

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

03-27152

21 EXPEDIENTE N°

54 TÍTULO "POLIARILCARBOXAMIDAS ÚTILES COMO AGENTES REDUCTORES DE LÍPIDOS"

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 211/34 , A61K31/495

71 SOLICITANTE JANSSEN PHARMACEUTICA N V.

DOMICILIO BEERSE, BELGICA

74 REPRESENTANTE LEGAL JOSE ANTONIO LLOREDA

T P 10 784
Código 231

22 BOGOTÁ, D C

- 1 ARR 2003 -

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **JANSSEN PHARMACEUTICA**
N.V.

Dirección: **Turnhoutseweg 30, B-2340**
Beerse, Bélgica

Nacionalidad o Domicilio: **Beerse, Bélgica**

Lugar de Constitución: **Bélgica**

Teléfono: **3264270** Fax: **6069701**

E-mail: **jllcco@lloredacamacho.com**

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **JOSE ANTONIO LLOREDA**

Dirección: **Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.**

Teléfono: **3264270** Fax: **6069701**

E-mail: **jllcco@lloredacamacho.com**

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número **17.159.681**

TP 10.784

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: **MEERPOEL, Lieven; ROEVENS, Peter, Walter, Maria; BACKX, Leo,**
Jacobus, Jozef; VAN DER VEKEN, Louis, Jozef, Elisabeth; VIELLEVOYE,
Marcel.

Dirección: **Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse.**

Nacionalidad o Domicilio: **Bélgica.**

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP01/09926**

Fecha: **Agosto 27, 2001**

Publicación Internacional No. **WO 02/20501 A3**

Fecha: **Marzo 14, 2002**

⑥

Título (54) **"POLIARILCARBOXAMIDAS ÚTILES COMO AGENTES REDUCTORES DE**
LÍPIDOS"

⑦

Clasificación Internacional (51) **C07D 211/34**

A61K31/495

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒

NO ☐

EP

04-09-00

00203067.4

⑨

Comprobante de Pago No. **02-86,482 y 03-15,523** Fecha: **Diciembre 24, 2002 y Marzo 4, 2003**

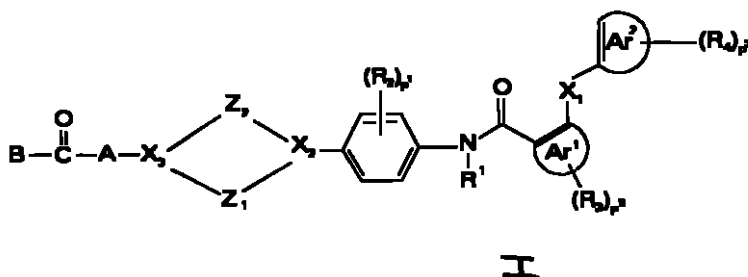
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal. Protocolizado bajo el número 18.901.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional, Publicación con su traducción y Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional y Anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JOSE ANTONIO LOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.881 PB: 10.784



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 83827152 00000000

Folios: 144

NIT : 800176089-2

Fecha (ACD): 2003-04-01 16:26:13

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAL

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 86,482
FECHA : DICIEMBRE 24 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	No. PASO	FECHA PASO	Vr. PASO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3139931	24/12/2002	149,623,700.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
	TOTAL :	\$ 378,000.00

SON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicacion : B3027152 00000000 Folios: 104
 Fecha (UTC): 2003-04-01 16:26:13
 Tracite : 011 PCI-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
 NIT : 800176089-2 Dependencia: 2620 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 03 - 15,523
 FECHA : MARZO 4 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	8284110	04/03/2003	345,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	22,000.00
	TOTAL :	\$ 22,000.00

SON: VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

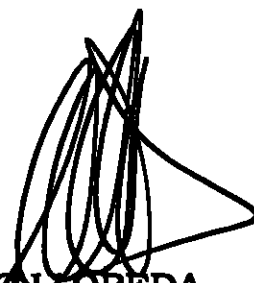
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
 COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
 SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

