-ol y *tert*-butil metil éter, dando como resultado un incremento útil en el grado de enriquecimiento óptico.

Una sal de la fenilglicina amida puede prepararse, por ejemplo, por tratamiento de la amida, por ejemplo, (*RS*)-*N*-bencil-*N*-metil-2-fenilglicinamida, con ácido di(*o*-toluiloil)-*L*-tartárico en un disolvente adecuado, por ejemplo, acetato de etilo, proporcionando la sal di(*o*-toluiloil)-*L*-tartrato), por ejemplo, (*RS*)-*N*-bencil-*N*-metil-2-fenilglicinamida. Las sales tartrato de las fenilglicina amidas pueden romperse para proporcionar la amida, que puede purificarse como su sal clorhidrato.

En otra realización, los compuestos racémicos de fórmula C pueden resolverse por precipitación selectiva de uno de los enantiómeros como su sal con un ácido quiral enriquecido ópticamente, del que se conocen muchos ejemplos en la técnica, en disolventes adecuados, por ejemplo, metanol y etanol. Tales ácidos quirales enriquecidos ópticamente pueden producirse de forma natural o pueden ser sintéticos. Las sales precipitadas pueden ser hidratos o solvatos.

En una realización preferida, se trata (*RS*)-*N*-bencil-*N*-metil-2-fenilglicinamida ácido di(*o*-toluiloil)-*L*-tartárico en metanol a 20°C. La sal precipitada se filtra y se lava con metanol, y después se seca proporcionando di(*o*-toluiloil)-*L*-tartrato de (*S*)-*N*-bencil-*N*-metil-2-fenilglicinamida con una d.e. de 92,7% (HPLC quiral). Este material se resuspende en metanol caliente, se filtra, se lava y se seca, proporcionando di(*o*-toluiloil)-*L*-tartrato de (*S*)-*N*-bencil-*N*-metil-2-fenilglicinamida con un d.e. de 99% (rendimiento total 37%).

Las sales enriquecidas diastereoméricamente formadas como se ha descrito en las realizaciones anteriores pueden romperse para proporcionar aminas libres C enriquecidas ópticamente, por ejemplo, (*S*)-*N*-bencil-*N*-metil-2-fenilglicinamida, que puede purificarse ventajosamente por recrystalización tal cual o por la formación de una sal con un ácido aquiral en presencia de disolventes adecuados, por ejemplo, precipitación de clorhidrato de (*S*)-*N*-bencil-*N*-metil-2-fenilglicinamida a partir de mezclas de propan-2-ol y *tert*-butil metil éter.

En otra realización, un compuesto racémico de fórmula C puede resolverse por recrystalización selectiva de su sal con un ácido quiral enriquecido ópticamente, por ejemplo, di(*o*-toluiloil)-*L*-tartrato de (*RS*)-*N*-bencil-*N*-metil-2-fenilglicinamida como se ha descrito anteriormente, en un disolvente adecuado, para proporcionar sales enriquecidas diastereoméricamente, por ejemplo, di(*o*-toluiloil)-*L*-tartrato de (*S*)-*N*-bencil-*N*-metil-2-fenilglicinamida. La ruptura de estas sales libera aminas libres enriquecidas ópticamente de fórmula C, que pueden aislarse ventajosamente y usarse como la sal clorhidrato, por ejemplo, clorhidrato de (*S*)-*N*-bencil-*N*-metil-2-fenilglicinamida.

En otra realización, cuando se prefieren compuestos C enriquecidos ópticamente, el enantiómero indeseado del compuesto C puede reciclarse por racemización. En una realización más preferida, la racemización se aplica a las aguas madre de las resoluciones descritas anteriormente por calentamiento a reflujo en presencia de una cantidad catalítica de un compuesto de carbonilo, por ejemplo, 2-clorobenzaldehído, permitiendo de esta forma el aislamiento de segundas extracciones de sales enriquecidas diastereoméricamente que contienen el enantiómero deseado del compuesto C, por ejemplo, di(*o*-toluiloil)-*L*-tartrato de (*S*)-*N*-bencil-*N*-metil-2-fenilglicinamida con una d.e. de 92% y con un rendimiento de aproximadamente 50% del soluto en las aguas madre etanólicas iniciales. En una realización aún más preferida, la racemización catalizada se realiza a una temperatura adecuada y la concentración se realiza *in situ* durante la resolución en un disolvente adecuado, antes del aislamiento de la primera extracción del producto; esta “resolución dinámica” permite un rendimiento de la primera extracción significativamente mayor del 50% obtenible por resoluciones tradicionales de sales. Las resoluciones dinámicas son conocidas en la técnica, pero se consideran poco triviales y muy dependientes del sustrato.

En otra realización de un proceso para preparar un compuesto enriquecido ópticamente de fórmula C, un aminoácido homóquiral, por ejemplo, (*S*)-*L*-2-fenilglicina, se convierte en el correspondiente *N*-carboxianhídrido, por ejemplo, (*S*)-4-fenil-1,3-oxazolidina-2,5-diona, usando métodos bien conocidos en la técnica, que después puede combinarse con una amina, por ejemplo, *N*-metilbencilamina. Después, la mezcla resultante se somete a un tratamiento acuoso, proporcionando la aminoamida enriquecida ópticamente, por ejemplo, (*S*)-*N*-bencil-*N*-metil-2-fenilglicinamida, que puede purificarse tal cual o como una sal adecuada.

Se entenderá que los métodos de preparación de los compuestos descritos en este documento, incluyendo los compuestos de fórmula 1, sus diversas realizaciones y sus precursores sintéticos o intermedios no son limitantes, sino sólo ilustrativos.

Los compuestos de esta invención son útiles como inhibidores de MTP/ApoB.

Las expresiones “compuesto(s) de fórmula 1”, etc. incluyen un compuesto de fórmula 1 (como se define en este documento y en todas las realizaciones, realizaciones preferidas, realizaciones más preferidas y realizaciones particularmente preferidas de tales compuestos, incluyendo los compuestos indicados o ilustrados en este documento, siendo cada uno de ellos una realización particularmente preferida de los compuestos definidos por las fórmulas. Se entiende que la referencia a “un compuesto de la invención” incluye cualquiera de los compuestos de fórmula 1, como se han definido esas expresiones anteriormente. Por consiguiente, se entiende que la referencia a “un compuesto de la invención” en relación con cualquiera de las realizaciones, realizaciones preferidas, realizaciones más preferidas o realizaciones particularmente preferidas de las composiciones, procesos y métodos de la invención descritos en este documento, así como con realizaciones relacionadas con sales, polimorfos, solvatos, hidratos, profármacos y derivados marcados con isótopos de los compuestos de la invención, se refiere a cualquiera de los compuestos de fórmula 1 como se han definido anteriormente, es decir, a cualquiera de las realizaciones, realizaciones preferidas, realizaciones

más preferidas o realizaciones particularmente preferidas de los compuestos, especialmente los compuestos indicados o ilustrados en este documento.

Esta invención también se refiere a las sales, polimorfos, solvatos e hidratos de los compuestos de la invención, así como a las sales, polimorfos, solvatos e hidratos de los precursores sintéticos de cada uno de los compuestos de la invención. La invención se refiere a polimorfos del compuesto de fórmula 1, en la que R<sup>1</sup>-R<sup>8</sup> son como se han definido anteriormente, que tienen patrones de difracción de rayos X en polvo sustancialmente iguales a los mostrados en cualquiera de las Figuras 1, 3, 4 y 5. Se entenderá que en la generación de un patrón de difracción siempre se produce algún nivel de interferencias, es decir, los picos de intensidad deben distinguirse de las interferencias de fondo de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica. En una realización preferida, el compuesto es [S]-N-{2-[bencil(metil)amino]-2-oxo-1-feniletíl}-1-metil-5-[4'-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-carboxamido]-1*H*-indol-2-carboxamida y el patrón de difracción de rayos X en polvo es sustancialmente igual al mostrado en la Figura 1. En una realización más preferida, el compuesto tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos en valores 2-theta sustancialmente iguales a los valores 2-theta para al menos diez de los picos de mayor intensidad en el patrón de difracción de rayos X en polvo mostrado en la Figura 1.

En una realización, el compuesto de la invención es un polimorfo del compuesto de fórmula 1 que tiene un perfil de calorimetría de exploración diferencial (DSC) sustancialmente igual al mostrado en la Figura 2. En una realización preferida, el compuesto es (S)-N-{2-[bencil(metil)amino]-2-oxo-1-feniletíl}-1-metil-5-[4'-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-carboxamido]-1*H*-indol-2-carboxamida. En una realización más preferida, el compuesto presenta una temperatura de inicio de absorción de calor, una temperatura pico y una forma característica sustancialmente iguales a las mostradas en la Figura 2.

La expresión “sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)”, como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, incluye sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos de la invención. Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de sodio, calcio y potasio de grupos de ácido carboxílico y sales clorhidrato de grupos amino. Otras sales farmacéuticamente aceptables de grupos amino son bromhidrato, sulfato, hidrógeno sulfato, fosfato, hidrógeno fosfato, dihidrógeno fosfato, acetato, succinato, citrato, tartrato, lactato, mandelato, metanosulfonato (mesilato) y p-toluenosulfonato (tosilato). La preparación de tales sales se describe a continuación.

Los compuestos de la presente invención que son de naturaleza básica, son capaces de formar una amplia diversidad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden usarse para preparar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos básicos de la presente invención son los que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como las sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato ácido, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)).

Los compuestos de la invención que son de naturaleza ácida, son capaces de formar sales de bases con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de tales sales incluyen las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos y, particularmente, las sales de sodio y potasio. Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, y métodos para tratar trastornos proliferativos o un crecimiento anormal de las células, por medio de la administración de profármacos de compuestos de la invención. Los compuestos de la invención que tienen grupos amino, amido, hidroxilo o carboxílicos libres pueden convertirse en profármacos. Los profármacos incluyen compuestos en los que un resto aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) restos aminoácidos está unido covalentemente a través de un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o ácido carboxílico libre de los compuestos de la invención. Los restos aminoácidos incluyen, pero sin limitación, los 20 aminoácidos naturales denominados comúnmente por símbolos de tres letras y también incluyen 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona. También se incluyen otros tipos de profármacos. Por ejemplo, los grupos carboxilo libres pueden transformarse en amidas o alquil ésteres. Los grupos hidroxilo libres pueden transformarse usando grupos que incluyen, pero sin limitación, hemisuccinatos, ésteres de fosfato, dimetilaminoacetatos y fosforiloximetiloxycarbonilos, como se indica en *Advanced Drug Delivery Reviews*, **1996**, *19*, 115. También se incluyen profármacos de carbamato de grupos hidroxilo y amino, así como profármacos de carbonato, ésteres de sulfonato y ésteres de sulfato de grupos hidroxilo. También se incluye la modificación de grupos hidroxilo como éteres de (aciloxi)metilo y de (aciloxi)etilo en los que el grupo acilo puede ser un alquil éster, opcionalmente sustituido con grupos que incluyen, pero sin limitación, funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico, o en los que el grupo acilo es un éster de aminoácido como se ha descrito anteriormente. Se describen profármacos de este tipo en *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 10. Las aminas libres también pueden transformarse en amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todos estos restos de profármaco pueden incorporar grupos que incluyen, pero sin limitación, funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico.

En ciertas terapias de combinación con otros agentes de reducción de lípidos, tales como los descritos más adelante en este documento, por ejemplo, inhibidores de la HMG CoA reductasa, inhibidores de la HMG CoA sintetasa, inhibidores de ACAT, inhibidores de la escualeno sintasa, etc., un compuesto de la invención puede comprender además un profármaco que comprende un compuesto de fórmula 1 unido por un enlace hidrolizable a otro agente contra el cáncer.

Son particularmente útiles para este fin, por ejemplo, enlaces di-éster, es decir, el profármaco está en la forma A<sup>1</sup>-C(O)O-L<sup>1</sup>-O(O)C-A<sup>2</sup>, en la que A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> son los dos agentes, y L<sup>1</sup> es un engarce tal como metileno u otro grupo alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (solo o que comprende además un grupo fenilo o bencilo). Los dos agentes puede ser un compuesto de la invención, o uno puede ser otro agente útil para tratar, por ejemplo, la obesidad, como se describe en este documento.

Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos 4.342.772 - penicilinas unidas por enlaces di-éster con inhibidores de  $\beta$ -lactamasa. Por consiguiente, un compuesto de la invención que tiene un grupo de ácido carboxílico disponible proporciona un medio conveniente para producir profármacos de combinación del compuesto de la invención, que están incluidos en esta invención. Típicamente, las condiciones ácidas del tracto gastrointestinal o las enzimas localizadas en sus células causan la hidrólisis del profármaco, liberando los dos agentes.

Ciertos compuestos de la invención tienen centros asimétricos y, por lo tanto, existen en diferentes formas enantioméricas. Todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos de la invención, y mezclas de los mismos, se consideran dentro del alcance de la invención. Con respecto a los compuestos de la invención, esta invención incluye el uso de un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas o mezclas de las mismas. Algunos de los compuestos de la invención también pueden existir como tautómeros, incluyendo, por ejemplo, tautómeros de ceto-enol. Esta invención se refiere al uso de todos tales tautómeros y mezclas de los mismos.

Además, algunos compuestos pueden presentar polimorfismo. Se entenderá que la presente invención incluye todas tales formas racémicas, ópticamente activas, polimórficas y estereoisoméricas, o mezclas de las mismas, poseyendo dicha forma o formas propiedades útiles en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente en este documento, siendo bien conocido en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas (por ejemplo, por resolución de la forma racémica por técnicas de recristalización, por síntesis de materiales de partida ópticamente activos, por síntesis quiral o por separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral) y cómo determinar la eficacia para el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente por los ensayos convencionales descritos más adelante en este documento.

La presente invención también se refiere a compuestos marcados con isótopos de la invención que son idénticos a los mencionados en la fórmula 1, excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>31</sup>P, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F y <sup>36</sup>Cl, respectivamente. Dentro del alcance de esta invención se incluyen compuestos de la invención y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos. Ciertos compuestos de la presente invención marcados con isótopos, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como <sup>3</sup>H y <sup>14</sup>C, son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritio, es decir, <sup>3</sup>H, y carbono-14, es decir, <sup>14</sup>C, son particularmente preferidos por su fácil preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como el deuterio, es decir, <sup>2</sup>H, puede producir ciertas ventajas terapéuticas debidas a la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o la necesidad de una dosis menor y, por lo tanto, puede ser preferida en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de esta invención generalmente pueden prepararse llevando a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos presentados más adelante, mediante sustitución de un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos adquirible fácilmente.

A lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, se emplean las siguientes definiciones seleccionadas de grupos funcionales y ejemplos de las mismas, y se ofrecen a modo de ilustración y no de limitación.

El término “alquilo” significa grupos hidrocarburo saturados, tanto de cadena lineal como de cadena ramificada. Son algunos ejemplos de grupos alquilo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo y hexilo.

El término “cicloalquilo” significa grupos hidrocarburo saturados, tanto de cadena lineal como de cadena ramificada, que comprenden al menos un anillo o estructura cíclica, y a menos que se especifique otra cosa, son monocíclicos. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Algunos ejemplos de grupos cicloalqueno incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo.

El término “bicicloalquilo” significa grupos hidrocarburo saturados, tanto de cadena lineal como de cadena ramificada, que contienen opcionalmente uno o más dobles o triples enlaces, que comprenden al menos dos anillos o estructuras cíclicas, pudiendo contener las estructuras cíclicas uno o más átomos de carbono comunes, es decir, incluye grupos bicíclicos enlazados y espiro-bicíclicos. Los grupos bicicloalquilo preferiblemente contienen de 5 a 12 miembros, más preferiblemente de 6 a 10 miembros. Preferiblemente, cada anillo de un grupo bicicloalquilo contiene de 3 a 6 miembros. Un ejemplo de un grupo bicicloalquilo es espiro[4.5]decilo. En esta solicitud, el término “enlazado”, cuando hace referencia a cualquier grupo bicíclico, significa que los dos anillos comparten al menos dos átomos comunes; conociéndose en la técnica los átomos compartidos como átomos de “cabeza de enlace”. Por el contrario, los grupos espirobicíclicos son grupos bicíclicos cuyos dos anillos sólo comparten un átomo de cabeza de enlace. Algunos otros ejemplos de grupos bicicloalquilo son norbornilo, norbornenilo y biciclo[3.1.0]hexilo. Los grupos bicicloalquilo pueden estar en cualquier conformación disponible, por ejemplo, *cis*, *trans*, *endo* o *exo* con respecto a su enlace con otros grupos o con respecto a sus sustituyentes.

El término “alqueno” significa grupos hidrocarburo insaturados, tanto de cadena lineal como de cadena ramificada, que contienen al menos dos carbonos. Son algunos ejemplos de grupos alqueno etenilo, propenilo e isobutenilo.

## ES 2 307 799 T3

El término “alquinilo” significa grupos hidrocarburo, tanto de cadena lineal como de cadena ramificada, que contienen al menos un triple enlace entre dos átomos de carbono. Son algunos ejemplos de grupos alquinilo etinilo y propinilo, por ejemplo, propin-1-ilo, propin-2-ilo y propin-3-ilo.

5 El término “alcoxi” significa un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada unido a través de un átomo de oxígeno. Algunos ejemplos de grupos alcoxi son metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, pentoxi, hexoxi y heptoxi.

10 El término “acilo” significa un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada unido a través de un grupo carbonilo. Son algunos ejemplos de grupos acilo acetilo, propionilo, butirilo e isobutirilo.

Los términos “halógeno” o “halo” significan fluoro, cloro, bromo y yodo, a menos que se especifique otra cosa.

15 El término “haloalquilo”, como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, significa un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos halo, en uno o más átomos de carbono. Preferiblemente, el haloalquilo comprende de 1 a 3 grupos halo, tal como un hidrocarburo que comprende un grupo diclorometilo, o un hidrocarburo monohalosustituido.

20 Se entiende que el término “perfluoro”, cuando se usa junto con un grupo hidrocarburo específico, incluye un sustituyente en el que los átomos de hidrógeno individuales se han sustituido por átomos de flúor, preferiblemente en el que todos los átomos de hidrógeno individuales están sustituidos con flúor. Algunos ejemplos de grupos perfluoro son trifluorometilo (perfluorometilo), pentafluoroetilo (perfluoroetilo) y heptafluoropropilo (perfluoropropilo).

25 El término “alcoxycarbonilo” significa un grupo alcoxi unido a través de un grupo carbonilo. Son algunos ejemplos de grupos alcoxycarbonilo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo y butoxycarbonilo.

El término “alquiltio” significa un grupo alquilo unido a través de un átomo de azufre. Algunos ejemplos de grupos alquiltio son metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, pentiltio y hexiltio.

30 El término “alquilamino” significa un grupo alquilo unido a través de un átomo de nitrógeno, estando el nitrógeno sin sustituir, es decir, el grupo es alquilo-NH-. Son algunos ejemplos de grupos alquilamino metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino e isobutilamino.

35 El término “dialquilamino” significa un grupo alquilamino en el que el átomo de nitrógeno está sustituido con dos grupos alquilo independientes  $R^a$  y  $R^b$ , es decir,  $-N(R^aR^b)$ . Algunos ejemplos de grupos dialquilamino son dimetilamino, dietilamino, dipropilamino y diisopropilamino, así como N-metil-N'-etilamino, N-etil-N'-propilamino y N-propil-N'-isopropilamino.

40 Algunos ejemplos de grupos aciloxi incluyen acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi y también incluyen radicales que incorporan un sustituyente cíclico tal como benzoiloxi.

45 El término “haloalquilo”, como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, significa un grupo -O-haloalquilo en el que “haloalquilo” es como se ha definido anteriormente. Un ejemplo de un grupo haloalquilo es trifluorometoxi.

50 El término “arilo”, como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, significa un radical orgánico derivado de un hidrocarburo aromático por eliminación de un hidrógeno, tal como fenilo o naftilo. Lo más preferiblemente es que el arilo sea fenilo. Se entenderá que un grupo naftilo puede unirse a través de cualquier posición, es decir, naft-1-ilo, naft-2-ilo, naft-3-ilo y naft-4-ilo.

55 Las expresiones “heterociclilo” y “heterocíclico”, como se usan en este documento, a menos que se indique otra cosa, significan grupos monocíclicos y multicíclicos no aromáticos (saturados o insaturados) que contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N, teniendo cada anillo de un grupo heterocíclico de 3 a 8 átomos. Preferiblemente, los grupos heterocíclicos de esta invención son monocíclicos o bicíclicos.

60 Los grupos heterocíclicos monocíclicos incluyen anillos que sólo tienen 4 átomos; preferiblemente, los grupos heterocíclicos monocíclicos contienen de 4 a 8 miembros y más preferiblemente de 4 a 6 miembros, y aún más preferiblemente 5 ó 6 miembros. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 4 miembros es azetidino (derivado de azetidina), un ejemplo de un grupo heterocíclico de 5 miembros es imidazolidinilo, y un ejemplo de un grupo heterocíclico de 6 miembros es piperidinilo. Otros ejemplos de grupos heterocíclicos monocíclicos son pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrotiopirranilo, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, pirrolinilo, 2H-pirranilo, 4H-pirranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-ditianilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, dihidropirranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo e imidazolinilo. Otros ejemplos de grupos heterocíclicos monocíclicos incluyen azacicloheptano y azaciclooctano. Son grupos heterocíclicos monocíclicos preferidos azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo y morfolino. Los grupos heterocíclicos monocíclicos pueden denominarse en este documento “heteromonociclilo”.  
65

Los grupos heterocíclicos bicíclicos pueden denominarse en este documento “heterobicíclico” o “heterobicíclico”, significando ambos términos grupos heterocíclicos que contienen dos anillos, e incluyen grupos bicíclicos de anillo condensado, bicíclicos enlazados y espiro-bicíclicos. Los grupos heterobicíclicos preferiblemente contienen de 5 a 12 miembros, más preferiblemente de 6 a 10 miembros. Preferiblemente, cada anillo de un grupo heterobicíclico contiene de 3 a 6 miembros. Un ejemplo de un grupo heterobicíclico es 1,4-dioxaspiro[4.5]decilo. Algunos otros ejemplos de grupos heterobicíclicos incluyen azabicyclohexilo, por ejemplo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexilo, azabicycloheptilo, por ejemplo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptilo y azabicyclooctilo.

El término “heteroarilo”, como se usa en este documento, significa grupos heterocíclicos aromáticos que comprenden de 5 a 12 átomos y que contienen uno o más heteroátomos seleccionados cada uno entre O, S y N, conteniendo cada anillo del grupo heteroarilo de 3 a 8 átomos. Los grupos heteroarilo de esta invención, a menos que se indique otra cosa, pueden contener un anillo o más de un anillo, es decir, pueden ser monocíclicos o multicíclicos, por ejemplo, bicíclicos, siempre que al menos un anillo del grupo multicíclico sea aromático. Preferiblemente, los grupos heteroarilo de esta invención son monocíclicos o bicíclicos. Preferiblemente, cada anillo de un grupo heteroarilo contiene uno o dos heteroátomos. Los grupos heteroarilo monocíclicos preferiblemente contienen de 5 a 8 miembros, más preferiblemente 5 ó 6 miembros. Preferiblemente, los grupos heteroarilo monocíclicos que contienen dos heteroátomos contienen dos átomos de nitrógeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre. Algunos ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos son piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tiofenilo (denominado en este documento “tienilo”), isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y furazanilo (es decir, 2,5-diaza-furanilo). Entre los grupos heteroarilo monocíclicos se prefieren el tienilo, furilo y piridinilo. Son grupos heteroarilo monocíclico más preferidos el tien-2-ilo, fur-2-ilo, piridin-2-ilo o piridin-3-ilo, por ejemplo, unidos a través del carbono 2 ó 3, respectivamente. Un grupo heteroarilo monocíclico particularmente preferido es piridilo. El término “piridilo”, como se usa en esta solicitud, a menos que se especifique otra cosa, significa 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo, es decir, piridilo unido a través de cualquier átomo de carbono disponible.