Carrera 13 No 7-01 Esos 5, 7 y 10
 Correo Electrónico: info@sic.gov.co
 Correo Fijo: 382 0840
 Fax 350 5220
 E-mail: info@sic.gov.co
 www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **JOSE ANTONIO LLOREDA y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 18.901. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Bogotá, Colombia

Expediente No		No de unidades	No de Folia
Item			
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA <i>X</i>	<i>1</i>	<i>11</i>
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

contiene Arte final

70105 677817
Extract Pub
Target Ten
Target Area
Pur 10

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 01/09926

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D211/34 C07D295/14 C07D213/40 A61K31/495 A61P3/06

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 00 32582 A (DAUGAN ALAIN CLAUDE MARIE ;GLAXO GROUP LTD (GB)) Junio 8, 2000 (2000-06-08) intermediarios página 23, línea 4 -página 26, línea 30 reivindicaciones 1,24-26	1-18
A	WO 96 40640 A (QUALLICH GEORGE J; DORFF PETER H (US); CHANG GEORGE (US); PFIZER ()) Diciembre 19, 1996 (1996-12-19) citado en la solicitud resumen ejemplo 163	1,14-16, 18

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

22 de Febrero de 2002

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

06/03/2002

Nombre y dirección de correo de ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Diederer, J

Forma PCT ISA 210 (segunda hoja) (Julio 1992)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 01/09926

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 98 27979 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) Julio 2, 1998 (1998-07-02) citado en la solicitud resumen ejemplos 11-74 _____	1, 14-16, 18
A	US 5 760 246 A (TINO JOSEPH A Y COL) Junio 2, 1998 (1998-06-02) citado en la solicitud resumen ejemplo 429 _____	1, 14-16, 18

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL Informe sobre miembros de familia de patentes						Solicitud Internacional No. PCT/EP 01/09926	
Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO	0032582	A	08-06-2000	AU	1656600	A	19-06-2000
				BR	9915895	A	21-08-2001
				CN	1334808	T	06-02-2002
				CZ	20011973	A3	12-09-2001
				WO	0032582	A1	08-06-2000
				EP	1135378	A1	26-09-2001
				NO	20012688	A	31-05-2001
WO	9640640	A	19-12-1996	CA	2223574	A1	19-12-1996
				HU	9601566	A2	29-09-1997
				WO	9640640	A1	19-12-1996
				AU	3585399	A	16-09-1999
				AU	703493	B2	25-03-1999
				AU	5478496	A	19-12-1996
				BG	62442	B1	30-11-1999
				BG	100637	A	31-03-1997
				BR	9602628	A	08-09-1998
				CN	1141918	A, B	05-02-1997
				CZ	9601644	A3	15-01-1997
				EP	0832069	A1	01-04-1998
				FI	974440	A	27-01-1998
				HR	960270	A1	31-12-1997
				KR	225713	B1	15-10-1999
				LV	11615	A	20-12-1996
				LV	11615	B	20-04-1997
				NO	962385	A	09-12-1996
				NZ	286733	A	26-02-1998
				PL	314636	A1	09-12-1996
				RO	116897	B1	30-07-2001
				RU	2141478	C1	20-11-1999
				SG	44952	A1	19-12-1997
				SI	9600183	A	30-04-1997
				SK	72696	A3	05-11-1997
				TR	961058	A2	21-12-1996
				US	5919795	A	06-07-1999
WO	9827979	A	02-07-1998	AU	5513298	A	17-07-1998
				WO	9827979	A1	02-07-1998
				US	6281228	B1	28-08-2001
				US	5965577	A	12-10-1999
US	5760246	A	02-06-1998	NINGUNA			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 01/09926

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D211/34 C07D295/14 C07D213/40 A61K31/495 A61P3/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 32582 A (DAUGAN ALAIN CLAUDE MARIE ;GLAXO GROUP LTD (GB)) 8 June 2000 (2000-06-08) intermediates page 23, line 4 -page 26, line 30 claims 1,24-26	1-18
A	WO 96 40640 A (QUALLICH GEORGE J ;DORFF PETER H (US); CHANG GEORGE (US); PFIZER () 19 December 1996 (1996-12-19) cited in the application abstract example 163	1,14-16, 18
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 February 2002

Date of mailing of the international search report

06/03/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5018 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Diederer, J

124
10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No
PCT/EP 01/09926

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 27979 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 2 July 1998 (1998-07-02) cited in the application abstract examples 11-74	1,14-16, 18
A	US 5 760 246 A (TINO JOSEPH A ET AL) 2 June 1998 (1998-06-02) cited in the application abstract example 429	1,14-16, 18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/09926

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0032582	A	08-06-2000	AU 1656600 A BR 9915895 A CN 1334808 T CZ 20011973 A3 WO 0032582 A1 EP 1135378 A1 NO 20012688 A	19-06-2000 21-08-2001 06-02-2002 12-09-2001 08-06-2000 26-09-2001 31-05-2001
WO 9640640	A	19-12-1996	CA 2223574 A1 HU 9601566 A2 WO 9640640 A1 AU 3585399 A AU 703493 B2 AU 5478496 A BG 62442 B1 BG 100637 A BR 9602628 A CN 1141918 A ,B CZ 9601644 A3 EP 0832069 A1 FI 974440 A HR 960270 A1 KR 225713 B1 LV 11615 A LV 11615 B NO 962385 A NZ 286733 A PL 314636 A1 RO 116897 B1 RU 2141478 C1 SG 44952 A1 SI 9600183 A SK 72696 A3 TR 961058 A2 US 5919795 A	19-12-1996 29-09-1997 19-12-1996 16-09-1999 25-03-1999 19-12-1996 30-11-1999 31-03-1997 08-09-1998 05-02-1997 15-01-1997 01-04-1998 27-01-1998 31-12-1997 15-10-1999 20-12-1996 20-04-1997 09-12-1996 26-02-1998 09-12-1996 30-07-2001 20-11-1999 19-12-1997 30-04-1997 05-11-1997 21-12-1996 06-07-1999
WO 9827979	A	02-07-1998	AU 5513298 A WO 9827979 A1 US 6281228 B1 US 5965577 A	17-07-1998 02-07-1998 28-08-2001 12-10-1999
US 5760246	A	02-06-1998	NONE	

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Marzo 14 de 2002 (14.03.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 02/20501 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes: C07D 211/34, 295/14, 213/40, A61K 31/495, A61P 3/06

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP01/09926

(22) Fecha de Registro Internacional: Agosto 27 de 2001
(27.08.2001)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

00203067.4 Septiembre 4 de 2000 (04.09.2000) EP

(71) Solicitante: (Para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE]; Patent Department, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventores: e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): MEERPOEL, Lieve [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). ROEVENS, Peter, Walter, Maria [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). BACKX, Leo, Jacobus, Jozef Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). VAN DER VEKEN, Louis, Jozef, Elisabeth [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). VIELLEVOYE, Marcel [NL/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(74) Agentes: VERBERCKMOES, Filip; Patent Department, Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,

MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones según la Regla 4.17:

- en cuanto a la facultad del solicitante para aplicar y obtener una patente (Regla 4.17 (i)) para los siguientes estados AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, OD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- como el derecho del solicitante a reivindicar la prioridad de la solicitud anterior (Regla 4.17 (iii)) para todas las designaciones
- de la calidad de inventor (Regla 4.17 (iv)) para Estados Unidos de América solamente

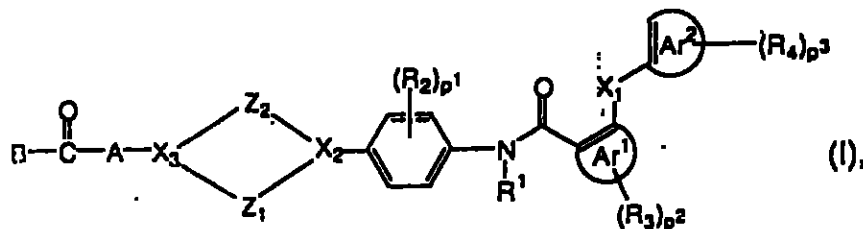
Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional:
Junio 27 de 2002