Los grupos heteroarilo multicíclicos son preferiblemente bicíclicos; los grupos heteroarilo bicíclicos contienen preferiblemente 9 ó 10 miembros. Son algunos ejemplos de grupos heteroarilo quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, 3H-indolilo, indolinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, purinilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoxazolilo, pteridinilo, benzotiadiazina, benzotiazinilo, 2H-1-benzopirano, cromanilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo.

Los grupos heterocíclicos y heteroarilo anteriores pueden estar unidos a C o unidos a N cuando esto sea posible. Por ejemplo, el pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C). Los grupos heterocíclicos de esta invención también incluyen sistemas de anillo sustituidos con uno o más restos oxo.

El término “tratar”, como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, significa invertir, aliviar, inhibir el progreso o prevenir el trastorno o afección al que se aplica tal término, o uno o más síntomas de tal trastorno o afección. El término “tratamiento”, como se usa en este documento, se refiere al hecho de tratar, según se acaba de definir “tratar”.

La invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede estar, por ejemplo, en una forma adecuada para la administración oral como un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, solución o suspensión, para inyección parenteral como una solución estéril, suspensión o emulsión, para administración tópica como una pomada o crema o para administración rectal como un supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitarias adecuadas para la administración individual de dosis precisas. La composición farmacéutica incluirá un vehículo o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto de acuerdo con la invención como ingrediente activo. Además, puede incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, etc.

Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes inertes o cargas, agua y diversos disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas pueden contener, si se desea, otros ingredientes tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. De esta manera, para la administración oral pueden emplearse comprimidos que contienen diversos excipientes tales como ácido cítrico, junto con diversos disgregantes tales como almidón, ácido alginico y ciertos silicatos complejos, y con agentes aglutinantes tales como sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, a menudo son muy útiles para fabricar comprimidos agentes lubricantes tales como el estearato de magnesio, el lauril sulfato sódico y el talco. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras. Los materiales preferidos a este respecto incluyen lactosa o azúcar de la leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas o elixires para la administración oral, el compuesto activo puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o tintes y, si se desea, con agentes emulsionantes y/o de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina o combinaciones de los mismos.

Las formas de administración parenteral ilustrativas incluyen soluciones o suspensiones de compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, en soluciones de propilenglicol acuoso o de dextrosa. Tales formas de dosificación puede tamponarse convenientemente si se desea. Las composiciones acuosas de la presente invención pueden

comprender otros solutos farmacéuticamente aceptables incluyendo aditivos y otros agentes terapéuticos, según sea apropiado. Son aditivos adecuados los que son bien conocidos en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, antioxidantes, antibacterianos, tensioactivos, agentes quelantes, azúcares y conservantes. Las composiciones acuosas de la invención pueden administrarse por inyección, que puede ser intramuscular, intravenosa o, preferiblemente, subcutánea. Puede usarse una dosis de aproximadamente 0,5 µg/kg/día a aproximadamente 10 µg/kg/día, preferiblemente de aproximadamente 1 µg/kg/día a 5 µg/kg/día.

Los procedimientos para preparar diversas composiciones farmacéuticas con una cantidad específica de compuesto activo son conocidos o serán evidentes para los especialistas en esta técnica. Como ejemplo, véase *Remington: The Practice of Pharmacy*, Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore MD, 20<sup>a</sup> ed. 2000.

Los compuestos de la invención pueden administrarse solos, pero generalmente se administrarán en mezcla con excipiente(s), diluyente(s) o vehículo(s) farmacéuticos conocidos en la técnica y seleccionados con respecto a la vía de administración deseada y la práctica farmacéutica convencional. Si es apropiado, también pueden añadirse agentes “auxiliares”, que incluyen conservantes, antioxidantes, aromatizantes o colorantes. El compuesto de la invención puede formularse para proporcionar la liberación inmediata, retrasada, modificada, sostenida, por pulsos o controlada dependiendo de la vía de administración específica y de la especificidad del perfil de liberación, proporcionado con las necesidades terapéuticas.

Los compuestos de la invención pueden administrarse, por ejemplo, pero sin limitación, por la siguiente vía: oral (incluyendo bucal, sublingual, etc.) en formas que son bien conocidas en la técnica (ref.) para aplicaciones veterinarias y farmacéuticas. En este caso, “oral” se refiere al modo de administración oral en el que las formas se proporcionan explícitamente a los animales para consumo oral, es decir, en la dieta, en el líquido para beber, puesto directamente en la cavidad oral u ofrecido para el consumo por elección libre. En esta invención, el término “animal” incluye un animal de sangre caliente del reino animal que posee un mecanismo homeostático e incluye mamíferos y aves, preferiblemente animales de compañía y ganado, y seres humanos. Son algunos ejemplos de animales de compañía caninos, por ejemplo, perros; felinos, por ejemplo, gatos; y caballos; son algunos ejemplos de animales de ganado cerdos, vacas, ovejas y similares. Preferiblemente, el animal es un mamífero. Más preferiblemente, el mamífero es un animal de compañía o un animal de ganado.

Las formas sólidas orales típicas pueden incluir comprimidos, polvos, preparaciones multiparticuladas (gránulos), cápsulas, chicles, pastillas, películas, parches, etc. Las formas líquidas orales típicas (incluyendo semisólidas y coloidales) pueden incluir soluciones, elixires, geles, pulverizaciones, chicles rellenos de líquido, etc. También pueden usarse otras formas orales en las que el agente activo está suspendido en una fase de vehículo líquida o semisólida, por ejemplo, suspensiones.

Las formas orales sólidas orales, líquidas y en suspensión preferidas para un compuesto de la invención son las que imparten flexibilidad en la dosificación a los animales, siendo fácil el método de administración y pudiendo controlarse de forma exacta y flexible la dosis de acuerdo con la necesidad de la terapia. Los ejemplos de tales formas incluyen preparaciones de comprimidos, soluciones (y formas similares de las mismas como se describe en este documento) y suspensiones. En estos ejemplos, la dosis puede controlarse fácilmente para la administración oral. Particularmente para las soluciones y suspensiones, la utilidad de sistemas de medición apropiados (por ejemplo, jeringas calibradas etc.) proporciona una alta flexibilidad para controlar la dosis y facilitar la administración a especies animales de diferentes tamaños o a diferentes especies animales o razas, con requisitos de dosificación variables. Además, la utilidad de aromatizantes/agentes para mejorar la apetibilidad y/o de agentes para mejorar la textura en dichas formas puede promover la aceptación y el seguimiento de la terapia por parte del animal, lo cual puede ser particularmente ventajoso cuando tales formas se administran de forma crónica a los animales.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía parenteral. En este contexto, el término “parenteral” se refiere a todas las vías de administración de fármacos que no son a través de la cavidad oral. Preferiblemente, para los compuestos de la invención, las vías parenterales pueden incluir tópica y transdérmica, rectal, vaginal, nasal, inhalación e inyectables (es decir, los modos de administración que requieren penetración de la barrera cutánea por medio de una aguja y de métodos sin aguja, incluyendo implantes y depósitos). Las formulaciones para estas vías de administración pueden prepararse de una manera convencional de acuerdo con prácticas farmacéuticas y veterinarias convencionales, de las que se describen en este documento ejemplos ilustrativos.

Las composiciones particularmente preferidas de los compuestos de la invención comprenden formas sólidas orales, de las que se proporcionan ejemplos más adelante, y son preferiblemente comprimidos, polvos o gránulos que típicamente contienen sólo el ingrediente activo o preferiblemente en combinación con adyuvantes/excipientes.

En una realización de la invención, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención, denominado también en este documento “el activo”, en una cantidad típicamente menor de 50% (en peso) de la formulación y, preferiblemente, menor de 10%, más preferiblemente, de aproximadamente 2,5% en peso, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización preferida, la porción predominante de la formulación comprende cargas, diluyentes, disgregantes, lubricantes y, opcionalmente, aromatizantes. La composición de estos excipientes es bien conocida en la técnica. En una realización de la invención, las cargas/diluyentes preferidos comprenden mezclas de dos o más de los siguientes componentes: avicel, manitol, lactosa (de todos los tipos), almidón y fosfato dicálcico. En realizaciones preferidas de las composiciones, las mezclas de carga/diluyente típicamente comprenden menos

de 98% (en peso) de la formulación y preferiblemente menos de 95%, por ejemplo, 93,5%. En una realización preferida, los disgregantes incluyen Ac-di-sol, Explotab<sup>TM</sup>, almidón y lauril sulfato sódico (SLS) - también conocido como agente humectante. En una realización más preferida, la cantidad de mezcla de carga/diluyente normalmente comprende menos de 10% (en peso) de la composición y preferiblemente menos de 5%; en una realización particularmente preferida, la cantidad es de aproximadamente 3%. En una realización particularmente preferida, el lubricante es estearato de magnesio. En realizaciones preferidas, el estearato de magnesio está presente en una cantidad menor de aproximadamente 5% de la formulación y preferiblemente menor de aproximadamente 3%, más preferiblemente de aproximadamente 1%. Preferiblemente, los lubricantes constituyen menos de 60% de la formulación, preferiblemente menos de 40% y, más preferiblemente, de aproximadamente 10% a aproximadamente 20%. En la Tabla 10 se muestran realizaciones particularmente preferidas de formulaciones de comprimidos para los compuestos de la invención.

Las composiciones de la invención incluyen comprimidos. En realizaciones preferidas, los comprimidos se fabrican por un proceso seleccionado entre compresión directa o una granulación en húmedo, en seco o en estado fundido, un proceso de congelación en estado fundido y extrusión. En otra realización, los núcleos de comprimidos de las composiciones de la invención pueden ser de una o de múltiples capas y pueden recubrirse con recubrimientos apropiados conocidos en la técnica.

Las formas líquidas orales de los compuestos de la invención preferiblemente son soluciones, en las que el compuesto activo está completamente disuelto. En una realización, la solución comprende el activo y un disolvente farmacéuticamente conocido adecuado para administración oral. En una realización preferida, el disolvente es uno en el que los compuestos de la invención muestran buena solubilidad. En una realización más preferida, la solución comprende un disolvente seleccionado entre polietilenglicol, polipropilenglicol, aceites comestibles y sistemas basados en glicerilo y glicérido. En realizaciones más preferidas, los sistemas basados en glicerilo y glicérido comprenden agentes seleccionados entre Captex 355 EP, Crodamol GTC/C o Labrafac CC, triacetina, Capmul CMC, Miglyoles (812, 829, 840), Labrafil M1944CS, Peceol y Maisine 35-1. La composición exacta de estos agentes y fuentes comerciales se muestran en la Tabla 11. Estos disolventes normalmente constituyen la parte predominante de la formulación, es decir, más de 50% (en peso) y, preferiblemente, más de 80%, por ejemplo, 95% y, más preferiblemente, más de 99%. En realizaciones preferidas, la solución comprende además un adyuvante o aditivos. En una realización preferida, el aditivo o adyuvante es un agente para enmascarar el sabor, un agente para mejorar la apetibilidad, un agente aromatizante, antioxidante, estabilizante, modificador de la textura, modificador de la viscosidad o un solubilizante.

Otra realización es un proceso para preparar formas líquidas orales preferidas de los compuestos de la invención (véase la sección de Composiciones Farmacéuticas), en las que se combinan los componentes individualmente preferidos, opcionalmente con agitación mecánica o ultrasónica, en un intervalo de temperaturas preferido, de tal forma que sea ventajoso para la velocidad de disolución.

Los compuestos de la presente invención inhiben o reducen la secreción de Apo B, probablemente por medio de la inhibición de MTP, es posible que estén implicados otros mecanismos. Los compuestos son útiles en el tratamiento de cualquiera de los estados de enfermedad o afecciones en los que están elevados los niveles de Apo B, de colesterol en suero y/o de triglicéridos. De esta manera, las composiciones de esta invención son útiles para el tratamiento de afecciones que incluyen aterosclerosis, pancreatitis, obesidad, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia y diabetes. Por consiguiente, esta invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, incluyendo los estereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere a un método para inhibir o reducir la secreción de Apo B en un animal en necesidad del mismo, que comprende la administración de una cantidad para inhibir o reducir la secreción de Apo B de un compuesto de la invención o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. La invención proporciona además un método de tratamiento de una afección seleccionada entre aterosclerosis, pancreatitis, obesidad, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia y diabetes, que comprende administrar a un animal en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1 o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. Un subgrupo preferido de las afecciones descritas anteriormente es aterosclerosis, obesidad, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia y diabetes.

En un aspecto, la presente invención se refiere al tratamiento de la diabetes, incluyendo la reducción de la tolerancia a la glucosa, la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus independiente de insulina (Tipo I) y la diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM o de Tipo II). También se incluyen en el tratamiento de la diabetes complicaciones diabéticas tales como neuropatía, nefropatía, retinopatía o cataratas.

La diabetes puede tratarse por medio de la administración a un animal que tiene diabetes (de Tipo I o de Tipo II), resistencia a insulina, reducción de la tolerancia a la glucosa o cualquiera de las complicaciones diabéticas tales como neuropatía, nefropatía, retinopatía o cataratas, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. También se contempla que la diabetes se trata por medio de la administración de un compuesto de la invención junto con otros agentes que pueden usarse para tratar la diabetes. Preferiblemente, la diabetes es diabetes de Tipo II. Más preferiblemente, el animal es felino; incluso más preferiblemente, el felino es un gato.



Por consiguiente, esta invención se refiere además a un método de tratamiento de la diabetes de Tipo II en un animal en necesidad de tal tratamiento, que comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1 o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

5 La invención también proporciona un procedimiento de tratamiento de la diabetes de Tipo II en un animal en necesidad de tal tratamiento, que comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1 o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en combinación con uno o más agentes adicionales capaces de tratar la diabetes de Tipo II en el animal.

10 Los agentes representativos que pueden usarse para tratar la diabetes incluyen insulina y análogos de insulina (por ejemplo, insulina LysPro); GLP-1 (7-37) (insulinotropina) y GLP-1 (7-36)-NH<sub>2</sub>; sulfonilureas y análogos: clorpropamida, glibenclamida, tolbutamida, tolazamida, acetohexamida, Glypizide®, glimepirida, repaglinida, meglitinida; biguanidas: metformina, fenformina, buformina; antagonistas de  $\alpha$ -2 e imidazolinas: midaglizol, isaglidol, deriglidol, idazoxano, efaroxano, fluparoxano; otros secretagogos de insulina: linogirida, A-4166; glitazonas: ciglitazona, pio-  
15 glitazona, englitazona, troglitazona, darglitazona, BRL49653; inhibidores de la oxidación de ácidos grasos: clomoxir, etomoxir; inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa: acarbosa, miglitol, emiglitato, voglibosa, MDL-25.637, camiglibosa, MDL-73.945; agonistas  $\beta$ : BRL 35135, BRL 37344, Ro 16-8714, ICI D7114, CL 316.243; inhibidores de fosfodiesterasa: L-386.398; agentes reductores de lípidos: benfluorex; agentes antiobesidad: fenfluramina y orlistat; vanadato y complejos de vanadio (por ejemplo, Naglivan®) y complejos de peroxivanadio; antagonistas de amilina; antagonistas de glucagón; inhibidores de la gluconeogénesis; análogos de somatostatina; agentes antilipolíticos: ácido nicotínico, acipimox, WAG 994; e inhibidores de la glucógeno fosforilasa, tales como los descritos en los documentos WO 96/39385 y WO 96/39384. También se contemplan en combinación con compuestos de la invención acetato de pramlintida (Symmlin™) y nateglinida. Cualquier combinación de agentes puede administrarse como se ha descrito anteriormente.

25 La invención también se refiere a un método de tratamiento de la obesidad en un mamífero, que comprende administrar a un animal en necesidad de tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto selectivo para la MTP intestinal, en el que la DE<sub>25</sub> del compuesto para la inhibición de la absorción de grasa intestinal es al menos 5 veces menor que la DE<sub>25</sub> del compuesto para reducir los triglicéridos en suero. En una realización, la DE<sub>25</sub> para la inhibición de la absorción de grasa intestinal es al menos 10 veces menor que la DE<sub>25</sub> del compuesto para reducir los triglicéridos  
30 en suero. En otra realización, el compuesto presenta una DE<sub>25</sub> para la inhibición de la absorción de grasa intestinal que es al menos 50 veces menor que la DE<sub>25</sub> del compuesto para reducir los triglicéridos en suero.

En otra realización, el compuesto selectivo para la MTP intestinal es un compuesto de fórmula 1, o una realización, realización preferida, realización más preferida o realización particularmente preferida de un compuesto de fórmula 1.  
35

En esta invención, el término “selectividad” se refiere a un mayor efecto de un compuesto en un primer ensayo, en comparación con el efecto del mismo compuesto en un segundo ensayo. En la realización anterior de la invención, el primer ensayo es para la capacidad del compuesto de inhibir la absorción de grasa intestinal y el segundo ensayo es para la capacidad del compuesto de reducir los niveles de triglicéridos en suero. En una realización preferida, la capacidad  
40 del compuesto de inhibir la absorción de grasa intestinal se mide por la DE<sub>25</sub> del compuesto en un ensayo de absorción de grasa intestinal, de tal forma que un mayor efecto del compuesto haga que se observe un valor (numérico) absoluto menor para la DE<sub>25</sub>. En otra realización preferida, la capacidad del compuesto de reducir los niveles de triglicéridos en suero se mide por la DE<sub>25</sub> del compuesto en un ensayo de triglicéridos en suero. De nuevo, un mayor efecto de un compuesto en el ensayo de reducción de triglicéridos en suero hace que se observe un valor (numérico) absoluto menor  
45 para la DE<sub>25</sub>. Más adelante se proporciona un ejemplo ilustrativo de cada ensayo, pero debe entenderse que la presente invención incluye cualquier ensayo capaz de medir la eficacia de un compuesto en la inhibición de la absorción de grasa intestinal o capaz de medir la eficacia de un compuesto en la reducción de los triglicéridos en suero.

En una realización particularmente preferida, el compuesto selectivo para la MTP intestinal es un compuesto de  
50 fórmula 1b, en la X<sup>1</sup> es N(R<sup>4</sup>) o O, X<sup>2</sup> es C(H); m, n y p son 0; R<sup>3</sup> es H o Cl; R<sup>4</sup> es CH<sub>3</sub>; tanto R<sup>5</sup> como R<sup>9</sup> son H; R<sup>10</sup> es fenilo (con los carbonos numerados de 1' a 6') sustituido en la posición 4' con CF<sub>3</sub> o R<sup>10</sup> es alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); R<sup>6</sup> es H o metilo y R<sup>7</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o bencilo, estando el bencilo opcionalmente sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

55 Los compuestos de esta invención pueden usarse junto con otros agentes farmacéuticos, incluyendo otros agentes de reducción de lípidos. Tales agentes incluyen, por ejemplo, inhibidores de la biosíntesis de 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 génica de la HMG-CoA reductasa; inhibidores de CETP; complejantes de ácidos biliares; fibratos; inhibidores de la absorción de colesterol; inhibidores de ACAT, inhibidores de la escualeno sintetasa,  
60 resinas de intercambio iónico, antioxidantes y niacina. En el tratamiento de terapia de combinación, los compuestos de la presente invención y las otras terapias de fármaco pueden administrarse a animales (por ejemplo, seres humanos) por métodos convencionales.

Esta invención proporciona un método para tratar la aterosclerosis; la pancreatitis secundaria a una hipertriglicéridemia; y la hiperglicemia (1) por medio de la reducción de la absorción de la grasa de la dieta por la inhibición de MTP, (2) por medio de la reducción de los triglicéridos por la inhibición de MTP o (3) por medio de la reducción de la absorción de ácidos grasos libres por la inhibición de MTP; en una animal en necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula 1.  
65

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende: a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de la reivindicación 1 o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo; b) una cantidad terapéuticamente eficaz de un segundo compuesto, seleccionándose dicho segundo compuesto entre un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de CETP, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la HMG-CoA sintasa, un inhibidor de la expresión del gen de HMG-CoA reductasa, niacina, un antioxidante, un inhibidor de ACAT o un inhibidor de la escualeno sintetasa; y c) un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. En una realización preferida de la invención, dicho segundo compuesto se selecciona entre lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina o rivastatina. En una realización más preferida de la invención, dicho segundo compuesto es atorvastatina.

Más adelante se describen con detalle inhibidores de la absorción de colesterol específicos e inhibidores de la biosíntesis de colesterol. En el documento PCT WO 94/00480, por ejemplo, se describen otros inhibidores de la absorción de colesterol conocidos por los especialistas en la técnica.

Un inhibidor de HMG-CoA reductasa puede emplearse como segundo compuesto en el aspecto de terapia de combinación de la presente invención. La expresión "inhibidor de la HMG-CoA reductasa" se refiere a un compuesto que inhibe la biotransformación de hidroximetilglutaril-coenzima A en ácido mevalónico catalizada por la enzima HMG-CoA reductasa. Tal inhibición puede determinarse fácilmente por un especialista en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, *Methods of Enzymology*, 1981; 71: 455-509 y la referencias citadas en este documento). Más adelante se describen y mencionan varios de estos compuestos. La Patente de Estados Unidos No. 4.231.938 (cuya descripción se incorpora en el presente documento como referencia) describe ciertos compuestos aislados después del cultivo de un microorganismo que pertenece el género *Aspergillus*, tal como lovastatina. Además, la Patente de Estados Unidos No. 4.444.784 (cuya descripción se incorpora en este documento como referencia) describe derivados sintéticos de los compuestos mencionados anteriormente, tales como simvastatina. Además, la Patente de Estados Unidos No. 4.739.073 (cuya descripción se incorpora en este documento como referencia) describe ciertos indoles sustituidos, tales como fluvastatina. Además, la Patente de Estados Unidos No. 4.346.227 (cuya descripción se incorpora en este documento como referencia) describe derivados de ML-236B, tales como pravastatina. Además, el documento EP 491.226 enseña ciertos ácidos piridildihidroxiheptenoicos, tales como rivastatina. Además, la Patente de Estados Unidos No. 4.647.576 (cuya descripción se incorpora en este documento como referencia) describe ciertas 6-[2-(pirrol-1-il sustituido)alquil]-piran-2-onas tales como atorvastatina. Otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa serán conocidos por los especialistas en la técnica.

En el aspecto de terapia de combinación de esta invención, como segundo compuesto puede usarse cualquier inhibidor de la HMG-CoA sintasa. El término inhibidor de la HMG-CoA sintasa se refiere a un compuesto que inhibe la biosíntesis de la hidroximetilglutaril-coenzima A a partir de acetil coenzima A y acetoacetil-coenzima A, catalizada por la enzima HMG-CoA sintasa. Tal inhibición puede determinarse fácilmente por un especialista en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, *Methods of Enzymology*, 1975; 35: 155-160 y *Methods of Enzymology*, 1985; 110: 19-26 y las referencias citadas en este documento). Más adelante se describen y mencionan varios de estos compuestos. La Patente de Estados Unidos No. 5.120.729 (cuya descripción se incorpora en este documento como referencia) describe ciertos derivados de beta-lactama. La Patente de Estados Unidos No. 5.064.856 (cuya descripción se incorpora en este documento como referencia) describe ciertos derivados de espiro-lactona preparados por el cultivo del microorganismo MF5253. La Patente de Estados Unidos No. 4.847.271 (cuya descripción se incorpora en este documento como referencia) describe ciertos compuestos de oxetano tales como derivados del ácido 11-(3-hidroximetil-4-oxo-2-oxetilo)-3,5,7-trimetil-2,4-undecadienoico. Los especialistas en la técnica conocerán otros inhibidores de la HMG-CoA sintasa.

En el aspecto de terapia de combinación de esta invención, como segundo compuesto puede usarse cualquier compuesto que reduzca la expresión del gen de la HMG-CoA reductasa. Estos agentes pueden ser inhibidores de la transcripción de la HMG-CoA reductasa que bloquean la transcripción del ADN o inhibidores de la traducción que impiden la traducción del ARNm que codifica para la HMG-CoA reductasa en una proteína.

Tales inhibidores pueden afectar a la transcripción o a la traducción directamente, o pueden biotransformarse en compuestos que tienen los atributos mencionados anteriormente por una o más enzimas de la cascada de la biosíntesis de colesterol, o pueden conducir a la acumulación de un metabolito de isopreno que tenga las actividades mencionadas anteriormente. Tal regulación se determina fácilmente por los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (*Methods of Enzymology*, 1985; 110: 9-19). Más adelante se describen y mencionan varios de tales compuestos, sin embargo, los especialistas en la técnica conocerán otros inhibidores de la expresión génica de la HMG-CoA reductasa. La Patente de Estados Unidos No. 5.041.432 (cuya descripción se incorpora en este documento como referencia) describe ciertos derivados de lanosterol 15-sustituidos. En E. I. Mercer (*Prog. Up. Res.*, 1993; 32: 357-416) se describen otros esteroides oxigenados que suprimen la biosíntesis de la HMG-CoA reductasa.

En el aspecto de terapia de combinación de la presente invención, como segundo compuesto puede servir cualquier compuesto que tenga actividad como inhibidor de CETP. La expresión inhibidor de CETP se refiere a compuestos que inhiben el transporte mediado por la proteína de transferencia de colesterol éster (CETP) de diversos colesterol ésteres y triglicéridos desde lipoproteínas de alta densidad (HDL) a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Más adelante se describen y mencionan varios de estos compuestos, sin embargo, los especialistas en la técnica conocerán otros inhibidores de CETP. La Patente de Estados Unidos No. 5.512.548 (cuya descripción se incorpora en este documento como referencia) describe ciertos derivados polipeptídicos que

tienen actividad como inhibidores de CETP, mientras que en J. Antibiot. 1996; 49(8): 815-816 y Bioorg. Med. Chem. Lett; 1996; 6: 1951-1954, respectivamente, se describen ciertos derivados de rosenonolactona inhibidores de CETP y análogos de que contienen fosfato de colesteryl éster.

En el aspecto de terapia de combinación de esta invención, como segundo compuesto puede servir cualquier inhibidor de ACAT. La expresión inhibidor de ACAT se refiere a compuestos que inhiben la esterificación intracelular del colesterol de la dieta por la enzima acil CoA:colesterol aciltransferasa. Tal inhibición puede determinarse fácilmente por un especialista en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales, tales como método de Heider y col., descrito en Journal of Lipid Research., 1983; 24: 1127. Más adelante se describen y mencionan varios de estos compuestos, sin embargo, los especialistas en la técnica conocerán otros inhibidores de ACAT.

La Patente de Estados Unidos No. 5.510.379 (cuya descripción se incorpora como referencia) describe ciertos carboxisulfonatos, mientras que tanto el documento WO 96/26948 como el documento WO 96/10559 describen derivados de urea que tienen actividad inhibidora de ACAT.

En el aspecto de terapia de combinación de la presente invención, como segundo compuesto puede servir cualquier compuesto que tenga actividad como inhibidor de la escualeno sintetasa. La expresión inhibidor de la escualeno sintetasa se refiere a compuestos que inhiben la condensación de dos moléculas de farnesilpifosfato para formar escualeno, una reacción que se cataliza por la enzima escualeno sintetasa. Tal inhibición se determina fácilmente por los especialistas en la técnica de acuerdo con la metodología convencional (Methods of Enzymology, 1969; 15: 393-454 y Methods of Enzymology 1985; 110: 359-373, y las referencias citadas en estos documentos). Se ha recopilado un resumen de los inhibidores de la escualeno sintetasa (Curr. Op. Ther. Patents (1993) 861-4). La publicación de la solicitud de patente europea No. 0 567 026 A1 describe ciertos derivados de 4,1-benzoxazepina como inhibidores de la escualeno sintetasa y su uso en el tratamiento de la hipercolesterolemia y como fungicidas. La publicación de la solicitud de patente europea No. 0 645 378 A1 describe ciertos heterociclos de siete u ocho miembros como inhibidores de la escualeno sintetasa y su uso en el tratamiento y prevención de la hipercolesterolemia e infecciones fúngicas. La publicación de la solicitud de patente europea No. 0 645 377 A1 describe ciertos derivados de benzoxazepina como inhibidores de la escualeno sintetasa útiles para el tratamiento de la hipercolesterolemia o la esclerosis coronaria. La publicación de la solicitud de patente europea No. 0 611 749 A1 describe ciertos derivados de aminoácidos sustituido útiles para el tratamiento de la arteriosclerosis. La publicación de la solicitud de patente europea No. 0 705 607 A2 describe ciertos compuestos heterocíclicos de siete u ocho miembros condensados útiles como agentes antihipertriglicéridémicos. La publicación PCT WO96/09827 describe ciertas combinaciones de inhibidores de la absorción de colesterol e inhibidores de la biosíntesis de colesterol, incluyendo derivados de benzoxazepina y derivados de benzotiazepina. La publicación de la solicitud de patente europea No. 0 071 725 A1 describe un proceso para preparar ciertos compuestos ópticamente activos, incluyendo derivados de benzoxazepina, que tienen actividades reductoras de colesterol y triglicéridos en plasma.

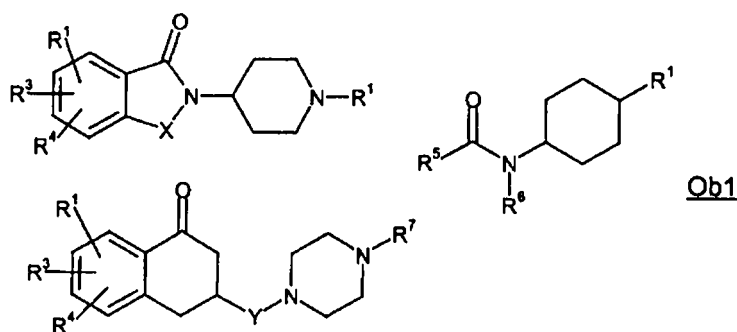
La presente invención también proporciona un método para tratar la obesidad en un animal, que comprende administrar al animal obeso un compuesto de esta invención en combinación con otro agente contra la obesidad.

El otro agente contra la obesidad preferiblemente se selecciona entre el grupo compuesto por un agonista del receptor  $\beta_3$ -adrenérgico, un agonista de colecistoquinina-A (CCK-A), un inhibidor de la recaptación de monoamina (tal como sibutramina), un agente simpatomimético, un agente serotoninérgico (tal como fenfluramina o dexfenfluramina), un agonista de dopamina (tal como bromocriptina), un agonista o mimético del receptor de la hormona estimulante de melanocitos, un análogo del receptor de la hormona estimulante de melanocitos, un antagonista del receptor de canabinoides, un antagonista de la hormona de concentración de melanina, un análogo de leptina, un agonista del receptor de leptina, un antagonista de galanina, un inhibidor de lipasa (tal como orlistat), un agonista de bombesina, un antagonista del neuropéptido-y tal como NPY-1 o NPY-5, un agente tiromimético, deshidroepiandrosterona o un análogo de la misma, un agonista o antagonista del receptor de glucocorticoides, un antagonista del receptor de orexina, un antagonista de la proteína de unión a urocortina, un agonista del receptor del péptido 1 semejante a glucagón, y un factor neurotrófico ciliar tal como Axokine, o un antagonista de la proteína relacionada con agouti-humana (AGRP). Otros agentes contra la obesidad también son conocidos o serán evidentes a la luz de esta descripción, para un especialista habitual en la técnica.

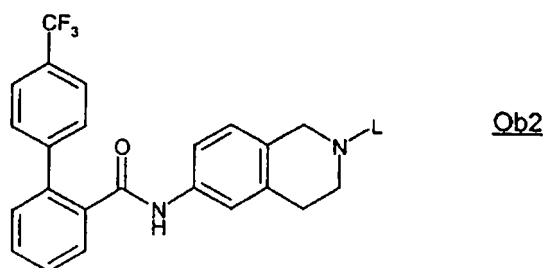
Los agentes contra la obesidad especialmente preferidos comprenden los compuestos seleccionados entre el grupo compuesto por sibutramina, fenfluramina, dexfenfluramina, bromocriptina, fentermina, efedrina, leptina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, ácido {4-[2-(2-[6-aminopiridin-3-il]-2(R)-hidroxietilamino)etoxi]fenil}acético, ácido {4-[2-(2-[6-aminopiridin-3-il]-2(R)-hidroxietilamino)etoxi]fenil}benzoico, ácido {4-[2-(2-[6-aminopiridin-3-il]-2(R)-hidroxietilamino)etoxi]fenil}propiónico y ácido {4-[2-(2-[6-aminopiridin-3-il]-2(R)-hidroxietilamino)etoxi]fenilo}acético.

En realizaciones preferidas, el agente contra la obesidad adicional es otro inhibidor de MTP/apoB seleccionado entre el grupo compuesto por (i) BMS-197636, también conocido como 9-[4-[4-(2,3-dihidro-1-oxo-1H-isoindol-2-il)-1-piperidinil]butil]-N-propil-9H-fluoreno-9-carboxamida; (ii) BMS-200150, también conocido como 2-[1-(3,3-difenilpropil)-4-piperidinil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona; y (iii) BMS 201038, también conocido como 9-[4-(4-[2-(4-trifluorometilfenil)benzoilamino]piperidin-1-il)butil]-N-2,2,2-trifluoroetil-9H-fluoreno-9-carboxamida; y las sales farmacéuticamente aceptables de (i), (ii) y (iii). En otra realización, el agente contra la obesidad se selecciona entre

los agentes descritos en las publicaciones de las solicitudes de patente europeas Nos. 0 584 446 A2 y 0 643 057 A1, de las que la última describe ciertos compuestos de fórmulas



que tienen utilidad como inhibidores de MTP, siendo los sustituyentes indicados en la fórmula Ob1 como se definen en el documento EP 0 643 057 A1. En otra realización, el agente contra la obesidad se selecciona entre los agentes descritos en la publicación de la solicitud de patente europea No 1 099 439 A2, que describe ciertos compuestos de fórmula



en la que L en la fórmula Ob2 es como se define en el documento EP 1 099 439 A2.

Son compuestos preferidos de los descritos en el documento 1 099 439 A2, compuestos seleccionados entre el grupo compuesto por (2-butil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-amida del ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico y (2-(2-acetilaminoetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-amida del ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico.

Están disponibles para el público métodos para preparar los agentes anteriores; por ejemplo, la fentermina puede prepararse como se describe en la Patente de Estados Unidos No. 2.408.345; la sibutramina puede prepararse como en la Patente de Estados Unidos No. 4.929.629; el orlistat puede prepararse como en la Patente de Estados Unidos No. 4.598.089; la fenfluramina y la dexfenfluramina pueden prepararse como se describe en la Patente de Estados Unidos No. 3.198.834; la bromocriptina puede prepararse como se describe en las Patentes de Estados Unidos Nos. 3.752.814 y 3.752.888; y las aminopiridinas sustituidas indicadas anteriormente pueden prepararse como se describe en la Publicación Internacional PCT No. WO 96/35671; incorporándose las descripciones de cada una de estas publicaciones en este documento como referencia.

Los especialistas en la técnica apreciarán que ciertos compuestos de la presente invención pueden contener un átomo de carbono sustituido asimétricamente y, por consiguiente, pueden existir y/o aislarse en formas ópticamente activas y racémicas. Además, algunos compuestos pueden presentar polimorfismo. Se entiende que la presente invención incluye todas y cada una de las formas racémicas, ópticamente activas, polifórmicas y estereoisoméricas, o mezclas de las mismas, poseyendo dicha forma o formas propiedades útiles en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente en este documento, y siendo bien conocido en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas (por ejemplo por resolución de la forma racémica por técnicas de recristalización, por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, por síntesis quiral o por separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral) y cómo determinar la eficacia para el tratamiento de las afecciones indicadas en este documento por los ensayos convencionales descritos más adelante.

La presente invención puede entenderse mejor haciendo referencia a la descripción detallada y a ejemplos ilustrativos, que pretenden ejemplificar realizaciones no limitantes de la invención. Las expresiones "compuesto de fórmula 1" y "compuesto de fórmula 2", como se usan en este documento, por ejemplo, "una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula 1..." incluyen, además de la descripción genérica del compuesto, todas las realizaciones, realizaciones preferidas, realizaciones más preferidas y realizaciones particularmente preferidas de los compuestos, así como cada uno de los Ejemplos descritos más adelante.

## Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra el patrón de difracción de rayos X de una muestra de la Forma A preferida del compuesto del título descrita en el Ejemplo 44. En el Ejemplo 44 se proporcionan las condiciones detalladas para la preparación de la muestra. El patrón se obtuvo en un Siemens D5000, ánodo de Cu, ranura variable, intervalo 2-55, tamaño de etapa: 0,02; temperatura ambiente.

La Figura 2 muestra los resultados del análisis térmico de la Forma A preferida del compuesto del título descrito en el Ejemplo 44 por calorimetría de exploración diferencial. El pico es de 144,068°C; altura del pico, 3,8001 mW; área del pico 108,386 mJ; Delta H 37,485 J/g; inicio 133,524°C. El análisis se realizó en una atmósfera de gas nitrógeno; después manteniendo la muestra a 40°C durante 1 minuto, y calentándola a una temperatura de 40,00°C a 200,00°C a una velocidad de 20°C/minuto. El tamaño de la muestra fue de 2,891 mg.

La Figura 3 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de una muestra de la Forma B preferida del compuesto del título descrita en el Ejemplo 44. En el Ejemplo 44 se proporcionan las condiciones detalladas para la preparación de la muestra. El patrón se obtuvo en un Siemens D5000, ánodo de Cu, ranura variable, intervalo 2-55, tamaño de etapa: 0,02; temperatura ambiente.

La Figura 4 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de una muestra de la Forma G preferida del compuesto del título descrita en el Ejemplo 44. En el Ejemplo 44 se proporcionan las condiciones detalladas para la preparación de la muestra. El patrón se obtuvo en un Siemens D5000, ánodo de Cu, ranura variable, intervalo 2-55, tamaño de etapa: 0,02; temperatura ambiente.

La Figura 5 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de una muestra de la Forma F preferida del compuesto del título descrita en el Ejemplo 44. En el Ejemplo 44 se proporcionan las condiciones detalladas para la preparación de la muestra. El patrón se obtuvo en un Siemens D5000, ánodo de Cu, ranura variable, intervalo 2-55, tamaño de etapa: 0,02; temperatura ambiente.

La Figura 6 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de una muestra del compuesto intermedio sal de potasio del ácido 1-metil-5-[4'-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-carboxamido]-1*H*-indol-2-carboxílico, 2,6 hidrato, preparada en el Ejemplo 44 etapa (d) alternativa C. En el Ejemplo 44 se proporcionan las condiciones detalladas para la preparación de la muestra. El patrón se obtuvo en un Siemens D5000, ánodo de Cu, ranura variable, intervalo 2-55, tamaño de etapa: 0,02; temperatura ambiente.

## Descripción detallada de la invención

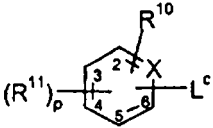
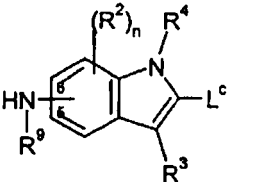
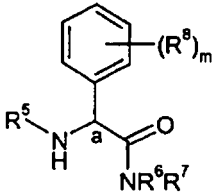
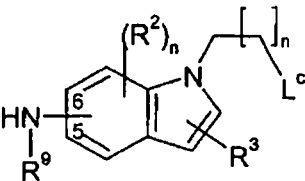
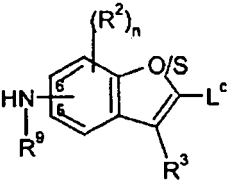
Los siguientes ejemplos ilustran las composiciones y métodos de la presente invención. Se entenderá que la presente invención no se limita a los detalles específicos de los Ejemplos proporcionados más adelante.

En la descripción que sigue, se han empleado ciertas abreviaturas y acrónimos químicos y procesales comunes, incluyendo: Me (metilo); Et (etilo); EtOAc (acetato de etilo); Bn (bencilo); THF (tetrahidrofurano); DMF (dimetilformamida); BOC (terc-butiloxycarbonilo, un grupo protector); DMAP (1,1'-dimetilaminopiridina), Ms (metanosulfonilo, mesilo); DIEA (diisopropiletilamina); TFA (ácido trifluoroacético); DIBAL (hidruro de diisobutilaluminio); Py-BroP (hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio); DEAD (azodicarboxilato de dietilo); Ac (acetilo); equiv. (equivalente); RP (fase inversa); HPLC (cromatografía líquida de alta resolución); TLC (cromatografía de capa fina). A menos que se especifique otra cosa, "agua" en la siguientes descripciones significa agua que está desionizada (también conocida como "desmineralizada") o de alta pureza, por ejemplo, agua desionizada-destilada o desionizada-destilada de forma múltiple. Preferiblemente, todos los materiales serán al menos de calidad USP.

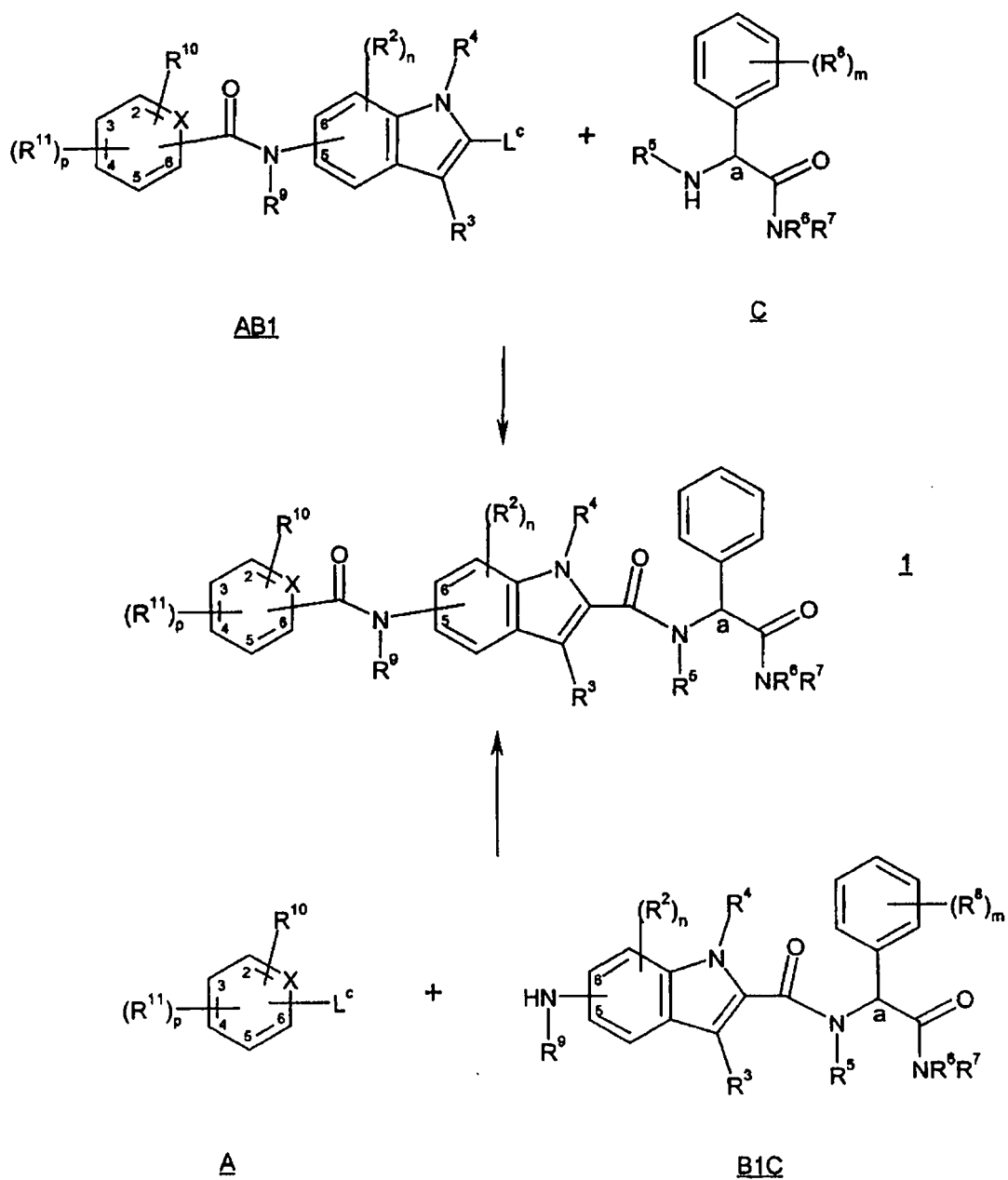
Los más conveniente es que los compuestos de fórmula 1 se sinteticen empleando procedimientos análogos a los conocidos en las técnicas químicas para la producción de compuestos similares. Los procedimientos ilustrativos para la fabricación de compuestos de fórmula 1 como se definen en detalle en este documento previamente se proporcionan como características adicionales de la invención y se ilustran por los siguientes procedimientos en los que los significados de radicales genéricos son como se han definido previamente a menos que se indique otra cosa. En los Esquemas 1-3 mostrados a continuación y en la descripción que sigue se proporcionan ejemplos de métodos para preparar compuestos de la presente invención como se describen en este documento. En los siguientes Esquemas, a menos que se indique otra cosa, los sustituyentes R<sup>1</sup>-R<sup>15</sup>, R<sup>a</sup>-R<sup>c</sup>, L, X, Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son como se han definido anteriormente.