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Gulas sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "POLIARILCARBOXAMIDAS ÚTILES COMO AGENTES REDUCTORES DE LÍPIDOS"



(57) Resumen: Compuestos de poliarilcarboxamida de fórmula (I) son útiles como agentes reductores de lípidos.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 March 2002 (14.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/20501 A3

(51) International Patent Classification: C07D 211/34,
295/14, 213/40, A61K 31/495, A61P 3/06

(21) International Application Number: PCT/EP01/09926

(22) International Filing Date: 27 August 2001 (27.08.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 00203067.4 4 September 2000 (04.09.2000) EP

(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE]; Patent
Department, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): MEERPOEL,
Lieven [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turn-
houtseweg 30, B-2340 Beerse (BE). ROEVENS, Peter,
Walter, Maria [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V.,
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). BACKX, Leo,
Jacobus, Jozef [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V.,
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). VAN DER
VEKEN, Louis, Jozef, Elisabeth [BE/BE]; Janssen
Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse
(BE). VIELLEVOYE, Marcel [NL/BE]; Janssen Phar-
maceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(74) Agent: VERBERCKMOES, Filip; Patent Department,
Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340
Beerse (BE).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,

LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE,
SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU,
ZA, ZW; ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,
SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ,
MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE,
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations
of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

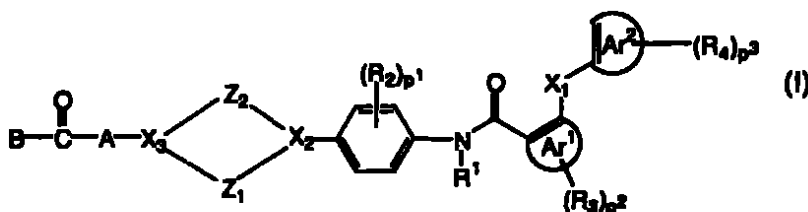
Published:

— with international search report

(80) Date of publication of the international search report:
27 June 2002

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: POLYARYLCARBOXAMIDES USEFUL AS LIPID LOWERING AGENTS

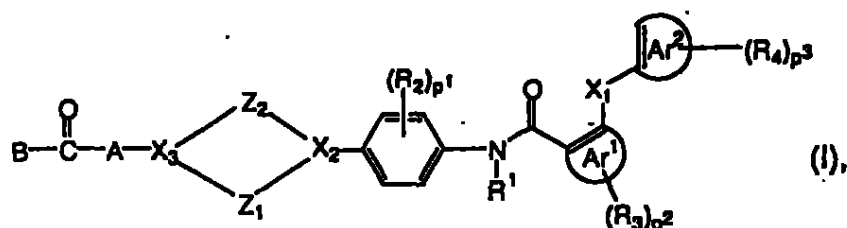


(57) Abstract: Polyarylcaboxamide compounds of formula (I) are useful as lipid lowering agents.

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
PRESENTADO ORIGINALMENTE EN FASE
INTERNACIONAL**

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma cómo la misma ha de ser llevada a la práctica se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Los compuestos de poliarilcarboxamida de fórmula (I)

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

- Z_1 se selecciona entre $(CH_2)_n$ en donde n es 1 a 3, CH_2CH_2O y OCH_2CH_2 ;

- Z_2 es $(CH_2)_m$ en donde m es 1 ó 2;

- X_1 representa O, CH_2 , CO, NH, CH_2O , OCH_2 , CH_2S , SCH_2 o un enlace directo;

- X_2 y X_3 son individualmente independientemente seleccionados entre CH, N y un átomo de carbono sp^2 ;

- R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

- Ar^1 es un anillo aromático seleccionado entre fenilo, naftalenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, furanilo y tienilo, optativamente sustituido con uno o dos sustituyentes R_3 ;