Los compuestos de fórmulas 1 generalmente se preparan formando enlaces amida entre los grupos A, B y C mostrados más adelante en la Tabla 1, en la que en los compuestos de fórmula 1, B es B1; siendo L<sup>c</sup> un ácido carboxílico o una forma activada del mismo como se describe adicionalmente más adelante, y los enlaces amida se forman entre el grupo L<sup>c</sup> de A y el grupo -NHR<sup>9</sup>, y entre el grupo L<sup>c</sup> de B y la amina -NHR<sup>5</sup> de C, respectivamente. Los especialistas en la técnica apreciarán que hay muchos métodos bien conocidos para formar enlaces amida y que generalmente no importa qué enlace amida se forme primero. Los especialistas en la técnica apreciarán que los grupos A, B y C están disponibles en el mercado o pueden prepararse fácilmente usando materiales y métodos que son bien conocidos en la técnica, así como por los métodos y procedimientos descritos en este documento. Por ejemplo, los compuestos que

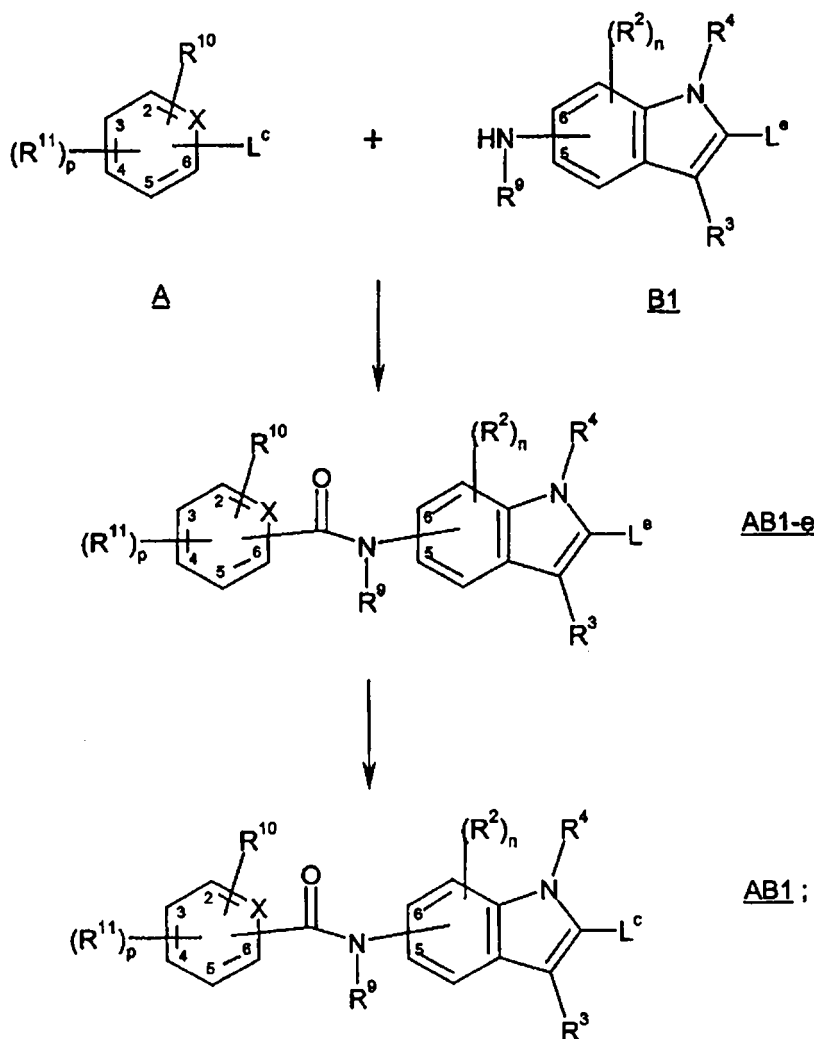
comprenden el grupo A en los que X es C(R<sup>c</sup>) y R<sup>10</sup> es fenilo están disponibles en el mercado, por ejemplo, ácido 2-bifenilcarboxílico, ácido 4'-(metil)-2-bifenilcarboxílico y ácido 4'-(trifluorometil)-2-bifenilcarboxílico. Además, también se obtienen fácilmente numerosos compuestos de piridil-fenilo (X es N y R<sup>10</sup> es fenilo) y de bipyridilo (X es N y R<sup>10</sup> es piridilo). Los compuestos del grupo B se forman fácilmente a partir de indoles disponibles en el mercado (B1), así como por los métodos y procedimientos descritos en este documento. Los compuestos del grupo C se preparan fácilmente a partir de fenil glicinas disponibles en el mercado, en las que el resto carbamoilo C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> se forma entre el grupo de ácido carboxílico de la fenilglicina y la amina NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>. Más adelante se proporcionan con detalle procedimientos ilustrativos para formar cada uno de estos grupos y los enlaces amida entre ellos. Los Esquemas que siguen proporcionan ejemplos de diversos métodos para formar los compuestos de fórmula 1 usando los precursores sintéticos descritos anteriormente.

Tabla 1		
A	B	C
	 <p>"B1"</p>	
	 <p>"B2"</p>	
	 <p>"B3"</p>	

Esquema 1



Esquema 2



El Esquema 1 ilustra un método para preparar un compuesto de fórmula 1 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula AB1 con una amina de fórmula C, o, hacer reaccionar un compuesto de fórmula A con una amina de fórmula B1C, en la que  $L^c$  es un ácido carboxílico, preferiblemente, un ácido carboxílico activado. En ambos casos, se prepara un compuesto de fórmula 1 por la formación de un enlace amida.

Los ácidos carboxílicos activados del compuesto de fórmula A y AB1 se forman fácilmente por medios convencionales, por ejemplo, en caso de que  $-L^c$  sea  $-\text{COOH}$ , haciendo reaccionar el ácido libre con una carbodiimida, por ejemplo, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida ("EDC") o 1,1'-carbonyldiimidazol ("CDI"). EDC, si se usa, ventajosamente puede estar unida a un polímero, como se describe en la Patente de Estados Unidos No. 5.416.193. Preferiblemente, la reacción de formación del enlace amida se realiza en presencia de una base adecuada. Un ejemplo de una base adecuada para uso en la reacción de acoplamiento es una amina unida a un polímero, tal como morfolino-poliestireno unido a un polímero. Preferiblemente, la reacción se realiza en presencia de un alcohol, por ejemplo, un alcohol  $C_1-C_4$  tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol o t-butanol. Como alternativa, el ácido carboxílico puede activarse por conversión en su correspondiente cloruro de ácido, por ejemplo, por tratamiento con cloruro de oxalilo en cloruro de metileno, en presencia de una cantidad catalítica de DMF. Los compuestos A, C, AB1 y B1C y sus precursores e intermedios sintéticos se preparan fácilmente usando métodos bien conocidos para la formación de enlaces amida, y también por los métodos descritos en este documento.

Otro ejemplo de un método para formar el enlace amida entre AB1 y C, a partir del compuesto AB1 en el que  $L^c$  es un ácido carboxílico, es combinando AB1, C y PyBrop (aproximadamente 1 equiv.) en cloruro de metileno, seguido de la adición de diisopropiletilamina (2-3 equiv.), y agitando a temperatura ambiente durante un periodo de aproximadamente 30 minutos a 24 horas. El disolvente puede evaporarse y el producto purificarse por TLC o cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo/hexano como disolvente de elución.



Otro ejemplo más de un método para formar el enlace amida entre AB1 y C, en el que L<sup>c</sup> es un ácido carboxílico, es combinar primero el ácido (AB1) con sal clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina y PyBrop en cloruro de metileno, seguido de la adición de diisopropiletilamina y agitación durante varias horas. La N,O-dimetil hidroxiamida resultante del ácido se purifica por cromatografía ultrarrápida y después se trata con DIBAL en THF, produciendo el correspondiente aldehído (es decir, L<sup>c</sup> es C(O)H). El aldehído AB1 después se suspende en cloruro de metileno con C y ácido acético, y después de agitar durante aproximadamente 30 minutos, se añaden NaB(OAc)<sub>3</sub>H y cloroformo y el compuesto de fórmula 1 se purifica a partir de la capa orgánica, por ejemplo, por cromatografía ultrarrápida usando metanol/cloroformo.

El método ilustrado en el Esquema 1 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula A con una amina de fórmula B1C es ventajoso en la utilización de una biblioteca de grupos A, es decir, ácidos fenil o piridil carboxílicos como en el Esquema 1, u otros ácidos carboxílicos. En este caso, puede formarse un compuesto de fórmula 1, entre un compuesto de fórmula B1C y un grupo A u otro ácido carboxílico, haciendo reaccionar A o el otro ácido con una mezcla que comprende BC1, EDC y DMAP en cloruro de metileno, preferiblemente a temperatura ambiente, seguido de la adición de N,N-dimetiletildiamina y la posterior purificación del compuesto de fórmula 1.

El Esquema 2 ilustra un método para preparar compuestos de fórmula AB1. En el Esquema 2, un compuesto de fórmula A se hace reaccionar con un 5-amino- o 6-amino-indol de fórmula B1, en la que L<sup>c</sup> es un éster de ácido carboxílico para formar el compuesto AB1-e, seguido de hidrólisis de L<sup>c</sup> para formar el compuesto AB, que lleva un grupo de ácido carboxílico L<sup>c</sup>, que, como se ha descrito anteriormente, puede usarse en el método del Esquema 1 directamente o en forma de un ácido activado. El grupo L<sup>c</sup> puede ser ventajosamente -COOR<sup>d</sup>, en el que R<sup>d</sup> es un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o una variación sustituida del mismo; preferiblemente, R<sup>d</sup> es metilo o etilo, más preferiblemente etilo. Cuando -L<sup>c</sup> es, por ejemplo, -COCl, es decir, un cloruro de ácido, la reacción entre A y B1 puede realizarse en cloruro de metileno y piridina o, en una realización preferida, como se describe en el Ejemplo 44. AB1-e puede hidrolizarse (o desprotegerse de otra forma) para formar AB1 por cualquier medio convencional, por ejemplo, por adición de LiOH acuoso a una solución del compuesto en THF y metanol, o, en una realización preferida, como se describe en el Ejemplo 44, en el que el compuesto AB1 tienen propiedades de filtración ventajosas, por ejemplo, en el que L<sup>c</sup> es -COOH y la acidificación se realiza a una temperatura elevada y, preferiblemente, en el que L<sup>c</sup> es -COO<sup>-</sup>K<sup>+</sup> que cristaliza como un hidrato 2,5 molar.

En el Esquema 3 se muestra otra realización de un proceso para fabricar un compuesto de fórmula 1 en la que R<sup>10</sup> es de fórmula -OR<sup>17</sup>. En este proceso, se forma un enlace amida entre A'B1 y C, siendo A' un análogo al grupo R<sup>1</sup> excepto porque R<sup>10</sup> es, por ejemplo, acetilo o un tioéster como se ejemplifica por un compuesto tal como cloruro de acetilsalicílico. En este proceso, se forma un compuesto de fórmula A'B1 de forma análoga al proceso mostrado en el Esquema 2, por adición a una mezcla que comprende aproximadamente 1 equivalente de B1 (forma de éster, es decir, que tiene "L<sup>e</sup>" en la posición 2) y diisopropiletilamina (2 equiv.) en cloruro de metileno, y aproximadamente un equivalente de A', seguido de hidrólisis del grupo éster Le de A'B1 para producir un grupo L<sup>c</sup> de ácido carboxílico y (preferiblemente como parte de la misma etapa) hidrólisis del grupo acetilo de A' para formar un alcohol. El alcohol/ácido A'B1 después se hace reaccionar con C como se ha descrito anteriormente, en presencia de PyBrop para producir un compuesto A'B1C hidroxí-sustituido cuyo grupo hidroxilo después puede convertirse en OR<sup>17</sup> por reacción con un alcohol R<sup>17</sup>OH.

Los compuestos de fórmula A son bien conocidos y se obtienen fácilmente en el mercado o se preparan a partir de compuestos de bifenilo, bipiridilo o fenil-piridilo disponibles en el mercado sustituidos con al menos un grupo de ácido carboxílico o que tienen al menos un sustituyente susceptible de transformación en un grupo de ácido carboxílico. Pueden encontrarse ejemplos de grupos A y métodos adecuados para su preparación en, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos No. 6.121.283, que se incorpora en este documento como referencia en su totalidad. Un grupo particularmente preferido de fórmula A es el ácido 4'-(trifluorometil)-2-bifenilcarboxílico, que está disponible en el mercado; otros grupos A están disponibles en el mercado o se preparan fácilmente a partir de análogos disponibles en el mercado por medios que son bien conocidos en la técnica.

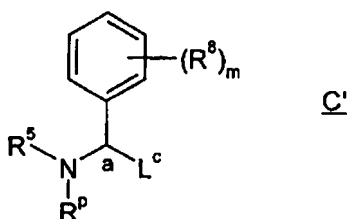
Los compuestos de fórmula B1 se preparan fácilmente a partir de indoles bien conocidos o disponibles en el mercado, por ejemplo, éster etílico del ácido 5-nitro o 6-nitro-indol-2-carboxílico ("el éster de indol"). Para preparar un grupo B1 en el que R<sup>4</sup> es alquilo o alcoxialquilo, el éster de indol en un disolvente adecuado, por ejemplo, DMF, puede tratarse con aproximadamente un equivalente de hidruro sódico, seguido de la adición de un ligero exceso molar de yoduro de alquilo o yoduro de alcoxialquilo, por ejemplo, yoduro de metilo, yodometil metil éter, yoduro de etilo, 2-yodopropano, etc, seguido de inactivación con ácido, por ejemplo, HCl, y del aislamiento adecuado para producir el alquil o alcoxialquil éster de indol. Como alternativa, el agente alquilante puede ser un éster de alquil sulfonato, por ejemplo, metil tosilato, y la base puede ser una sal inorgánica, por ejemplo, carbonato potásico, y el producto se proporciona por un aislamiento apropiado, tal como el descrito en el Ejemplo 44. En otra realización más, un grupo B1 en el que R<sup>4</sup> es alquilo o alcoxialquilo y L<sup>c</sup> = R<sup>4</sup>, puede prepararse exponiendo ácido 5-nitro o 6-nitro-indol-2-carboxílico disponible en el mercado a condiciones análogas con la estequiometría ajustada.

Independientemente, o después de la alquilación del éster de indol, un compuesto B1 en el que R<sup>3</sup> es halógeno, es decir, cloro, bromo o yodo, puede prepararse por tratamiento del éster de indol con una N-halosuccinimida en un disolvente adecuado, por ejemplo, THF, seguido de neutralización y aislamiento.

Después de la halogenación y/o alquilación (o alcoxialquilación), el grupo 5-nitro o 6-nitro de cualquiera de los ésteres de indol resultantes (es decir,  $R^3$  es H o halo y  $R^4$  es independientemente H, alquilo o alcoxialquilo) puede reducirse, por ejemplo, con hidrato de hidrazina y Níquel Raney en un disolvente adecuado, por ejemplo, metanol, produciendo el éster de 5-amino- o 6-amino indol. Como alternativa, el grupo nitro puede hidrogenarse catalíticamente sobre catalizadores basados en paladio, por ejemplo, paladio sobre carbono. Como alternativa, el grupo nitro puede hidrogenarse catalíticamente sobre catalizadores basados en paladio. Como alternativa, el grupo nitro puede someterse a hidrogenación de transferencia catalítica usando catalizadores basados en paladio y una fuente de hidrógeno no gaseoso, por ejemplo, una sal de una amina con ácido fórmico tal como formiato amónico, seguido de un aislamiento apropiado, tal como se describe en el Ejemplo 44. Los ésteres de 5-amino- o 6-amino indol B1 pueden aislarse ventajosamente como sus sales con ácidos fuertes, por ejemplo, ácido clorhídrico. Como alternativa, los ésteres de 5-amino- o 6-amino indol pueden retenerse en solución para usarse directamente en la siguiente etapa sintética.

El éster de 5-amino- o 6-amino indol después puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula A como en el Esquema 2 para formar el compuesto AB1-e, en el que  $R^9$  es hidrógeno. El nitrógeno de amida de AB1-e se alquila opcionalmente, por ejemplo, se usa metilación de radicales libres para producir  $R^9$  = metilo, preferiblemente antes de la hidrólisis del éster de ácido carboxílico al correspondiente ácido 2-carboxílico o a la forma ácida activada del compuesto de fórmula B1 usado como en el Esquema 1.

Los compuestos de fórmula C se preparan fácilmente por métodos análogos a los descritos anteriormente, formando un enlace amida entre un análogo de aminoácido fenil-glicina, por ejemplo,



y una amina de fórmula  $HNR^6R^7$ , en la que  $R^p$  es H o un grupo protector, tal como terc-butiloxicarbonilo ("BOC"). Anteriormente se han descrito diversas realizaciones de procesos para preparar un compuesto de fórmula C y más adelante se proporcionan ejemplos ilustrativos.

Un ejemplo de un proceso para preparar un compuesto de fórmula C, en la que, por ejemplo,  $R^7$  es bencilo y  $R^6$  es metilo, implica combinar (*S*)-*N*-terc-butoxicarbonil-2-fenilglicina, hidrato de 1-hidroxibenzotriazol y *N,N'*-díciclohexilcarbodiimida, disponibles en el mercado, en diclorometano, y después de la mezcla, añadir lentamente, con agitación, *N*-metilbencilamina en diclorometano, todo a 0-5°C. La suspensión resultante se deja calentar a temperatura ambiente durante una noche antes de filtrarse y los sólidos se lavan con diclorometano. El filtrado reunido preferiblemente se somete a lavados adicionales con una base débil acuosa y después con un ácido débil acuoso, y finalmente se lava con agua, proporcionando una solución en diclorometano de una fenilglicina amida ácida, en la que el grupo amino de la fenilglicina (véase la Tabla 1,  $NHR^5$  de C) está protegido con t-butoxicarbonilo. Después de la purificación, la fenilglicina amida se desprotege, por ejemplo, por adición de ácido clorhídrico concentrado, y la forma cristalina monohidrato del producto se precipita por la adición de *terc*-butil metil éter y siembra, seguido de lavado con *terc*-butil metil éter y secado para producir el producto C con mayor pureza óptica que su precursor *N*-protegido. La forma sólida preferida del producto C se caracteriza por los datos de XRD (difracción de rayos X) mostrados en la Tabla 12, como se describe más adelante.

La Tabla 12 muestra valores 2-theta para un modelo de difracción de rayos X en polvo simulado del compuesto intermedio clorhidrato de (*S*)-*N*-bencil-*N*-metil-2-fenilglicinamida monohidrato descrito en el Ejemplo 44 etapa (e). Los datos se simularon usando datos primarios obtenidos por difracción de rayos X de un monocristal.

Los ángulos 2-theta y las intensidades relativas se calcularon a partir de la estructura del monocristal usando el módulo "Difracción-Cristal" [revisión no. 99.0102] de Cerius2 [versión 4.2 Mat. Sci.]. Los parámetros de simulación pertinentes fueron:

Longitud de onda = 1,54178 Å

Factor de polarización = 0,5

Tamaño del cristalito = 500 x 500 x 500 Å

Forma del pico de Lorentzian

Tabla 12			
Ángulo 2- Theta (°)	Intensidad (%)	Ángulo 2- Theta (°)	Intensidad (%)
5,673	100,00	25,654	9,48
11,359	8,38	25,699	2,71
12,848	23,61	25,767	5,84
13,354	8,19	25,862	2,18
13,930	8,67	26,425	2,02
14,091	3,57	26,665	3,22
15,374	3,21	26,894	2,36
15,750	3,88	27,054	4,25
16,668	16,53	27,556	7,66
17,501	5,36	27,983	2,97
17,691	6,87	28,071	7,04
17,790	5,31	28,547	5,53
18,073	2,47	28,763	3,60
18,886	2,17	28,771	3,31
19,361	42,54	29,351	10,87
19,363	26,18	29,578	5,76
19,575	3,55	29,983	8,44
19,633	2,40	30,830	8,48
19,922	3,34	31,115	9,03
20,103	15,17	31,746	4,06
20,216	2,38	31,807	3,79
21,352	5,08	32,401	2,28
21,417	6,47	32,540	3,47
22,022	5,00	33,326	2,08
22,750	14,75	33,802	2,28
22,817	6,19	36,240	3,98
22,832	2,63	37,491	2,71
23,948	6,50	38,312	2,03
23,954	5,24	38,360	4,67
24,322	2,66	39,406	2,45
24,399	3,20	39,752	3,11
24,471	5,84	40,510	2,81
24,681	2,98	43,483	2,17
24,761	21,22		

En otro ejemplo de un proceso para preparar un compuesto de fórmula C en la que R<sup>6</sup> es metilo y R<sup>7</sup> es bencilo, se combina (RS)-N-terc-butoxicarbonil-2-fenilglicina, disponible en el mercado o preparada a partir de (RS)-2-fenilglicina, usando métodos bien conocidos en la técnica, con hidrato de 1-hidroxibenzotriazol, N-metilbencilamina disponible en el mercado y clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil-N'-etilcarbodiimida en diclorometano, y la mezcla resultante se agita durante aproximadamente 24 horas. La mezcla resultante se somete a un tratamiento acuoso similar al descrito anteriormente, proporcionando (RS)-2-[bencil(metil)amino]-2-oxo-1-feniletilcarbamatato de terc-butilo, que puede tratarse con ácido trifluoroacético y trietilsilano en diclorometano, seguido de tratamiento acuoso para producir (RS)-N-bencil-N-metil-2-fenilglicinamida.

Puede prepararse una sal de la fenilglicina amida, por ejemplo, por tratamiento de la amida (por ejemplo, (RS)-N-bencil-N-metil-2-fenilglicinamida), con ácido di(*o*-toluiloil)-L-tartárico en un disolvente adecuado para proporcionar la sal di(*o*-toluiloil)-L-tartrato. Las sales tartrato de las fenilglicina amidas pueden romperse para proporcionar la amida, que puede purificarse como su sal clorhidrato.

En otra realización más de un proceso para preparar un compuesto de fórmula C, se convierte (RS)-DL-2-fenilglicina disponible en el mercado en (RS)-4-fenil-1,3-oxazolidina-2,5-diona, usando métodos bien conocidos en la técnica, que, de forma análoga a los ejemplos anteriores, después se combina con N-metilbencilamina disponible en el mercado. La mezcla resultante después se somete a un tratamiento acuoso proporcionando fenilglicinamida, que puede purificarse como su sal clorhidrato como se ha descrito.

En otra realización, compuestos racémicos de fórmula C pueden resolverse por medio de la precipitación selectiva de uno de los enantiómeros como su sal con un ácido quirál enriquecido ópticamente, de la cual se conocen muchos ejemplos en la técnica, en disolventes adecuados, por ejemplo, metanol y etanol. Tales ácidos quirales enriquecidos ópticamente pueden ser naturales o sintéticos. Las sales precipitadas pueden ser hidratos o solvatos. La ruptura de estas sales libera aminas libres enriquecidas ópticamente de fórmula C, que pueden purificarse tal cual o como sales adecuadas usando disolventes adecuados.

En una realización preferida, se trató (RS)-N-bencil-N-metil-2-fenilglicinamida (10,0 g) con ácido di(*o*-toluiloil)-L-tartárico (15,2 g) en metanol (167 ml) a 20°C. La sal precipitada se filtró y se lavó con metanol, y después se secó proporcionando di(*o*-toluiloil)-L-tartrato de (S)-N-bencil-N-metil-2-fenilglicinamida (11,73 g, 46,6%) con una d.e. de 92,7% (HPLC quirál). Este material (1,00 g) se resuspendió en metanol caliente (8,8 ml) proporcionando di(*o*-toluiloil)-L-tartrato de (S)-N-bencil-N-metil-2-fenilglicinamida con una d.e. de 99% (0,79 g, recuperación de 79%) después de la filtración, lavado y secado. Las sales tartrato formadas como se ha descrito pueden romperse para proporcionar la amina libre de fórmula C, es decir, (S)-N-bencil-N-metil-2-fenilglicinamida, que puede purificarse ventajosamente por la formación de una sal con un ácido aquiral en presencia de disolventes apropiados, por ejemplo, precipitación de clorhidrato de (S)-N-bencil-N-metil-2-fenilglicinamida en mezclas de propan-2-ol y *terc*-butil metil éter como se ha descrito.

En otra realización, un compuesto racémico de fórmula C puede resolverse por medio de recristalización selectiva, en un disolvente adecuado, de su sal con un ácido quirál enriquecido ópticamente, por ejemplo, di(*o*-toluiloil)-L-tartrato de (RS)-N-bencil-N-metil-2-fenilglicinamida preparado como se ha descrito anteriormente, proporcionando sales enriquecidas diastereoméricamente, por ejemplo, di(*o*-toluiloil)-L-tartrato de (S)-N-bencil-N-metil-2-fenilglicinamida. La ruptura de estas sales libera aminas libres enriquecidas ópticamente de fórmula C, que pueden aislarse ventajosamente y usarse como la sal clorhidrato, por ejemplo, clorhidrato de (S)-N-bencil-N-metil-2-fenilglicinamida, como se ha descrito.

En otra realización, cuando son preferibles compuestos C enriquecidos ópticamente, el enantiómero indeseado del compuesto C puede reciclarse por racemización. En una realización más preferida, la racemización se aplica a las aguas madre de las resoluciones descritas en las realizaciones precedentes (a) cambiando opcionalmente la naturaleza del disolvente y (b) calentando a reflujo en presencia de una cantidad catalítica de un compuesto de carbonilo, por ejemplo, 2-clorobenzaldehído, permitiendo de esta forma el aislamiento de segundas extracciones de sales enriquecidas diastereoméricamente que contienen el enantiómero deseado del compuesto C, por ejemplo, di(*o*-toluiloil)-L-tartrato de (S)-N-bencil-N-metil-2-fenilglicinamida con una d.e. de 92%, con un rendimiento de aproximadamente 50% del soluto en las aguas madre etanólicas iniciales. En una realización incluso más preferida, la racemización catalizada se realiza a una temperatura y concentración adecuadas *in situ* durante la resolución en un disolvente adecuado, antes del aislamiento de la primera extracción de producto; esta "resolución dinámica" permite un primer rendimiento de extracción de producto significativamente mayor que el 50% obtenible por las resoluciones de sal tradicionales. La resoluciones dinámicas son conocidas en la técnica, pero las condiciones adecuadas generalmente dependen en gran medida del sustrato.

En otra realización de un proceso para preparar un compuesto enriquecido ópticamente de fórmula C, la (S)-L-2-fenilglicina homoquiral disponible en el mercado se convierte en (S)-4-fenil-1,3-oxazolidina-2,5-diona usando métodos bien conocidos en la técnica, y después puede combinarse con N-metilbencilamina disponible en el mercado. La mezcla resultante después se somete a un tratamiento acuoso, proporcionando la fenilglicinamida, por ejemplo, (S)-N-bencil-N-metil-2-fenilglicinamida con un e.e. de 43%, con un rendimiento de 43%, que puede purificarse como su sal clorhidrato como se ha descrito o como su sal di(*o*-toluiloil)-L-tartrato.

## ES 2 307 799 T3

### *Ensayos Biológicos*

La selectividad de los inhibidores de la secreción de apo B/MTP se determinó por los siguientes protocolos.

#### 5 *Inhibición de la absorción de grasas*

Como sujetos de ensayo se emplean ratones CF1 hembra sanos (Charles River) que pesan 18-20 gramos tras la llegada. Los ratones se encierran en grupos de 10 en jaulas convencionales y se dejan aclimatar durante una semana antes del ensayo. Los ratones se dejan en ayunas durante una noche en una sala separada antes del ensayo. Cada grupo de tratamiento típicamente consta de 5 ratones.

El compuesto de ensayo se proporciona preferiblemente como un polvo en un vial de vidrio. La solución de dosificación (0,10 ml/25 g de peso corporal) administrada por sonda oral consta de una emulsión de Miglyol 812 (20%), Cremaphor (5%) y Agua (75%). Primero se añade un volumen apropiado de Miglyol al compuesto de ensayo y el vial se agita vorticialmente durante aproximadamente 1 minuto. Después, se añade el volumen apropiado de Cremaphor y el vial se agita vorticialmente de nuevo como previamente. Después se añade el volumen apropiado de agua y se forma la emulsión por agitación vorticial y una breve sonicación.

Se prepara una dieta líquida de hámster (Bioserve F0739) (volumen de dosificación 0,5 ml/25 g de peso corporal) añadiendo (por cada 10 ml necesarios) 2,5 gramos de dieta líquida en polvo, 10 ml de agua y 5 microcuries de glicerol-<sup>3</sup>H-trioleato (Amersham TRA191) en un mezclador de laboratorio. La mezcla después se mezcla a alta velocidad durante aproximadamente 1 minuto. La dieta líquida se almacena a 4°C hasta el uso.

Los tubos de muestra se pesan (Falcon 15 ml de polipropileno cónico). Después se añaden a cada tubo tres mililitros de KOH 2,5 N.

Después de una noche de ayuno, a cada ratón se le administra (véanse los volúmenes anteriores) compuesto de ensayo seguido inmediatamente de una dieta líquida. En cada ensayo se incluyen grupos de control positivo (un inhibidor de MTP potente conocido) y negativo (vehículo). Se dosifica un vial de centelleo de forma simulada cada 30 ratones para determinar la actividad del bolo inicial.

Dos horas después de la dosificación, los ratones se sacrifican por inhalación de dióxido de carbono, se abre la cavidad abdominal y el intestino delgado se retira y se pone en el tubo cónico de KOH. Después cada tubo se pesa.

Los tubos que contienen los intestinos después se ponen en un baño de agua a 75°C durante 1,5-2 horas. Después de la saponificación, los tubos se agitan vorticialmente y se ponen 200 µl del saponificado en un vial de centelleo líquido de 20 ml. Las muestras se decoloran (durante 30 minutos) añadiendo 200 µl de peróxido de hidrógeno al 30% (p/p). Cada muestra se neutraliza por la adición de 200 µl de HCl 3 N. Se añaden diez mililitros de fluido de centelleo líquido Ready Safe® (Beckman) y las muestras se cuentan en un sistema de centelleo Beckman Coulter LS 6500.

Los cálculos se realizan como se indica a continuación:

- peso de saponificado = peso del tubo (KOH + intestino) - peso del tubo vacío
- fracción de saponificado = 0,22/peso de saponificado (densidad del saponificado = 1,1 g/ml; por lo tanto, el peso de la alícuota es igual a 0,22 g)
- DPM total para el intestino entero = DPM de muestra/fracción de saponificado
- El bolo inicial de DPM se calcula calculando el promedio de los recuentos de los viales de centelleo dosificados de forma simulada.
- La fracción del bolo recuperada del intestino (porcentaje de recuperación) = DPM total/recuento del bolo.
- Porcentaje de recuperación de cada grupo de ensayo = promedio de recuperación en porcentaje de cada ratón.

#### *Interpretación de los resultados*

Para comparar la eficacia de los compuestos de ensayo, se calcula una DE<sub>25</sub> para la absorción de grasa intestinal. La recuperación de triglicéridos en porcentaje (media) (porcentaje no absorbido y que queda en el intestino) del grupo de control con vehículo se ajusta a 0% y el porcentaje (medio) de recuperación del compuesto del grupo de control se ajusta a 100%. Los mismos cálculos se aplican a los valores de recuperación en porcentaje obtenidos para los compuestos de ensayo y se obtiene una recuperación en porcentaje ajustada (% de recuperación de la muestra de ensayo - % de recuperación del grupo de control con vehículo / (% de recuperación del grupo de control positivo - % de recuperación del grupo de control con vehículo)). Después se calcula la DE<sub>25</sub> representando un gráfico de la concentración de compuesto frente a la recuperación en porcentaje ajustada.

*Reducción de triglicéridos en suero*

Como sujetos de ensayo se emplean ratones CF1 hembra sanos (Charles River) que pesan 18-20 gramos tras la llegada. Los ratones se encierran en grupos de 10 en jaulas convencionales, y se dejan aclimatar durante una semana antes del ensayo. Los ratones se dejan en ayunas durante una noche en una sala separada antes del ensayo. Cada grupo de tratamiento típicamente consta de 10 ratones.

El compuesto de ensayo preferiblemente se proporciona como un polvo en un vial de vidrio. La solución de dosificación (0,250 ml/25 g de peso corporal) administrada por sonda oral consta de una emulsión de Miglyol 812 (40%), Cremaphor (10%) y Agua (50%). Primero se añade un volumen apropiado de Miglyol al compuesto de ensayo y el vial se agita vorticialmente durante aproximadamente 1 minuto. Después, se añade el volumen apropiado de Cremaphor y el vial se agita vorticialmente de nuevo como se ha indicado previamente. Después se añade el volumen apropiado de agua y la emulsión formada por agitación vorticial y se sonica brevemente.

Después de un ayuno de una noche, a cada ratón se le administra (véanse los volúmenes anteriores) compuesto de ensayo. 1 hora después de la dosificación, los ratones se sacrifican por inhalación de dióxido de carbono y se recoge sangre para la cuantificación de los triglicéridos.

Los valores de triglicéridos en suero se cuantifican usando un ensayo de criterio de valoración colorimétrico (kit Wako Triglyceride E n° 432-4021) en un lector de placas Spectra Max 250 con software Softmax Pro. Todas las muestras se procesan por duplicado.

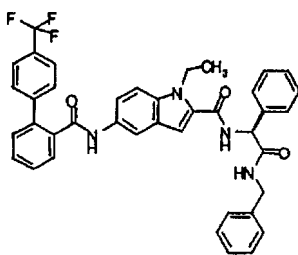
Para comparar los valores de triglicéridos, se calcula el cambio en porcentaje del control. El valor medio de los triglicéridos del grupo de compuesto de ensayo se divide por el valor medio de triglicéridos del grupo de vehículo, se multiplica por 100 y después se resta del 100%. El valor de DE<sub>25</sub> después se calcula representando un gráfico de concentración del compuesto frente al porcentaje de cambio del control.

Los valores relativos de la DE<sub>25</sub> para reducir los triglicéridos y la DE<sub>25</sub> para la inhibición de la absorción de grasa intestinal se usan como medios para comparar la selectividad de los compuestos de ensayo.

Cuando se hace referencia a la HPLC en las preparaciones y ejemplos indicados a continuación, las condiciones generales usadas, a menos que se indique otra cosa, son las siguientes: la columna usada fue una columna Phenomenex Luna™ C-8 (3,0 x 250 mm), y la columna se eluyó usando un gradiente de 90% de A y un 10% de B hasta el 100% de B durante 45 minutos, siendo el disolvente A 0,1% de ácido fórmico en agua y siendo el disolvente B acetonitrilo. La columna se procesó en un sistema Agilent 1100 MSD.

**Ejemplos****Ejemplo 1**

*{2-[Bencil(metil)amino]-2-oxo-1-feniletil}-amida del ácido (S)-1-etil-5-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-1H-indol-2-carboxílico*

**(a) Éster etílico del ácido 1-etil-5-nitro-1H-indol-2-carboxílico**

Se disolvió éster etílico del ácido 5-nitro-1H-indol-2-carboxílico (5 g, 21,3 mol) en DMF (50 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C. A la solución anterior se le añadió en porciones hidruro sódico (1,02, 25,5 mmol, 60% en aceite mineral) durante 10 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución anterior se le añadió yoduro de etilo (6,5 g, 42 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. Se añadió etanol (30 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se vertió en agua fría (800 ml). El producto bruto se recogió por filtración y se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional (5 g).

## ES 2 307 799 T3

### (b) Éster etílico del ácido 5-amino-1-etil-1H-indol-2-carboxílico

Se disolvió el éster etílico del ácido 1-etil-5-nitro-1H-indol-2-carboxílico (5 g, 19,1 mmol) de la etapa (a) en EtOH/n-PrOH (100 ml 1/1). A la solución anterior se le añadió hidróxido de paladio (1,14 g) y formiato amónico (3,92 g, 62,2 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el catalizador se filtró a través de Celite. El disolvente se retiró a presión reducida. El producto bruto se disolvió en diclorometano (300 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (150 ml x 2). La capa orgánica se recogió, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía, produciendo el producto deseado (4 g, 90%).

### (c) Éster etílico del ácido 1-etil-5-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-1H-indol-2-carboxílico

Se disolvieron ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico (5,04 g, 18,95 mmol) y éster etílico del ácido 1-etil-5-nitro-1H-indol-2-carboxílico (4,00 g, 17,23 mmol) en DCM (100 ml). A la mezcla anterior se le añadió DIEA (8 g, 61,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la solución anterior se le añadió PyBroP (9,63 g, 20,67 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas más. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con DCM frío, proporcionando el compuesto del título (4,5 g, 54,4%).

### (d) Ácido 1-etil-5-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-1H-indol-2-carboxílico

Se añadió éster etílico del ácido 1-etil-5-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-1H-indol-2-carboxílico (4,5 g, 9,37 mmol) a MeOH/H<sub>2</sub>O (110 ml, 10/1). A la mezcla anterior se le añadió hidróxido de litio monohidrato (1,5 g, 35,7 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en H<sub>2</sub>O (500 ml). La solución se acidificó con HCl 6 N a pH 2. El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío (4,0 g, 94,5%).

### (e) Éster *terc*-butílico del ácido (S)-(bencilcarbamoil-fenil-metil)-carbámico

Se disolvió ácido (S)-*terc*-butoxicarbonilamino-fenil-acético (1,00 g, 4 mmol) en DCM (15 ml). A la mezcla anterior se le añadieron bencilamina (0,428 g, 4 mmol) y DIEA (0,65 g, 5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante unos cuantos minutos. A la solución anterior se le añadió PyBroP (2,10 g, 4,5 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (150 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (50 ml x 2, sat). La capa orgánica se recogió y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía, proporcionando el producto deseado (0,85 g, 62%).

### (f) Clorhidrato de (S)-2-amino-N-bencil-2-fenil-acetamida

Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido (S)-(bencilcarbamoil-fenil-metil)-carbámico (0,85 g, 2,50 mmol) en HCl/dioxano (10 ml, 4,0 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los volátiles se retiraron a presión reducida, proporcionando el producto deseado con un rendimiento cuantitativo.

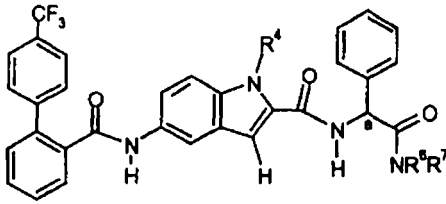
### (g) [2-(Bencilamino)-2-oxo-1-feniletíl] amida del ácido (S)-1-etil-5-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-1H-indol-2-carboxílico

Se combinaron ácido 1-etil-5-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-1H-indol-2-carboxílico (0,05 g, 11,0 mmol) y clorhidrato de (S)-2-amino-N-bencil-2-fenil-acetamida (0,031 g, 0,11 mmol) en DCM (3 ml) y a la mezcla anterior se le añadió DIEA (1,1 ml). A la mezcla anterior se le añadió en una porción PyBroP (0,077 g, 0,17 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche. La mezcla bruta después se purificó por HPLC, produciendo el producto deseado (52,7 mg). HPLC, tiempo de retención 16,892 min; Peso Mol. (calc) 674,7; MS (encontrado) 675,2.

Los Ejemplos 2-24 se prepararon de una forma similar a la del Ejemplo anterior. En cada uno de los Ejemplos 2-24, el grupo A comprende (4'-trifluorometil)-bifenil-2-carbonil unido a un grupo 5-amino del B1.

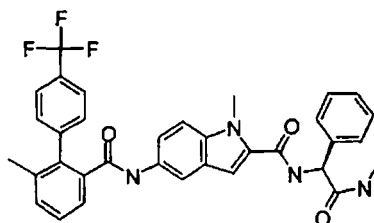
En los Ejemplos 6, 11 y 16, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el átomo y nitrógeno al que están unidos comprenden el grupo heterociclilo mostrado en la lista. La bencilación del nitrógeno de indol en el Ejemplo 14 se realizó de una forma similar a la del Ejemplo 1, etapa (a). Todas las aminas requeridas HNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> están comercialmente disponibles o se preparan fácilmente usando métodos bien conocidos en la técnica.

TABLA 2

						
Ejemplo	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	P.Mol. (calc)	MS (encontrado)	HPLC (min)
2	Metilo	H	4-Metoxi-bencilo	690,729	691,2	15,98
3	Propilo	Metilo	Bencilo	702,783	703,2	20,797
4	Propilo	H	Butilo	654,739	655,2	18,478
5	Propilo	Metilo	Butilo	668,766	669,2	21,237
6	Propilo	Morfolin-4-ilo		668,722	669,2	16,102
7	H	Etilo	Etilo	612,658	613,2	15,158
8	Etilo	H	Isopropilmetilo	640,712	641,2	17,318
9	Etilo	Metilo	Bencilo	688,756	689,2	19,712
10	Etilo	Metilo	Propilo	640,712	641,2	18,505
11	Etilo	Pirrolidin-1-ilo		638,696	639,2	16,558
12	H	H	Propilo	598,63	599,2	13,357
13	H	H	Ciclopropilmetilo	610,642	611,2	13,741
14	Bencilo	H	Isopropilmetil	702,783	703,2	19,25
15	Propilo	H	Bencilo	688,756	689,2	24,897
16	H	Pirrolidin-1-ilo		610,642	611,2	13,337
17	H	Metilo	Piridin-3-ilmetilo	661,69	662,2	5,671
18	Metilo	Metilo	Piridin-3-ilmetilo	675,717	676,2	7,099
19	Bencilo	Metilo	Piridin-3-ilmetilo	751,816	752,2	16,229
20	Etilo	H	3-metil-bencilo	688,756	689,2	18,511
21	Bencilo	H	3-metil-bencilo	750,828	751,2	20,424
22	Bencilo	H	2-fenil-prop-2-ilo	764,855	765,2	21,217
23	Bencilo	H	4-metil-bencilo	750,828	751,2	20,209
24	Metilo	H	4-fluoro-bencilo	678,693	679,2	16,585

## Ejemplo 25

(2-Metilamino-2-oxo-1-feniletil)amida del ácido 1-metil-5-[(6-metil-4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-1H-indol-2-carboxílico





## ES 2 307 799 T3

(a) Se preparó éster metílico del ácido 6-metil-4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica (véase por ejemplo, el documento WO00/05201).

### (b) Ácido 6-metil-4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico

Se disolvió éster metílico del ácido 6-metil-40-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico (3,5 g, 11,90 mmol) en MeOH/H<sub>2</sub>O (60 ml, 1/2). A la solución anterior se le añadió hidróxido de litio monohidrato (0,75 g, 17,8 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en H<sub>2</sub>O (150 ml). La solución se acidificó con HCl (6 N) hasta un pH de aproximadamente 2. El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío (2,5 g, 75%). MS: 280,2. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,01 (s, 3H), 7,40 (m, 3H), 7,49 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,75 (d, 2H, 8,3 Hz).

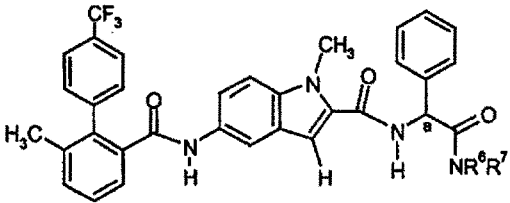
(c) El éster etílico del ácido 1-metil-5-[(6-metil-4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-1H-indol-2-carboxílico se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 1, etapa (c).

(d) El ácido 1-metil-5-[(6-metil-4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-1H-indol-2-ácido carboxílico se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 1, etapa (d).

(e) La (2-metilamino-2-oxo-1-feniletíl)amida del ácido 1-metil-5-[(6-metil-4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-1H-indol-2-carboxílico se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 1, etapa (g).

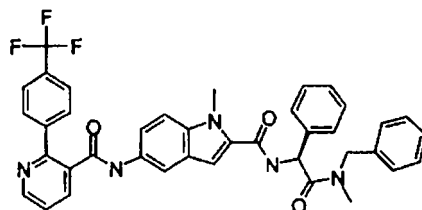
Los compuestos presentados en la Tabla 3 se prepararon de una forma similar a la del Ejemplo 25. En los Ejemplos 28 y 29, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos comprenden el grupo heterociclilo mostrado en la lista.

TABLA 3

						
Ejemplo	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	R <sup>c</sup>	P.Mol. (calc)	MS	HPLC (min)
26	Metilo	Metilo		688,756	689,9	19,563
27	Metilo	H		638,696	639,8	16,245
28		Morfolin-1-ilo		654,695	655,7	14,74
29	Metilo	Pirrolidin-1-ilo		638,696	639,4	16,269
30	Metilo	H	Propil	626,685	627,8	15,959
31	Metilo	Metilo	Piridin-3-ilmetilo	689,744	690,7	7,821
32	Metilo	H	4-metoxibencilo	704,756	705,9	16,961
33	Metilo	H	Éster metílico del ácido 4-carboxílico	732,766	733,9	16,564
34	Metilo	H	Propen-3-il	624,6689	625,8	15,356
35	Metilo	H	Metilo	598,63	599,3	13,269

## Ejemplo 36

*{2-[Bencil(metil)amino]-2-oxo-1-feniletil}amida del ácido 1-metil-5-{[2-(4-trifluorometil-fenil)piridina-3-carbonil]-amino}-1H-indol-2-carboxílico*



(a) El éster metílico del ácido 2-(4-trifluorometil-fenil)-nicotínico se preparó de acuerdo con la bibliografía (documento WO00/05201).

(b) El ácido 2-(4-trifluorometil-fenil)nicotínico se preparó de una forma similar a la del ácido 6-metil-4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico como se describe en el Ejemplo 25.

(c) El éster etílico del ácido 1-metil-5-{[2-(4-trifluorometil-fenil)-piridina-3-carbonil]-amino}-1H-indol-2-carboxílico se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 1, etapa (c).

(d) El ácido 1-metil-5-{[2-(4-trifluorometil-fenil)-piridina-3-carbonil]-amino}-1H-indol-2-carboxílico se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 1, etapa (d).

(e) La {2-[Bencil(metil)amino]-2-oxo-1-feniletil}amida del ácido 1-metil-5-{[2-(4-trifluorometil-fenil)piridina-3-carbonil]-amino}-1H-indol-2-carboxílico se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 1, etapa (g).

Los compuestos presentados en la Tabla 4 se prepararon de una forma similar a la del Ejemplo 36. En los Ejemplos 40 y 41, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el átomo y nitrógeno que están unidos comprenden el grupo heterociclilo mostrado en la lista.

TABLA 4

Ejemplo	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	P.Mol. (calc)	MS	HPLC (min)
37	Metilo	Etil	Etilo			
38	Metilo	H	Ciclopropilmetilo	625,65	626,8	11,50
39	Metilo	H	Bencilo	661,69	662,8	12,95
40	Metilo	Morfolin-4-ilo		641,65	642,5	9,72
41	Metilo	Pirrolidin-1-ilo		625,65	626,5	11,44
42	Metilo	Metilo	Piridin-3-ilo	676,70	677,5	3,72
43	Metilo	H	Éster metílico del ácido 4- carboxílico	719,73	720,8	12,10

## Ejemplo 44

Cuando se hace referencia a HPLC en las etapas (c), (d) y (f) de este ejemplo mostrado a continuación, a menos que se indique otra cosa, las condiciones usadas son las siguientes: La columna usada fue una columna Jones Genesis C-18 300 4  $\mu$  (150 mm, part No. FM15960E) y la columna se eluyó usando un gradiente de 95% de A 5% de B a 10% de A 90% B durante 12 minutos, siendo el disolvente A ácido trifluoroacético 0,1% en agua y siendo el disolvente B ácido trifluoroacético 0,1% en acetonitrilo, con un caudal de 1,5 ml/min. La columna se llevó a cabo sobre un sistema Hewlett Packard 1100.

(S)-N-{2-[bencil(metil)amino]-2-oxo-1-feniletil}-1-metil-5-[4'-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-carboxamido]-1H-indol-2-carboxamida

(a) Se preparó 1-metil-5-nitro-1H-indol-2-carboxilato de etilo por metilación de 6-nitro-1H-indol-2-carboxilato de etilo usando procedimientos bien conocidos en técnica (véase, por ejemplo, E.F.V. Scriven y col., J.C.S., P.T.1, (1979) páginas 53,59). Por ejemplo la metilación puede realizarse usando cualquier combinación compatible de agente etilante de electrófilo, es decir, H<sub>3</sub>C-LG, en el que LG es un grupo saliente, y una base, por ejemplo, usando sulfato de dimetilo en yoduro de metilo (Ejemplo 45, etapa (a)) o tosilato de metilo, con bases tales como hidruro sódico, t-butoxido potásico o carbonato potásico. Preferiblemente, tosilato de metilo y carbonato potásico se usan como se indica a continuación:

Una mezcla a reflujo de 5-nitro-1H-indol-2-carboxilato de etilo disponible comercialmente (420 g) y carbonato potásico (272,6 g) en acetonitrilo (3360 ml) se añadió una solución de p-toluenosulfonato de metilo (367,3 g) en acetonitrilo (630 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 horas. Después, la mezcla se enfrió 20°C durante 3 horas y se añadió agua (4200 ml) durante un periodo de 3 horas. El producto se granuló, se filtró, se lavó con una mezcla 50/50 de agua desmineralizada y acetonitrilo (630 ml), después con agua desmineralizada (420 ml) y después con etanol (420 ml), y se secó, produciendo el producto 1-metil-5-nitro-1H-indol-2-carboxilato de etilo (436,1 g, 96%).

(b) 5-Amino-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Alternativa A. A una mezcla de 1-metil-5-nitro-1H-indol-2-carboxilato de etilo (420 g), de la etapa (a) o de fuentes comerciales, y catalizador de paladio al 10% sobre carbono (húmedo al 50%) (42 g) en etanol (4200 ml), se le añadió una solución de formiato amónico (541,5 g) en agua desmineralizada (840 ml) a 25-35°C durante 3 horas. La mezcla se agitó durante 18 horas a 20°C y después se filtró y los sólidos se lavaron con etanol (2100 ml). El filtrado reunido y los lavados se concentraron hasta 840 ml al vacío a aproximadamente 20°C. La suspensión resultante se granuló a 5°C, se filtró, se lavó con etanol frío (420 ml) y se secó, dando el producto 5-amino-1-metil-1H-indol-3-carboxilato de etilo (316,5 g, 86%).