- Ar^2 es un anillo aromático seleccionado entre fenilo, naftalenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, furanilo y tienilo, optativamente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R_4 ;

- cada R_2 y R_3 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} , halo, trifluorometilo;
- cada R_4 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} , halo, hidroxilo, mercapto, ciano, nitro, alquiltio C_{1-4} o polihaloalquilo C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} y di(alquil C_{1-4})amino;
- p^1 y p^2 son cada uno 0 a 2;
- p^3 es 0 a 3;
- X_1 y R_4 tomados conjuntamente con los anillos aromáticos Ar^1 y Ar^2 a los cuales están unidos pueden formar un grupo fluoren-1-ilo o un grupo fluoren-4-ilo;
- A representa un alcanodiilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre arilo, heteroarilo y cicloalquilo C_{3-10} ; o cuando X_3 es CH, A también puede representar un átomo de nitrógeno sustituido con hidrógeno, alquilo C_{1-10} , arilo, heteroarilo, aril-alquilo C_{1-10} , heteroarilalquilo C_{1-10} o cicloalquilo C_{3-10} ;
- B representa hidrógeno; alquilo C_{1-10} ; arilo o heteroarilo cada uno optativamente sustituido con un grupo seleccionado entre halo, ciano, nitro, alquiloxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-10} , di(alquil C_{1-10})amino, acilo C_{1-10} , alquiltio C_{1-10} , alcóxicarbonilo C_{1-10} , alquilaminocarbonilo C_{1-10} y di(alquil C_{1-10})aminocarbonilo; arilalquilo C_{1-10} ; heteroarilalquilo C_{1-10} ; cicloalquilo C_{3-10} ; polihaloalquilo C_{1-6} ; alqueno C_{3-6} ; alquino C_{3-6} ; NR_6R_7 ; o OR_6 ;
- R_6 y R_7 cada uno representa independientemente hidrógeno; alquilo C_{1-10} , arilo o heteroarilo cada uno optativamente sustituido con un grupo seleccionado entre halo, ciano, alquiloxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-10} , di(alquil C_{1-10})amino, acilo C_{1-10} , alquiltio C_{1-10} , alquilaminocarbonilo C_{1-10} y di(alquil C_{1-10})aminocarbonilo; arilalquilo C_{1-10} ; heteroarilalquilo C_{1-10} ; cicloalquilo C_{3-10} ; policicloalquilo C_{7-10} , polihaloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{3-6} , alquino C_{3-6} , benzo-cicloalquilo- C_{5-8} fusionado, y en donde R_6 y R_7 tomados conjuntamente con el

átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un radical heterocídico saturado C_{4-8} ;

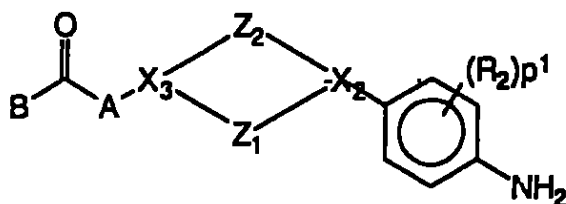
- R_6 representa alquilo C_{1-10} , arilo o heteroarilo cada uno optativamente sustituido con un grupo seleccionado entre halo, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-10} , di(alquil C_{1-10})amino, acilo C_{1-10} , alquiltio C_{1-10} , alquilaminocarbonilo C_{1-10} y di(alquil C_{1-10})aminocarbonilo; arilalquilo C_{1-10} ; heteroarilalquilo C_{1-10} ; cicloalquilo C_{3-10} ; policicloalquilo C_{7-10} ; polihaloalquilo C_{1-8} ; alquenilo C_{3-8} , alquinilo C_{3-8} o benzo-cicloalquilo- C_{5-8} fusionado.

2. Los compuestos de poliarilcarboxamida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Z_1 , Z_2 , X_2 y X_3 tomados juntos forman un heterociclo de seis miembros.

3. Los compuestos de poliarilcarboxamida de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde Z_1 , Z_2 , X_2 y X_3 tomados juntos forman un grupo piperidina o piperazina y X_1 es un enlace directo.