Alternativa preferida B. Una mezcla de 1-metil-5-nitro-1H-indol-2-carboxilato de etilo (150,0 g), de la etapa (a) o de fuentes comerciales, y catalizador de paladio al 10% sobre carbono (húmedo al 50%) (15,0 g) en acetato de etilo (1800 ml) se hidrogenó a 3 bar a 30°C durante 8 horas. La mezcla después se filtró y los sólidos se lavaron con acetato de etilo (300 ml). El filtrado reunido y los lavados se secaron por destilación azeotrópica parcial a reflujo y después se concentraron hasta 800 ml, dando una solución del producto 5-amino-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de etilo en acetato de etilo.

Las sales de ácido de 5-amino-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de etilo también se pueden obtener fácilmente mediante procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la sal clorhidrato se prepara fácilmente tratando una solución de acetato de etilo de la amina con ácido clorhídrico en propan-2-ol.

(c) 1-Metil-5-[4'-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-carboxamido]-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Alternativa A. Se combinaron ácido 4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (133 g), disponible comercialmente, cloruro de tionilo (89 g) y una cantidad catalítica de N,N-dimetilbenzamida (2,3 g) en tolueno (665 ml) a 55-60°C durante 2 horas y la mezcla se calentó a 80°C durante una hora. El reactivo en exceso se retiró por co-destilación atmosférica con tolueno (se retiraron 600 ml de destilado), proporcionando una solución de cloruro 4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-carbonilo que se combinó con 5-amino-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (109 g) de la etapa anterior, acetato de etilo (4660 ml) y N,N-diisopropiletilamina (131 ml) a 18-29°C. La suspensión resultante se enfrió, se filtró y los sólidos de producto bruto se lavaron con propan-2-ol (330 ml). El producto bruto se resuspendió dos veces en una mezcla 70/30 de agua desmineralizada y propan-2-ol (2 x 1500 ml) y los sólidos se filtraron, se lavaron con propan-2-ol (400 ml) y se secaron, produciendo el compuesto del título, 1-metil-5-[4'-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-carboxamido]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (167 g, 71,8%).

Alternativa preferida B. Una solución de ácido 4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-carboxílico disponible comercialmente (150,0 g) en tolueno (975 ml) y acetonitrilo (1275 ml) se añadió a una solución de cloruro de tionilo (100,4 g) y N-metilpirrolididona (3,7 g) en tolueno (750 ml) a reflujo. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18

horas, después el acetonitrilo y el exceso de cloruro de tionilo se retiraron por destilación reduciendo el volumen a 900 ml. Después se añadió más tolueno (2250 ml) antes de re-concentrar, proporcionando una solución del cloruro de ácido intermedio (cloruro de (4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-carbonilo) (900 ml). Esta solución después se diluyó con acetato de etilo (2620 ml) y se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (109,5 g). Después se añadió una solución de acetato de etilo de 5-amino-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo (1,07 mol equivalentes), de la etapa (b), (volumen de solución 800 ml) en dos porciones a 20-25°C, sembrando con producto (1-metil-5-[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-carboxamido]-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo) entre las porciones. El producto bruto se granuló durante una noche y después se aisló por filtración y se lavó con propan-2-ol (450 ml). El producto bruto se resuspendió dos veces en una mezcla de 75/25 de agua desmineralizada y propan-2-ol (2 x 180 ml) y los sólidos se filtraron, se lavaron con propan-2-ol (450 ml) y se secaron, produciendo el producto (1-metil-5-[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-carboxamido]-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo) (196 g, 74,5%). P. Mol. (calc) 466,46, MS: 467,1 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,31 (t, 3H J = 7,2 Hz), 3,97 (s, 3H), 4,30 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 7,12 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,46-7,74 (complejo, 9H), 7,93 (s, 1H), 10,22 (s, 1H); HPLC, tiempo de retención 11,10 minutos.

(d) *Alternativa A. Hidrato de la sal sódica del ácido 1-metil-5-[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-carboxamida]-1*H*-indol-2-carboxílico*

Se combinaron 1-metil-5-[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-carboxamido]-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo (46,7 g) de la etapa anterior e hidróxido sódico acuoso (8,0 g, en 140 ml) en etanol a reflujo (280 ml) durante 1 hora. La solución se enfrió, se granuló durante una noche y la suspensión resultante se filtró. Los sólidos producidos se lavaron con una mezcla de etanol-agua y se secaron, produciendo el compuesto del título, hidrato de la sal sódica del ácido 1-metil-5-[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-carboxamida]-1*H*-indol-2-carboxílico (36,3 g, 79% tal cual). Peso molar anhidro de ácido parental (calc) 438,81, MS: 439,2 (MH<sup>+</sup>), 437,0 (M<sup>-</sup>). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4,00 (s, 3H), 6,55 (s, 1H), 7,12-7,75 (complejo, 11H), 10,04 (s, 1H); HPLC, tiempo de retención 9,30 minutos.

*Alternativa B. Hemihidrato del ácido 1-metil-5-[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-carboxamido]-1*H*-indol-2-carboxílico*

Se combinaron hidrato de la sal sódica del ácido 1-metil-5-[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-carboxamida]-1*H*-indol-2-carboxílico (0,62 g) de la alternativa previa y ácido clorhídrico acuoso (2 molar) en etanol a reflujo (13 ml) y agua (1,3 ml). La mezcla se enfrió, se granuló durante una noche, se enfrió en hielo y la suspensión resultante se filtró. Los sólidos producidos se secaron, produciendo el compuesto del título, hidrato del ácido 1-metil-5-[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-carboxamido]-1*H*-indol-2-carboxílico (0,5 g, 83%, que contenía un 2% en peso de agua). Peso Mol. anhidro (calc) 438,41, MS: 439,35 (MH<sup>+</sup>), 437,20 (M<sup>-</sup>). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,97 (s, 3H), 7,13 (s, 1H), 7,30-7,75 (complejo, 10H), 7,92 (s, 1H), 10,21 (s, 1H); HPLC tiempo de retención 9,29 minutos.

*Alternativa preferida C. 2,6 hidrato de la sal potásica del ácido 1-metil-5-[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-carboxamida]-1*H*-indol-2-carboxílico*

Se añadió una solución de hidróxido potásico (54,1 g) en agua (600 ml) durante 15 minutos a una suspensión de 1-metil-5-[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-carboxamido]-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo (300 g) de la etapa anterior en propan-2-ol (4500 ml) a 60°C y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 hora. La solución se sembró con producto (sal potásica del ácido 1-metil-5-[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-carboxamida]-1*H*-indol-2-carboxílico) y la mezcla se granuló a 60-70°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió lentamente a 0-5°C y la sal potásica producida se recogió por filtración y se lavó con una mezcla fría 90/10 de propan-2-ol y agua desmineralizada (volumen total 510 ml). Los sólidos producidos se secaron, produciendo 2,6 hidrato de la sal potásica del ácido 1-metil-5-[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-carboxamido]-1*H*-indol-2-carboxílico (287,4 g, 85% corregido para un contenido de agua de 9,1% en peso). Peso Mol. Anhidro de ácido parental (calc) 438,41, MS: 439,3 (MH<sup>+</sup>), 437,3 (M<sup>-</sup>). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,99 (s, 3H), 6,53 (s, 1H), 7,12-7,76 (complejo, 11H), 10,05 (ancho), HPLC, tiempo de retención 9,30 minutos. La forma sólida preferida del producto se caracteriza por el patrón de pXRD (difracción de rayos X en polvo) mostrado en la Figura 7.

(e) *monohidrato del clorhidrato de (S)-*N*-bencil-*N*-metil-2-fenilglicinamida*

Se combinaron *N*-terc-butoxicarbonil-2-fenilglicina (250 g) de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (136,2 g) y *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (205,1 g) en diclorometano (3000 ml) a 0-5°C y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió lentamente una solución de *N*-metilbencilamina (128,1 ml) en diclorometano (835 ml), manteniendo 0-5°C. La suspensión resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche antes de filtrarse, lavando los subproductos sólidos con diclorometano (500 ml). El filtrado reunido se lavó dos veces con carbonato ácido sódico acuoso saturado (2 x 1500 ml), se lavó dos veces con una solución de carbonato ácido sódico acuoso saturado (2 x 1500 ml), se lavó una vez con una solución de ácido cítrico acuoso al 2,5% (1500 ml) y se lavó una vez con agua desmineralizada (1500 ml), proporcionando una solución en diclorometano de (S)-2-[bencil(metil)amino]-2-oxo-1-feniletilcarbamatato de *terc*-butilo. El análisis por HPLC quiral mostró que 2% del enantiómero incorrecto ((R)-2-[bencil(metil)amino]-2-oxo-1-feniletilcarbamatato de *terc*-butilo) estaba presente en esta fase.

## ES 2 307 799 T3

El disolvente se reemplazó con propan-2-ol (2400 ml) mediante destilación a 20-25°C y la solución se enfrió y se mantuvo a 0-5°C durante la adición de ácido clorhídrico concentrado (1000 ml). La solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche antes de que los subproductos de reactivo y el agua en exceso se retiraran por co-destilación con más propan-2-ol (8000 ml), proporcionando una solución concentrada de producto a 50-60°C. El producto se precipitó por la adición de *tert*-butil metil éter (1875 ml) manteniendo 50-60°C y sembrando. La suspensión resultante se enfrió a 20°C y los sólidos se filtraron, se lavaron con *tert*-butil metil éter (500 ml) y se secaron, produciendo el producto, monohidrato de clorhidrato de (S)-N-bencil-N-metil-2-fenilglicinamida (190,8 g, 62% corregido para un contenido de agua de 6,35% en peso). El análisis por CE quiral mostró que en esta fase había 0,2% de enantiómero incorrecto (monohidrato del clorhidrato de (R)-N-bencil-N-metil-2-fenilglicinamida). Peso Mol. anhidro de amina parental (calc) 254,33, MS: 255,4 (MH<sup>+</sup>), <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): rotómeros principal/minoritario δ 3,298 (s, 3H), 4,46/4,55 (m = 2 x dd, 2H), 5,55/5,57 (2 x s, 1H), 6,93-7,57 (complejo, 10H), 8,70 (s a, 3H), HPLC, tiempo de retención 5,87 minutos.

La forma sólida preferida del producto se caracteriza por los datos de XRD (difracción de rayos X) mostrados en la Figura 6.

(f) (S)-N-{2-[bencil(metil)amino]-2-oxo-1-feniletíl}-1-metil-5-[4'-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-carboxamida]-1H-indol-2-carboxamida

Se combinaron sal sódica del ácido 1-metil-5-[4'-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-carboxamido]-1H-indol-2-carboxílico (16,0 g), de la etapa (d) de la alternativa A, ácido metanosulfónico (2,24 ml), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (5,32 g) y clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil-N'-etilcarbodiimida (8,66 g) en diclorometano (384 ml) a 0-5°C y la mezcla se agitó durante una hora. Se añadió trietilamina (4,78 ml) seguido de la adición lenta de una suspensión de clorhidrato de (S)-N-bencil-N-metil-2-fenilglicinamida (11,1 g) de la etapa (e) en diclorometano (48 ml), manteniendo 0-5°C. La suspensión resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió más trietilamina (2,4 ml) a 0°C. Después de aproximadamente 2 horas, la mezcla se lavó dos veces con carbonato ácido sódico acuoso saturado (2 x 200 ml) se lavó una vez con una solución de ácido clorhídrico acuoso 0,5 M (200 ml) y se lavó una vez agua desmineralizada (200 ml) ajustando a pH 6 con una solución de carbonato ácido sódico acuosa y proporcionando una solución en diclorometano de (S)-N-{2-[bencil(metil)amino]-2-oxo-1-feniletíl}-1-metil-5-[4'-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-carboxamido]-1H-indol-2-carboxamida.

Usando la solución en diclorometano del compuesto del título, el sustituyente se reemplazó por propan-2-ol (32 ml) por destilación, la solución caliente se diluyó con *tert*-butil éter (170 ml), se enfrió y se sembró. El producto se recogió en tres extracciones iniciales (77%). Éstas se reunieron con sus aguas madre en diclorometano (75 ml) proporcionando una solución. El disolvente se reemplazó de nuevo con propan-2-ol (32 ml) por destilación, la solución caliente se diluyó con *tert*-butil metil éter (160 ml), se enfrió a temperatura ambiente, se concentró hasta medio volumen y se granuló durante una noche. La suspensión resultante se filtró y la torta se lavó con una mezcla 1:1 de propan-2-ol y *tert*-butil metil éter y se secó al vacío, produciendo el producto, (S)-N-{2-[bencil(metil)amino]-2-oxo-1-feniletíl}-1-metil-5-[4'-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-carboxamido]-1H-indol-2-carboxamida, en la Forma A (16,3 g, 69,5%). MS: 675,1 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): rotómeros principal/minoritario δ 2,89/2,78 (s, 3H), 3,94/3,90 (s, 3H), 4,57 (m = 2 x dd, 2H), 6,07/6,13 (d, 1H, J = 7,47/7,4 Hz), 7,11-7,76 (complejo 21H), 7,86 (s, 1H), 8,79/8,84 (d, 1H, J = 7,4/7,7 Hz), 10,20 (s, 1H). P.Mol. (calc) 674,73; MS 675,2 HPLC, tiempo de retención 17,948 minutos usando las condiciones convencionales citadas anteriormente en el Ejemplo 1.

La forma sólida preferida del producto, Forma A, se caracteriza por el patrón de pXRD (difracción de rayos X en polvo) mostrado en la Figura 1 y el gráfico de DSC (calorimetría de exploración diferencial) mostrado en la Figura 2.

Alternativa y preferiblemente, el compuesto del título se preparó como se indica a continuación: se añadió una solución de ácido metanosulfónico (34,0 g) en diclorometano (85 ml) a una mezcla de hidrato de sal potásica del ácido 1-metil-5-[4'-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-carboxamido]-1H-indol-2-carboxílico (170 g) de la etapa (a) de la alternativa C, e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (54,6 g) en diclorometano (3400 ml) a 0°C. Después se añadió clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil-N'-etilcarbodiimida (88,4 g) en diclorometano (680 ml) durante 30 minutos y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante una hora. Después se añadió trietilamina (53,9 g) en diclorometano (170 ml) durante 10 minutos seguido de una solución de hidrato de clorhidrato de (S)-N-bencil-N-metil-2-fenilglicinamida (120,6 g) de la etapa (e) en diclorometano (680 ml) y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos antes de dejarse calentar a 20°C durante 16 horas. La mezcla se lavó dos veces con carbonato ácido sódico acuoso saturada (2 x 2040 ml), se lavó una vez con una solución de ácido clorhídrico acuoso 0,25 M (2040 ml) y se lavó con agua desmineralizada (2040 ml). La solución del producto resultante se concentró hasta 595 ml a presión reducida y el concentrado se combinó con una resina de intercambio iónico ácida (240 g) en propan-2-ol (595 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas antes del filtrado, lavando los sólidos con una mezcla de 50/50 de propan-2-ol y diclorometano (170 ml) y concentrando hasta un volumen de 595 ml. La solución se diluyó con propan-2-ol (510 ml) y después se concentró de nuevo hasta un volumen de 595 ml antes de diluir con *tert*-butil metil éter (1700 ml). La solución resultante se enfrió a 20°C, se sembró y la mezcla se agitó durante 18 horas antes de concentrarse a un volumen de 920 ml a presión reducida. Después de la granulación adicional a 20°C durante 48 horas más, la suspensión se filtró y se lavó con propan-2-ol frío (340 ml). Los sólidos del producto se secaron, produciendo el producto (S)-N-{2-[bencil(metil)amino]-2-oxo-1-feniletíl}-1-metil-5-[4'-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-carboxamido]-1H-indol-2-carboxamida en la Forma A (192 g, 805). HPLC, tiempo de retención 11,50 minutos usando las condiciones especificadas en este ejemplo (indicadas anteriormente).

## ES 2 307 799 T3

La Forma B sólida alternativa del compuesto del título se prepara como se indica a continuación: el compuesto del título (150,7 g), preparado por cualquiera de los procedimientos descritos, se disolvió en acetonitrilo (350 ml) y se filtró. Después se añadió más compuesto del título (30,8 g) como un sembrado y la mezcla resultante se diluyó con éter isopropílico (3300 ml) y se granuló a 20-25°C durante 48 horas. Los sólidos se filtraron, se lavaron con éter diisopropílico y se secaron, dando el producto en la Forma B (163,5 g, 90%). La Forma B se caracteriza por el patrón de pXRD (difracción de rayos X en polvo), mostrado en la Figura 3.

La Forma G sólida alternativa del compuesto del título se preparó como se indica a continuación. El compuesto del título (13,5 g), preparado por cualquiera de los procedimientos descritos, se disolvió en etanol (100 ml) a una temperatura elevada y la solución resultante se dejó enfriar y granular a 20-25°C durante 48 horas. Después se añadió más etanol (150 ml) y la mezcla resultante se granuló a 20-25°C durante 48 horas más. Una porción de esta mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con etanol antes de separarse en dos porciones. Una porción del sólido se secó a temperatura ambiente y se presurizó, dando el producto en la Forma G (1,1 g). La Forma G se caracteriza por el patrón de pXRD (difracción de rayos X en polvo) mostrado en la Figura 4.

La Forma F sólida alternativa del compuesto del título se prepara como se indica a continuación: el compuesto del título (13,5 g), preparado por cualquiera de los procedimientos descritos, se disolvió en etanol (100 ml) a una temperatura elevada y la solución resultante se dejó enfriar y granular a 20-25°C durante 48 horas. Después se añadió más etanol (150 ml) y la mezcla resultante se granuló a 20-25°C durante 48 horas más. Una porción de esta mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con etanol antes de separarse en dos porciones. Una porción de sólido se secó al vacío a 50°C dando el producto en la Forma F (1,2 g). La Forma F se caracteriza por el patrón de patrón de pXRD (difracción de rayos X en polvo) mostrado en la Figura 5.

La Forma F sólida alternativa del compuesto del título también puede prepararse como se indica a continuación: el compuesto del título en Forma G (1.214 g), preparado por cualquiera de los procedimientos descritos, se secó al vacío a 50°C dando el producto en la Forma F (1.195 g). La Forma F se caracteriza por el patrón de pXRD (difracción de rayos X en polvo) mostrado en la Figura 5.

### Ejemplo 45

Los compuestos de fórmula 1 en la R<sup>3</sup> es halógeno, preferiblemente cloro, se prepararon de la siguiente manera:

#### (a) Éster etílico del ácido 1N-metil-5-nitroindol-2-carboxílico

A una solución de éster etílico del ácido 5-nitroindol-2-carboxílico (30,45 g, 130 mmol) en DMF (200 ml) se le añadió NaH al 60% (6,4 g, 160 mmol) en varias porciones y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, a esto se le añadió lentamente yoduro de metilo (15,56 ml, 250 mmol) y se continuó agitando durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de HCl 0,5 N (400 ml) y se extrajo con una solución 2:1 de EtOAc/benceno (600 ml). La capa orgánica se lavó con agua (500 ml) y salmuera (500 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y después se concentró al vacío, dando 26,7 g del compuesto del título.

#### (b) Éster etílico del ácido 3-cloro-1N-metil-5-nitroindol-2-carboxílico

El producto de la etapa (a) (24,8 g, 100 mmol) se disolvió en THF (500 ml), seguido de la adición de N-clorosuccinimida (20 g, 150 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 60 horas. La solución de reacción se concentró al vacío y el residuo se recogió en EtOAc (750 ml). La capa orgánica se lavó con una solución de NaOH 0,5 N (4 x 750 ml) y salmuera (750 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío, produciendo el producto bruto que se purificó por recristalización en etanol, dando 13 g del compuesto del título.

#### (c) Éster etílico de ácido 3-cloro-1N-metil-5-amino-indol-2-carboxílico

A una mezcla a reflujo de hidrato de hidrazina (10,8 ml, 222 mmol) y Ni Raney (6 g) en MeOH (200 ml) se le añadió lentamente el producto de la etapa (b) (12,6 g) y se continuó a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el Ni Raney se retiró por filtración a través de Celite y el disolvente se retiró al vacío dando el producto bruto. El residuo se disolvió en tolueno (100 ml) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en tolueno (100 ml) y se concentró al vacío, el residuo se suspendió en éter dietílico y el producto se recogió por filtración, produciendo 11,3 g del compuesto del título.

(d) *Éster etílico del ácido 3-cloro-1-metil-5-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-1H-indol-2-carboxílico*

Se convirtió ácido 4'-trifluorometil-2-bifenilcarboxílico en el correspondiente cloruro de ácido mediante tratamiento con cloruro de oxalilo en cloruro de metileno en presencia de una cantidad catalítica de DMF. A una solución del cloruro de ácido (10,8 g, 38 mmol) y piridina (3,27 ml, 40 mmol) en cloruro de metileno (200 ml) se le añadió el producto de la etapa (c) (10,1 g, 40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se diluyó con 600 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con una solución de HCl 0,1 N (2 x 500 ml) y con salmuera (500 ml) y después se secó (MgSO<sub>4</sub>). El disolvente se evaporó al vacío dando el producto bruto que se purificó por recristalización en EtOAc/isooctano, produciendo 13,8 g del compuesto del título.

(e) *Ácido 3-cloro-1-metil-5-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-1H-indol-2-carboxílico*

El producto de la etapa (d) puede hidrolizarse como se indica a continuación: se disolvió el compuesto (5,51 g) en THF (120 ml) y metanol (40 ml). En condiciones de agitación se añadió LiOH (1,32 g) en agua (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción después se le añadió una solución de HCl 1 N (60 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (250 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (200 ml) y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El disolvente se evaporó al vacío, dando el producto bruto que se purificó por recristalización en 1:1 de EtOAc/éter, produciendo 4,4 g del compuesto del título.

(f) *Ácido 3-cloro-1-metil-5-[metil-(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-1H-indol-2-carboxílico*

Como una alternativa a la etapa (e), el producto de la etapa (d), en el que R<sup>9</sup> es hidrógeno, opcionalmente puede alquilarse por procedimientos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, para preparar un compuesto en el que R<sup>9</sup> = metilo, el producto de la etapa (d) se trata con Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en presencia de KOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> en un disolvente adecuado tal como tolueno, con calentamiento a 70°C y con agitación durante aproximadamente 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con HCl 1 N y se agita durante 10 minutos. Después se añade EtOAc (100 ml) y la capa orgánica se lava con salmuera, se seca (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retira al vacío, dando el producto en el que R<sup>9</sup> es metilo, con una purificación apropiada, por ejemplo, por recristalización en 1:2 de EtOAc/isooctano.

El éster de indol resultante después puede hidrolizarse como en la etapa (e), por ejemplo, como se indica a continuación. El compuesto se disuelve en 3:1 de THF:metanol, se añade LiOH en agua en condiciones de agitación y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción después se le añade una solución de HCl 1 N y la capa acuosa de extrae con EtOAc (aproximadamente 2 volúmenes). La capa orgánica se lava con salmuera y se seca (MgSO<sub>4</sub>). El disolvente se evapora al vacío, dando el producto bruto que puede purificarse por recristalización en 1:1 de EtOAc/éter, produciendo un ácido indol carboxílico de fórmula AB1.

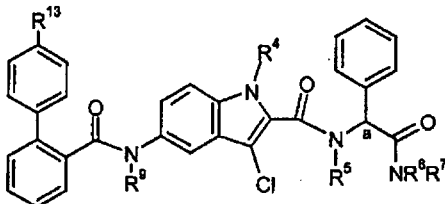
Los productos de las etapas (e) y (f), es decir, los compuestos de fórmula AB1, pueden ser amidas unidas a compuestos de fórmula C por procedimientos que son bien conocidos en la técnica, un ejemplo de los cuales se describe a continuación a la etapa (g).

(g) *[2-(Isopropilamino)-2-oxo-1-feniletil]amida del ácido 3-cloro-1-metil-5-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-1-indol-2-carboxílico*

Se suspendieron el producto de la etapa (e) (292,5 mg, 0,619 mmol), sal clorhidrato de (S)-N-isopropil-2-fenilglicinamida (182,1 mg, 0,797 mmol) y PyBroP (415,8 mg, 0,865 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (6 ml), seguido de la adición de DIEA (0,36 ml, 2,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando 30:70 de hexano:EtOAc, produciendo 345,5 mg del compuesto del título.

Los ejemplos 46-65 se prepararon de una forma similar a la del Ejemplo 45 anterior y los Ejemplos 65b-f se prepararon de una forma similar al Ejemplo 65a mostrado más adelante.

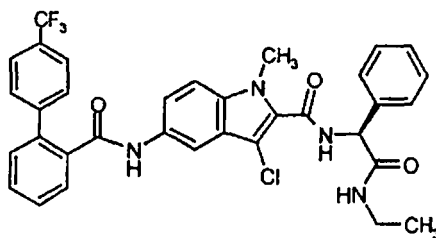
TABLA 5

									
Ejemplo	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	P.Mol. (calc)	MS (encontrado)	HPLC (min)
46	Metilo	H	Metilo	Bencilo	H	Trifluorometilo	709,17	709,2	20.185
47	Metilo	H	H	Propin-3-ilo	H	Trifluorometilo	643,07	643,2	15.244
48	Metilo	H	H	Isopropilo	H	Trifluorometilo	647,10	647,2	16.567
49	Metilo	H	Metilo	Pirid-3-ilo	H	Trifluorometilo	710,16	710,2	8.513
50	Metilo	H	H	Propilo	H	Trifluorometilo	647,10	647,2	16,67
51	Metilo	H	Etilo	Bencilo	H	Trifluorometilo	723,20	723,2	21.392
52	Metilo	H	Metilo	3-cloro-bencilo	H	Trifluorometilo	73,61	744,2	20.578
53	Metilo	H	Metilo	Bencilo	Metilo	Trifluorometilo	723,20	723,2	21.202
54	Metilo	H	H	Etilo	Metilo	Trifluorometilo	647,10	647,2	15.615
55	Metilo	H	H	Isopropilo	Metilo	Trifluorometilo	661,1	661,2	17.161
56	Metilo	H	Metilo	Pirid-3-ilo	Metilo	Trifluorometilo	724,18	724,2	9.154
57	H	H	Metilo	Bencilo	H	Trifluorometilo	695,14	695,2	19.131
58	Etilo	H	Metilo	Bencilo	H	Trifluorometilo	723,20	723,2	21.172
59	Etilo	H	H	4-metoxi-bencilo	H	Trifluorometilo	739,20	739,2	18.345
60	Metilo	H	Metilo	Bencilo	H	Trifluorometilo	709,22	709,2	8.966
61	Metoxi-metilo	H	Metilo	Bencilo	H	Trifluorometilo	739,20	739,2	19.677
62	Metilo	H	H	Propilo	H	H	579,10	579,2	14.388
63	Metilo	H	H	Isopropilo	H	H	579,10	579,2	14.327
64	Metilo	H	Metilo	Pirid-2-ilo	H	H	642,16	642,2	11.303
65	Metilo	H	Metilo	Pirid-3-ilo	H	H	642,16	642,2	6.322
65b	Metilo	H	Metilo	Etilo	H	Trifluorometilo	633,12	633,2	4.318
65c	Metilo	H	H	4-metil-bencilo	H	Trifluorometilo	695,19	695,2	11.147
65d	Metilo	H	H	Propilo	H	Trifluorometilo	633,12	633,2	6.923
65e	Metilo	H	Etilo	Etilo	H	Trifluorometilo	647,15	647,2	5.071
65f	Metilo	H	H	Metilo	H	Trifluorometilo	605,06	605,2	5.433



## Ejemplo 65a

*[2-(Etilamino)-2-oxo-1-feniletil]amida del ácido 3-cloro-1-metil-5-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-1H-indol-2-carboxílico*



a) Se suspendieron ácido 3-cloro-1-metil-5-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-1H-indol-2-carboxílico (3,41 g, 6,6 mmol), sal clorhidrato de N,O-dimetil-hidroxilamina (0,938 g, 9, mmol) y PyBroP (4,50 g, 9,4 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 ml) seguido de la adición de diisopropiletilamina y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante varias horas. La solución de reacción se concentró a 25 ml y después se aplicó directamente a una cromatografía en columna usando 30:70 de EtOAc/hexano dando 2,86 g de compuesto del título.

(b) *3-(Cloro-2-formil-1-metil-1H-indol-5-il)-amida del ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico*

A una solución del producto de la etapa (a) (1,56 g, 3,02 mmol) en THF (25 ml) a -78°C se le añadió DIBAL en THF (1,0 M, 12 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con NaHSO<sub>4</sub> (0,25 M, 86 ml) y EtOAc (115 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío, produciendo 30 ml en volumen. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando 1:1 de EtOAc/hexano, produciendo 0,706 g del compuesto del título.

(c) *[2-(Etilamino)-2-oxo-1-feniletil]amida del ácido 3-cloro-1-metil-5-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-1H-indol-2-carboxílico*

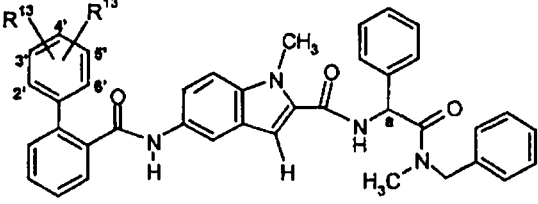
El producto de la etapa (b) (407,5 mg, 0,892 mmol), sal clorhidrato de (S)-N-etil-2-fenilglicinamida (316,3 mg, 1,47 mmol) y ácido acético (10 gotas) se suspendieron en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después se añadió NaB(OAc)<sub>3</sub>H (2,1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 5,5 horas. Después se añadieron NaHCO<sub>3</sub> (8 ml) y CHCl<sub>3</sub> (12 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (6 ml) y después se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando 30:70 de hexano:EtOAc, produciendo 441,4 mg del compuesto del título.

## Ejemplos 66-85

Usando un compuesto de fórmula B1C, se formaron enlaces amida con los grupos "A" sustituidos con bifenilo, para formar los compuestos mostrados en la Tabla 6 de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Una solución madre que contenía el compuesto B1C (20,4 mg, 0,0478 mmol), EDC (19,6 mg, 0,102 mmol) y DMAP (2,47 mg, 0,020 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,8 ml) se añadió a una vial de reacción de 1,8 ml que contenía el ácido (1,2 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción después se le añadieron 0,5 ml de N,N-dimetiletilenodiamina y la mezcla de reacción después se agitó durante 18 horas. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc. Los rendimientos estuvieron en el intervalo de aproximadamente 70% a aproximadamente 95%.

TABLA 6



Ejemplo	R <sup>13</sup>	Otro R <sup>13</sup> (si está presente)	P. Mol.
66	3'-fluoro	5'-fluoro	642.712
67	2'-fluoro	4'-fluoro	642.712
68	3'-trifluorometilo	5'-trifluorometil	742.728
69	4'-cloro	-	641.176
70	3'-metil	-	620.758
71	ácido 3'-carboxílico	-	650.741
72	3'-cloro	4'-fluoro	659.166
73	4'-metoxi	-	652.822
74	3'-amino	-	621.746
75	3'-metoxi	-	636.757
76	3'-carboximetil	-	648.768
77	3'-carbamoilmetilo	-	663.783
78	4'-etenilo	-	632.769
79	2'-metoxi	4'-metoxi	666.7841
80	4'-hidroximetilo	-	636.757
81	2'-metoxi	5'-cloro	671.202
82	4'-ciano	-	631.741
83	4-terc-butilo	-	662.839
84	3'-metoxi	4'-metoxi	666.7841
85	3'-fluoro	4'-fluoro	642.712

### Composiciones farmacéuticas

Las formas sólidas orales para los compuestos de la invención, de los que se han proporcionado anteriormente ejemplos, son preferiblemente comprimidos, polvos o gránulos que típicamente contienen sólo el agente activo o preferiblemente en combinación con adyuvantes/excipientes para mejorar las características de procesamiento del ingrediente activo.

Para los comprimidos, el agente activo típicamente constituye menos de 50% (en peso) de la formulación y preferiblemente menos de 10%, por ejemplo, 2,5% en peso. La parte predominante de la formulación comprende cargas, diluyentes, disgregantes, lubricantes y opcionalmente aromatizantes. La composición de estos excipientes es bien conocida en la técnica. De acuerdo con esta invención, las cargas/diluyentes preferidos comprenden mezclas de dos o más de los siguientes componentes: avicel, manitol, lactosa (todos los tipos), almidón y fosfato di-cálcico. Las mezclas de carga/diluyente típicamente comprenden menos de 98% de la formulación y preferiblemente menos de 95%, por ejemplo, 93,5%. Los disgregantes preferidos incluyen Ac-di-sol, Explotab™, almidón y lauril sulfato sódico (SLS) - también conocido como agente humectante. Cuando están presentes estos agentes, normalmente comprenden menos de 10% de la formulación y preferiblemente menos de 5%, por ejemplo, 3%. El lubricante preferido es estearato de magnesio. Cuando está presente este agente, normalmente comprende menos de 5% de la formulación y preferiblemente menos de 3%, por ejemplo, 1%. Cuando están presentes estos agentes, comprenden menos de 60% de la formulación, preferiblemente menos de 40%, por ejemplo 10-20%. En la Tabla 10 se muestran ejemplos más detallados de formulaciones de comprimidos para los compuestos de la invención.

Los ejemplos mostrados en la Tabla 10 pueden fabricarse por procesos convencionales para formar comprimidos, por ejemplo, por compresión directa o granulación en húmedo, en seco o en estado fundido, o por procesos de con-

# ES 2 307 799 T3

gelación en estado fundido y extrusión. Los núcleos de comprimido pueden tener una o múltiples capas y pueden recubrirse con recubrimientos apropiados conocidos en la técnica.

5

TABLA 10

*Ejemplos de formulaciones de comprimidos para compuestos de fórmula 1, 2,5% para todas las formulaciones mostradas a continuación*

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Cargas/Diluyentes	Agente Disgregante/ Humectante	Aromatizantes	Lubricante
Avicel/Manitol 1:2 (93,5%)	Ac-Di-Sol 3%	-	Estearato de Magnesio 1%
Manitol/Dcp 2:1 (93,5%)	Ac-Di-Sol 3%	-	Estearato de Magnesio 1%
Avicel/Dcp 2:1 (93,5)	Ac-Di-Sol 3%	-	Estearato de Magnesio 1%
Avicel/Lactosa Fast Flo 1:2 (93,5%)	Ac-Di-Sol 3%	-	Estearato de Magnesio 1%
Avicel/Manitol 1:2 (73,5%)	Ac-Di-Sol 3%	Levadura Brewers 20%	Estearato de Magnesio 1%
Manitol/Dcp 2:1 (73,5%)	Ac-Di-Sol 3%	Levadura Brewers 20%	Estearato de Magnesio 1%
Avicel/Manitol 1:2 (92,5%)	Ac-Di-Sol 3% + Sls 1%		Estearato de Magnesio 1%
Avicel/Manitol 1:2 (72,5%)	Ac-Di-Sol 3% + Sls 1%	Levadura Brewers 20%	Estearato de Magnesio 1%
Avicel/Manitol 1:2 (92,5%)	Explotab 4%	-	Estearato de Magnesio 1%
Avicel/Manitol 1:2 (93,5%)	Ac-Di-Sol 3%	-	Estearil Fumarato Sódico 1%
Avicel/Dcp 2:1 (62,5%)	Ac-Di-Sol 3% Sls = 1%	Extracto de Levadura 10% Levadura Brewers 20%	Estearato de Magnesio 1%

Las formas líquidas orales de los compuestos de la invención son preferiblemente soluciones, en las que el compuesto activo está totalmente disuelto. Los ejemplos de disolventes incluyen todos los disolventes conocidos farmacéuticamente adecuados para la administración oral y preferiblemente aquellos en los que los compuestos de la invención muestran buena solubilidad, es decir, polietilenglicol, polipropilenglicol, aceites comestibles y sistemas basados en glicerilo y glicérido. Los sistemas basados en glicerilo y glicérido pueden incluir preferiblemente los siguientes agentes (y análogos químicos de los mismos), por ejemplo: Captex 355 EP, Crodamol GTC/C o Labrafac CC, triacetina, Capmul CMC, Miglyoles (812, 829, 840), Labrafil M1944CS, Peceol y Maisine 35-1. La composición exacta de estos agentes y las fuentes comerciales se muestran en la Tabla 11. Estos disolventes normalmente constituyen la parte predominante de la formulación, es decir, más de 50% y preferiblemente más de 80%, por ejemplo, 95%, y más preferiblemente más de 99%. También pueden incluirse adyuvantes y aditivos con los disolventes, principalmente como agentes para enmascarar el sabor, agentes de apetibilidad y aromatizantes, antioxidantes, estabilizantes, modificadores de la textura y de la viscosidad, y solubilizantes.

TABLA 11

Marca comercial, composición química y fuente comercial para algunos sistemas basados en glicerilo y en glicérido

Marca Comercial	Composición Química	Fuente Comercial
Triacetina	Triacetato de glicerilo	Abitec
Capmul CMC	Caprilato/caprato de glicerilo	Abitec
Miglyol 812	Caprato/succinato de triglicérido	Condea
Miglyol 829	aprilato/caprato/succinato de triglicérido	Condea
Miglyol 840	dicaprilato/dicaprato de propilenglicol	Condea
Labrafil M1944CS	Oleoil macrogol-6-glicéridos	Gattefosse
Maisine 35-1	Monolinoato de glicerilo	Gattefosse
Peceol	Monooleato de glicerilo	Gattefosse
Captex 355 EP	Triglicérido de cadena media	Abitec
Crodamol GTC/C	Triglicérido de cadena media	Croda
Labrafac CC	Triglicérido de cadena media	Gattefosse

Una solución oral preferida para los compuestos activos de la invención contiene hasta 1% en peso de ingrediente activo disuelto en aceites de triglicérido de cadena media Pharm. Eur. o disolventes similares (véase la Tabla 11).

Una solución más preferida contiene el compuesto activo (*S*)-*N*-{2-[bencil(metil)amino]-2-oxo-1-feniletíl}-1-metil-5-[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-carboxamido]-1*H*-indol-2-carboxamida de la invención, véase el Ejemplo 44, a una concentración de hasta 0,6 mg por ml en un aceite de triglicérido de cadena media Pharm. Eur.

Una solución particularmente preferida contiene el compuesto activo (*S*)-*N*-{2-[bencil(metil)amino]-2-oxo-1-feniletíl}-1-metil-5-[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-carboxamido]-1*H*-indol-2-carboxamida de la invención, véase el Ejemplo 44, a una concentración de hasta 0,6 mg por ml, en Captex 355 EP, Crodamol GTC/C o Labrafac CC.

Una solución incluso más preferida contiene el compuesto activo (*S*)-*N*-{2-[bencil(metil)amino]-2-oxo-1-feniletíl}-1-metil-5-[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-carboxamido]-1*H*-indol-2-carboxamida de la invención, véase el Ejemplo 44, a una concentración de 0,5 mg por ml, en Captex 355 EP o Crodamol GTC/C.

Las soluciones preferidas anteriores pueden prepararse en un proceso que implica combinar los componentes con agitación mecánica o ultrasónica a una temperatura, de tal forma que sea ventajosa para la velocidad de disolución.

Un proceso más preferido implica la combinación de los componentes con agitación mecánica a una temperatura de hasta 70°C, seguido de filtración para asegurar la transparencia de la solución.

Un proceso particularmente preferido implica la adición del ingrediente activo (*S*)-*N*-{2-[bencil(metil)amino]-2-oxo-1-feniletíl}-1-metil-5-[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-carboxamido]-1*H*-indol-2-carboxamida de la invención, véase el Ejemplo 44, con agitación mecánica, al Captex 355 EP, Crodamol GTC/C, o Labrafac CC que se ha precalentado a una temperatura de hasta 70°C, seguido de refrigeración y filtración para asegurar la transparencia de la solución.

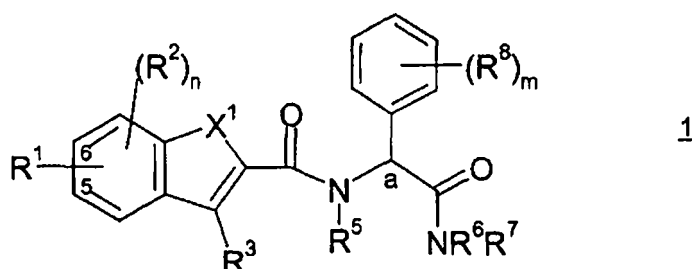
Un proceso aún más preferido implica la adición del ingrediente activo (*S*)-*N*-{2-[bencil(metil)amino]-2-oxo-1-feniletíl}-1-metil-5-[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-carboxamido]-1*H*-indol-2-carboxamida de la invención, véase el Ejemplo 44, con agitación mecánica al Captex 355 EP o Crodamol GTC/C, que se ha precalentado a una temperatura de 50°C-70°C, seguido de refrigeración y filtración para asegurar la transparencia de la solución.

La invención no se limita en alcance por las realizaciones específicas descritas que deben considerarse simples ilustraciones de aspectos individuales de la invención, estando dentro del alcance de la invención métodos y componentes funcionalmente equivalentes. De hecho, para los especialistas en la técnica serán evidentes diversas modificaciones de la invención, además de las mostradas y descritas en este documento a partir de la descripción anterior y los ejemplos siguientes. Se pretende tales modificaciones se incluyan dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Todas las referencias citadas se incorporan como referencia en su totalidad para todos los fines.

## REIVINDICACIONES

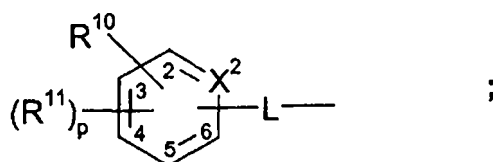
1. Un compuesto de fórmula 1



1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ está sustituido en la posición 5 ó 6 de fórmula 1 y tiene la estructura:



m es un número entero de 0 a 5;

n es un número entero de 0 a 3;

p es un número entero de 0 a 3;

L es -C(O)N(R⁹)-;

X¹ es N(R⁴), S u O;

X² es N o C(Rᶜ);

cada uno de R², R⁸, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁶ se selecciona independientemente entre halo, ciano, nitro, azido, amino, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₂-C₆), metoxi, alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), mono-, di- o tri-haloalquilo (C₂-C₆), perfluoroalquilo (C₂-C₄), trifluorometilo, trifluorometil-alquilo (C₁-C₅), mono-, di- o tri-haloalcoxi (C₂-C₆), trifluorometilalcoxi (C₁-C₅), alquiltio (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), hidroxilo, cicloalquilo (C₃-C₈)(CRᵃRᵇ)ₑ-, alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), alquil (C₁-C₆)-amino, dialquil (C₁-C₆)-amino, amino-alquilo (C₁-C₆), -(CRᵃRᵇ)ₑNRᵃR¹⁴, -C(O)NRᵃR¹⁴, -NR¹⁴C(O)R¹⁵, -NR¹⁴OR¹⁵, -CH=NOR¹⁵, -NR¹⁴C(O)OR¹⁵, -NR¹⁴S(O)ᵣR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(S)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -OC(O)R¹⁵, -SO₂NRᵃR¹⁴, -S(O)ᵣR¹⁵, o -(CRᵃRᵇ)ₑS(O)ᵣR¹⁵;

cada uno de Rᵃ y Rᵇ es independientemente H o alquilo (C₁-C₆);

Rᶜ es H o R¹¹;

cada q es independientemente un número entero de 0 a 6;

cada j es independientemente 0, 1 ó 2;

R³ es H, halo, alquilo (C₁-C₆), o mono-, di- o tri-haloalquilo (C₁-C₆);

R⁴ es H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), -C(O)R¹⁵, -C(S)R¹⁵, -(CRᵃRᵇ)ₑO(alquilo C₁-C₆), -(CRᵃRᵇ)ₑS(alquilo C₁-C₆), -(CRᵃRᵇ)ₑC(O)R¹⁵, -(CRᵃRᵇ)ₑR¹⁵, -SO₂R¹⁵ o -(CRᵃRᵇ)ₑ-fenilo, en donde el resto fenilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco R¹⁶ seleccionados independientemente;

cada r es independientemente un número entero de 2 a 5;

cada t es independientemente un número entero de 1 a 6;

R⁵, R⁶ y R⁹ es independientemente H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), -C(O)R¹⁵, -C(S)R¹⁵, -(CRᵃRᵇ)ₑO(alquilo C₁-C₆), -(CRᵃRᵇ)ₑS(alquilo C₁-C₆), -(CRᵃRᵇ)ₑC(O)R¹⁵, -(CRᵃRᵇ)ₑR¹⁵ o -SO₂R¹⁵;

o R<sup>7</sup> es fenilo, piridilo, fenil-Z<sup>1</sup>- o piridil-Z<sup>1</sup>- opcionalmente sustituidos con uno a cinco R<sup>12</sup> seleccionados independientemente;

Z<sup>1</sup> es -SO<sub>2</sub>- o -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>w</sub>;

v es independientemente un número entero de 1 a 6;

R<sup>10</sup> es fenilo, piridilo, fenil-Z<sup>2</sup>- o piridil-Z<sup>2</sup>-, en donde el resto fenilo o piridilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco R<sup>13</sup> seleccionados independientemente;

Z<sup>2</sup> es -S(O)<sub>j</sub>-, -O-, -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>w</sub>- o -(O)<sub>k</sub>(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>w</sub>(O)<sub>k</sub>(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>q</sub>-;

w es independientemente un número entero de 1 a 6;

cada k es independientemente 0 ó 1;

cada R<sup>14</sup> es independientemente H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)R<sup>15</sup>, -C(S)R<sup>15</sup>, -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>t</sub>O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>t</sub>S(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>t</sub>C(O)R<sup>15</sup>, -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>t</sub>R<sup>15</sup> o -SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>;

cada R<sup>15</sup> es independientemente H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), trifluorometilo, o trifluorometilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), en donde los restos alquilo de los grupos R<sup>15</sup> anteriores están opcional e independientemente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, hidroxilo, halo, ciano, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi;

y en donde cualquiera de los restos “alquilo”, “alquenilo” o “alquinilo” anteriores comprende un grupo CH<sub>3</sub> (metilo), CH<sub>2</sub> (metileno) o CH (metino) que no esté sustituido con halógeno, SO o SO<sub>2</sub>, o unido a un átomo de N, O o S, llevando opcionalmente dicho grupo metilo, metileno o metino un sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por halo, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup> y -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que L está unido a la posición 2 de R<sup>1</sup> y a la posición 5 de la fórmula 1, en el que X es C(R<sup>c</sup>) y m es 0, n es 0, y p es 0 ó 1.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R<sup>10</sup> es fenilo unido a la posición 3 de R<sup>1</sup>, en el que el resto fenilo de R<sup>10</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cinco R<sup>13</sup> seleccionados independientemente.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R<sup>7</sup> es fenil-Z<sup>1</sup>, en el que el resto fenilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco R<sup>12</sup> seleccionados independientemente, siendo Z<sup>1</sup> -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>v</sub>-.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que cada uno de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>9</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>t</sub>O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>t</sub>R<sup>15</sup>;

en el que cada R<sup>12</sup> se selecciona independientemente entre halo, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), metoxi, alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), mono-, di- o tri-haloalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, trifluorometil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), mono-, di- o tri-haloalcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) e hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y

en el que cada R<sup>13</sup> se selecciona independientemente entre halo, hidroxilo, amino, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), metoxi, alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), mono-, di- o tri-haloalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, trifluorometilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), mono-, di- o tri-haloalcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometil-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)OR<sup>15</sup> y -NR<sup>14</sup>C(O)R<sup>15</sup>; en el que R<sup>14</sup> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y en el que R<sup>15</sup> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R<sup>10</sup> es fenilo unido a la posición 3 de R<sup>1</sup>, en donde el resto fenilo de R<sup>10</sup> está opcionalmente sustituido con un R<sup>13</sup>.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que Z<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>- y en el que R<sup>4</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>t</sub>O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que el carbono denominado “a” en la fórmula 1 está en la configuración “(S)”; en el que R<sup>3</sup> es H, halo o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y en el que R<sup>6</sup> es metilo.