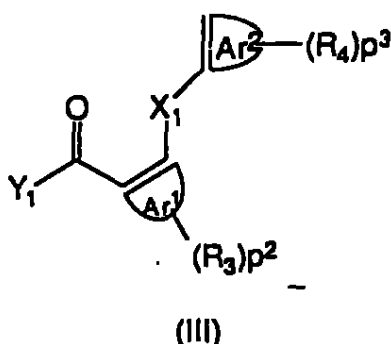
4. Los compuestos de poliarilcarboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R_2 y R_3 son cada uno hidrógeno y R_4 es hidrógeno, trifluorometilo, cloro o ter-butilo.

5. Un proceso para preparar un compuesto de poliarilcarboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde una fenilenamina intermediaria que tiene la fórmula (II)



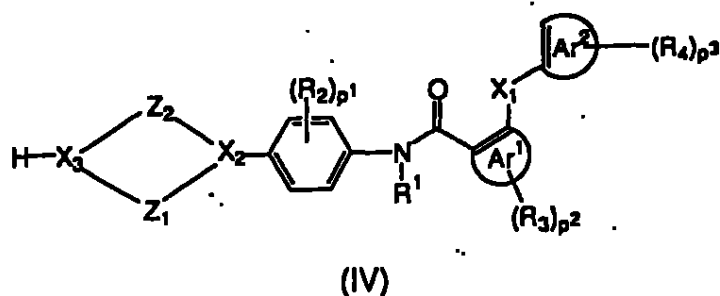
(II)

en la cual Z_1 , Z_2 , X_2 , X_3 , p^1 , R_1 , R_2 , A y B son como se definieron en la fórmula (I), se hace reaccionar con un ácido poliarilcarboxílico o haluro que tiene la fórmula (III),

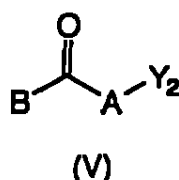


en la cual X_1 , Ar^1 , Ar^2 , p^2 , p^3 , R_3 y R_4 son como se definieron en la fórmula (I) e Y_1 se selecciona entre hidroxilo y halo, en por lo menos un solvente inerte a la reacción y optativamente en presencia de una base adecuada, comprendiendo dicho proceso adicionalmente en forma optativa convertir un compuesto de fórmula (I) en su sal de adición, y/o preparar sus formas estereoquímicamente isoméricas.

6. Un proceso para preparar un compuesto de poliarilcarboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde X_3 es nitrógeno, en donde un intermediario que tiene la fórmula (IV)

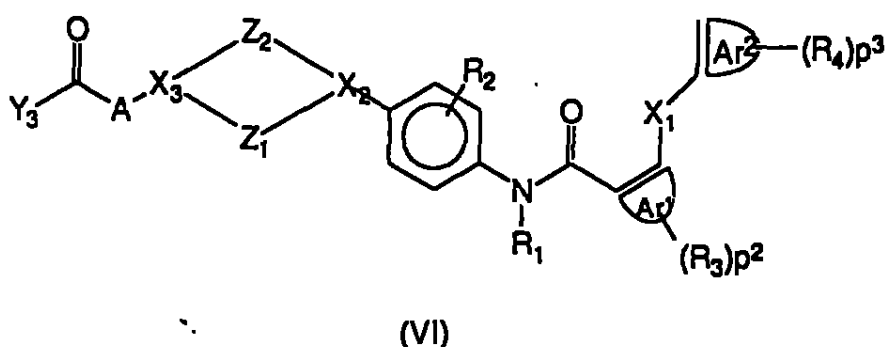


en la cual Z_1 , Z_2 , X_1 , X_2 , p^1 , p^2 , p^3 , Ar^1 , Ar^2 , R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se definieron en la fórmula (I) y X_3 es nitrógeno, se hace reaccionar con un reactivo que tiene la fórmula (V)



en donde A y B son como se definieron en la fórmula (I) e Y_2 se selecciona entre halo, tosiloxi, mesiloxi, naftilsulfoniloxi o $-A-Y_2$ es R'_5COR_5 , en donde R_5 y R'_5 son tales que el radical R'_5CHR_5 es abarcado por la definición de A en la fórmula (I), en por lo menos un solvente inerte a la reacción y optativamente en presencia de por lo menos un activador de la sustitución nucleófila adecuado y/o una base adecuada, comprendiendo dicho proceso además optativamente convertir un compuesto de fórmula (I) en su sal de adición, y/o preparar las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos.