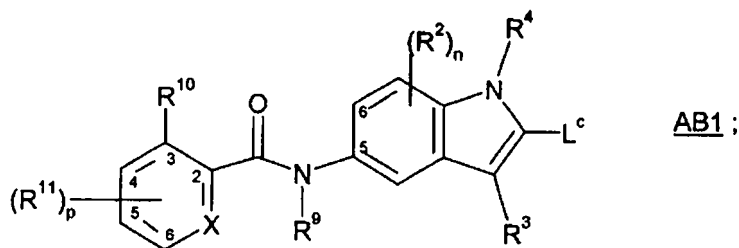
9. El compuesto de la reivindicación 8 que es (S)-N-{2-[bencil(metil)amino]-2-oxo-1-feniletíl}-1-metil-5-[4’-(trifluorometil)[1,1’-bifenil]-2-carboxamido]-1H-indol-2-carboxamida.

10. El compuesto de la reivindicación 1 que es éster isopropílico del ácido 4-({metil-[(1-metil-5-[4’-trifluorometil-bifenil-2-carbonil]-amino)-1H-indol-2-carbonil]-amino)-fenil-acetil]-amino)-metil)-benzoico.

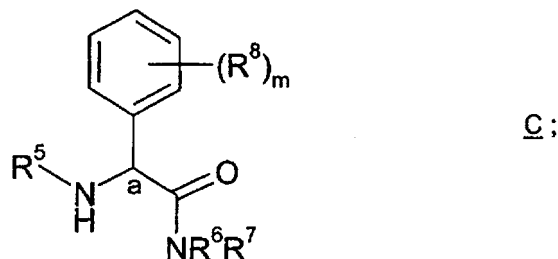
11. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o un estereoisómero, sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

12. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad en un animal.

13. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula 1, que comprende formar un enlace amida entre un compuesto de fórmula AB1:



y un compuesto de fórmula C:



en la que

m es un número entero de 0 a 5; n es un número entero de 0 a 3; y p es un número entero de 0 a 3;

el átomo de nitrógeno del grupo amido de -C(O)N(R<sup>9</sup>)- anterior se une a la posición 5 ó 6 del indol;

X es N o C(R<sup>c</sup>), en donde R<sup>c</sup> es H o R<sup>11</sup>;

cada uno de R<sup>2</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>16</sup> se selecciona independientemente entre halo, ciano, nitro, azido, amino, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), metoxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), mono-, di- o tri-haloalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), perfluoroalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, trifluorometil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), mono-, di- o tri-haloalcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>q</sub>-, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino-, dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino, amino-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>14</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>14</sup>, -NR<sup>14</sup>C(O)R<sup>15</sup>, -NR<sup>14</sup>OR<sup>15</sup>, -CH=NOR<sup>15</sup>, -NR<sup>14</sup>C(O)OR<sup>15</sup>, -NR<sup>14</sup>S(O)<sub>j</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -C(S)R<sup>15</sup>, -C(O)OR<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>14</sup>, -S(O)<sub>j</sub>R<sup>15</sup>, o -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>q</sub>S(O)<sub>j</sub>R<sup>15</sup>;

cada uno de R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> es independientemente H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

cada q es independientemente un número entero de 0 a 6; cada j es independientemente 0, 1 ó 2;

R<sup>3</sup> es H, halo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o mono-, di- o tri-halo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>4</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)R<sup>15</sup>, -C(S)R<sup>15</sup>, -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>i</sub>O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>i</sub>S(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>r</sub>C(O)R<sup>15</sup>, -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>r</sub>R<sup>15</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup> o -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>q</sub>-fenilo, en donde el resto fenilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco R<sup>16</sup> seleccionados independientemente;

cada r es independientemente un número entero de 2 a 5; cada t es independientemente un número entero de 1 a 6;

cada uno de R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>9</sup> es independientemente H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)R<sup>15</sup>, -C(S)R<sup>15</sup>, -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>i</sub>O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>i</sub>S(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>r</sub>C(O)R<sup>15</sup>, -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>r</sub>R<sup>15</sup> o -SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>;

R<sup>7</sup> es fenilo, piridilo, fenil-Z<sup>1</sup>- o piridil-Z<sup>1</sup>-, en donde los restos fenilo o piridilo están opcionalmente sustituidos con uno a cinco R<sup>12</sup> seleccionados independientemente;



$Z^1$  es  $-\text{SO}_2-$  o  $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_v-$ ;

$v$  es independientemente un número entero de 1 a 6;

- 5  $\text{R}^{10}$  es fenilo, piridilo, fenil- $Z^2$ - o piridil- $Z^2$ -, en donde los restos fenilo o piridilo están opcionalmente sustituidos con uno a cinco  $\text{R}^{13}$  seleccionados independientemente;

$Z^2$  es  $-\text{S}(\text{O})_j-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_w-$  o  $-(\text{O})_k(\text{CR}^a\text{R}^b)_w(\text{O})_k(\text{CR}^a\text{R}^b)_q-$ ;

- 10  $w$  es independientemente un número entero de 1 a 6;

cada  $k$  es independientemente 0 ó 1;

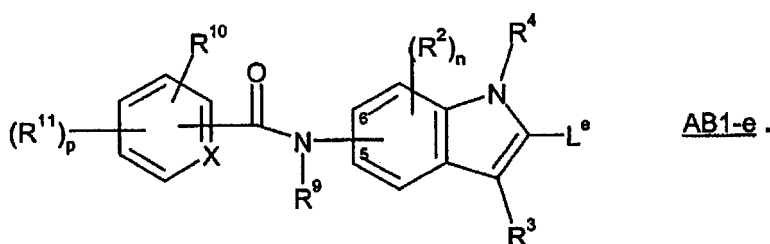
- 15 cada  $\text{R}^{14}$  es independientemente H, alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ), cicloalquilo ( $\text{C}_3-\text{C}_8$ ),  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{15}$ ,  $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_t\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_6)$ ,  $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_t\text{S}(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_6)$ ,  $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_t\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ ,  $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_t\text{R}^{15}$  o  $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ ;

- 20 cada  $\text{R}^{15}$  es independientemente H, alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ), cicloalquilo ( $\text{C}_3-\text{C}_8$ ), trifluorometilo, o trifluorometil-alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_5$ ), en donde los restos alquilo de los grupos  $\text{R}^{15}$  anteriores están independiente y opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , alcoxi  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , amino, hidroxilo, halo, ciano, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi;

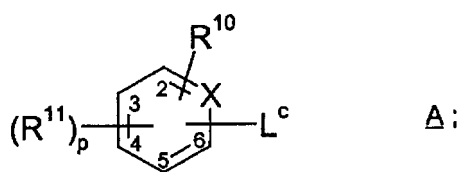
- 25 y en donde cualquiera de los restos "alquilo", "alquenilo" o "alquinilo" anteriores comprende un grupo  $\text{CH}_3$  (metilo),  $\text{CH}_2$  (metileno) o  $\text{CH}$  (metino) que no está sustituido con halógeno, SO o  $\text{SO}_2$ , o unido a un átomo de N, O o S, llevando opcionalmente dicho grupo metilo, metileno o metino un sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por halo,  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{SR}^a$  y  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ;

y  $\text{L}^c$  se selecciona entre (i) un ácido carboxílico o sal del mismo, (ii) una forma activada del ácido carboxílico o (iii) un aldehído.

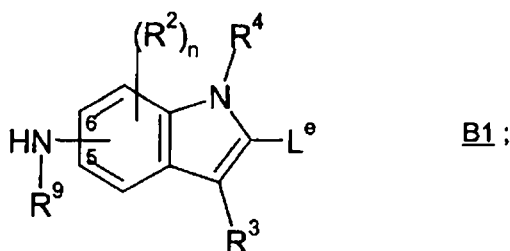
- 30 14. El proceso de la reivindicación 13, en el que el grupo  $\text{L}^c$  de la fórmula AB1 se prepara por hidrólisis de un compuesto de fórmula AB1-e:



en el que el compuesto de fórmula AB1-e se prepara por un proceso que comprende formar un enlace amida entre un compuesto de fórmula A:



y un compuesto de fórmula B1:



65 en la que  $\text{L}^c$  es un ácido carboxílico y  $\text{L}^e$  es un alquil ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ) éster de ácido carboxílico.

FIG.1

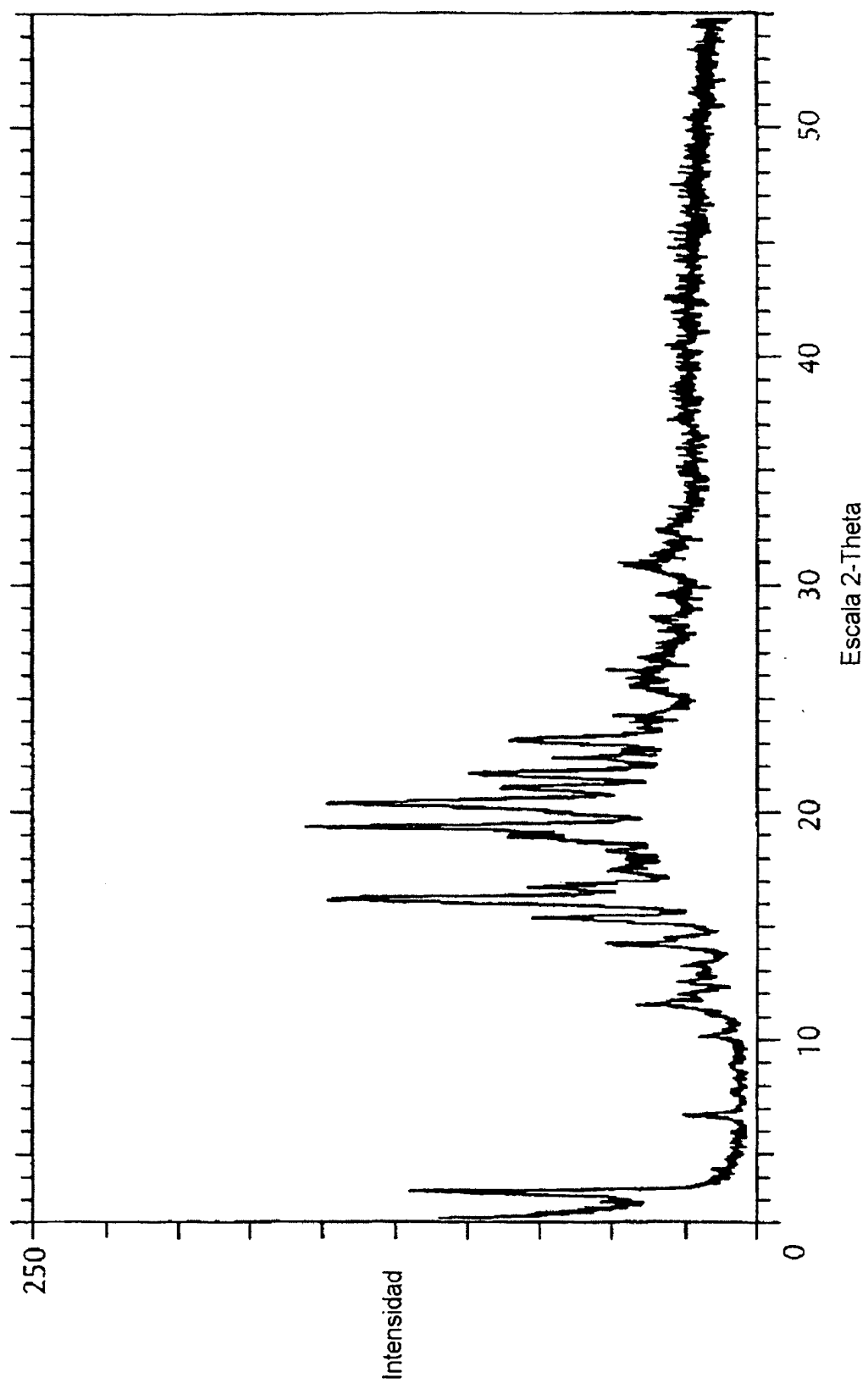


FIG. 2

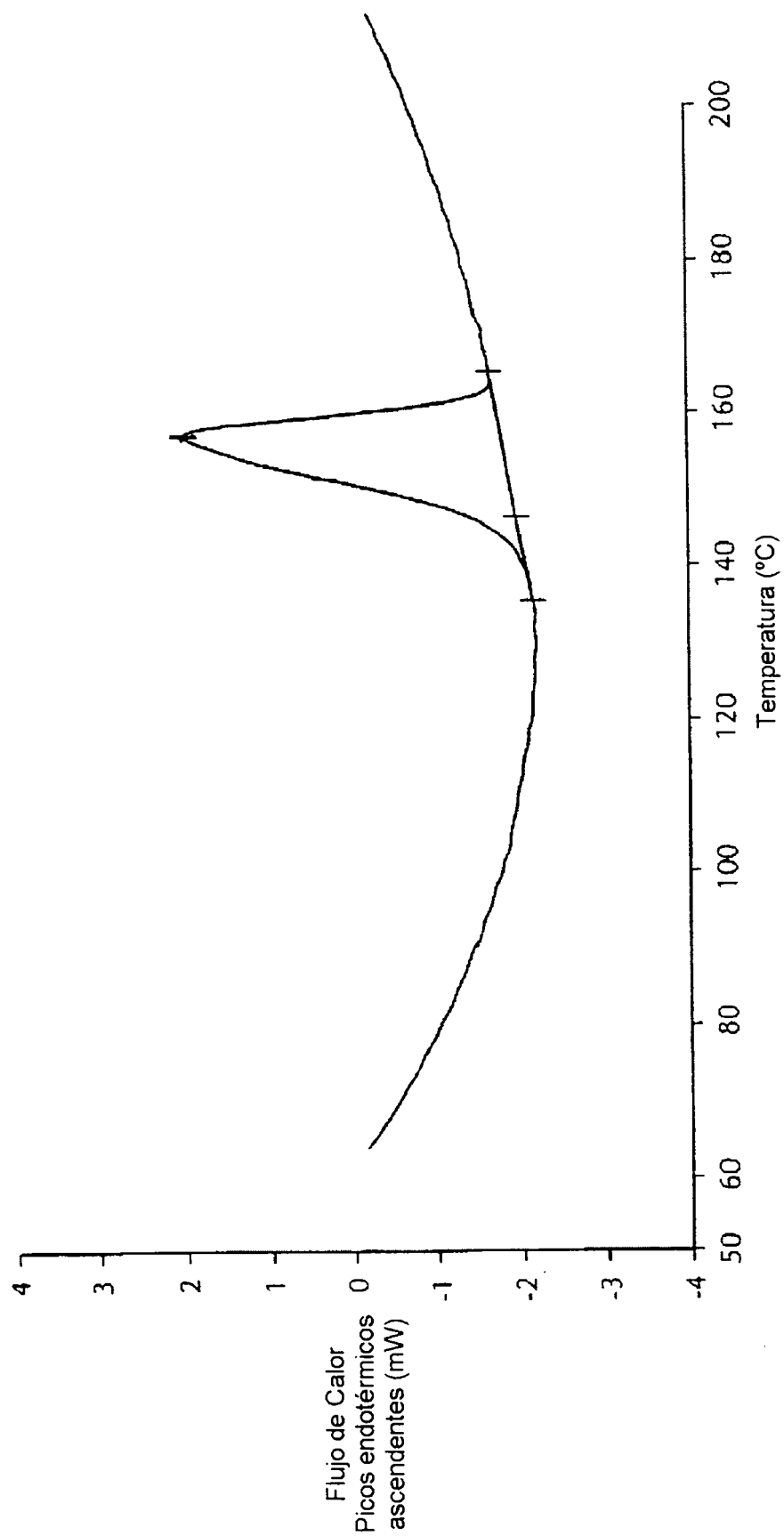
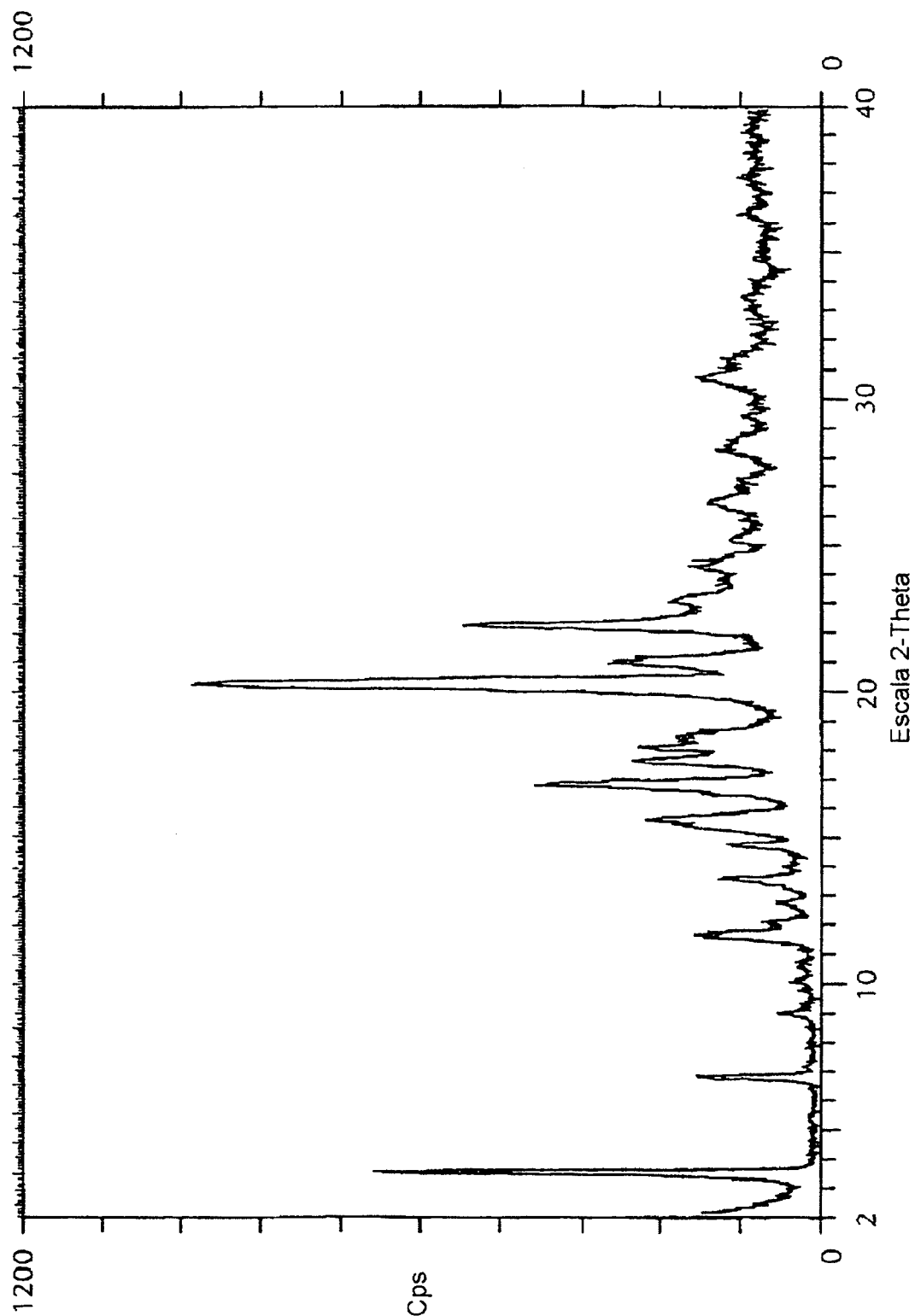


FIG. 3



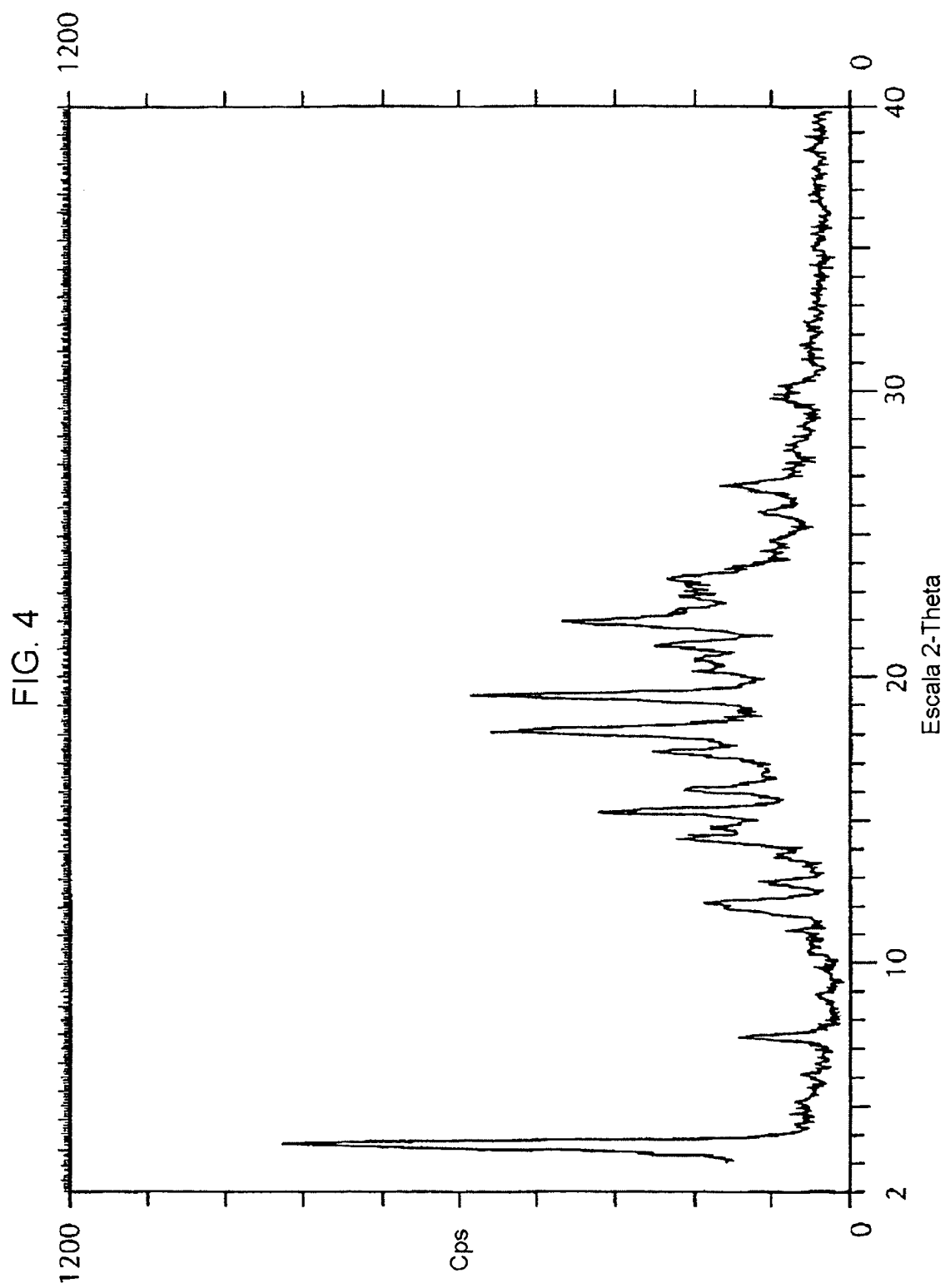


FIG. 5