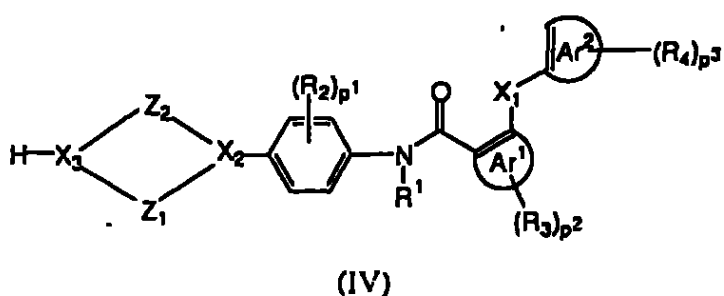
7. Un proceso para preparar un compuesto de poliarilcarboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde un intermediario que tiene la fórmula



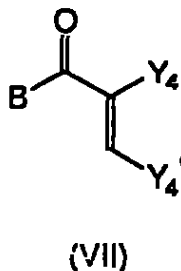
en la cual Z_1 , Z_2 , X_1 , X_2 , X_3 , p^1 , p^2 , p^3 , Ar^1 , Ar^2 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y A son como se definieron en la fórmula (I) e Y_3 se selecciona entre halo e hidroxilo, se

hace reaccionar con un reactivo de la fórmula BH , en donde B es NR_6R_7 u OR_8 y R_6 , R_7 y R_8 son como se definieron en la fórmula (I), en por lo menos un solvente inerte a la reacción y optativamente en presencia de por lo menos un reactivo de acoplamiento adecuado y/o una base adecuada, comprendiendo dicho proceso además optativamente convertir un compuesto de fórmula (I) en su sal de adición, y/o preparar sus formas estereoquímicamente isoméricas.

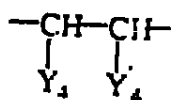
8. Un proceso para preparar un compuesto de poliarilcarboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde X_3 es nitrógeno y en donde A es un grupo adecuado para una reacción de adición Michael, en donde un intermediario que tiene la fórmula



en la cual Z_1 , Z_2 , X_1 , X_2 , Ar^1 , Ar^2 , R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se definieron en la fórmula (I) y X_3 es nitrógeno, se hace reaccionar con un reactivo de la fórmula (VII)

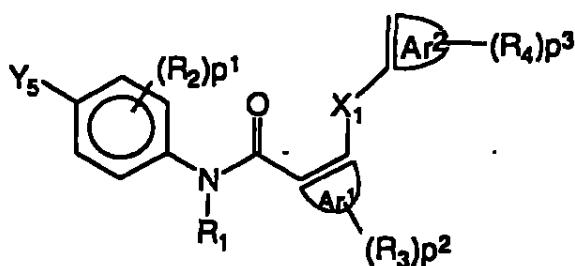


en la cual B es como se definió en la fórmula (I), e Y_4 e Y_4' son tales que el radical



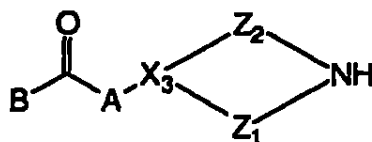
es abarcado por la definición de A en la fórmula (I), en por lo menos un solvente inerte a la reacción, comprendiendo dicho proceso además optativamente convertir un compuesto de fórmula (I) en su sal de adición, y/o preparando sus formas estereoquímicamente isoméricas.

9. Un proceso para preparar un compuesto de poliarilcarboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde un intermediario que tiene la fórmula (VIII)



(VIII)

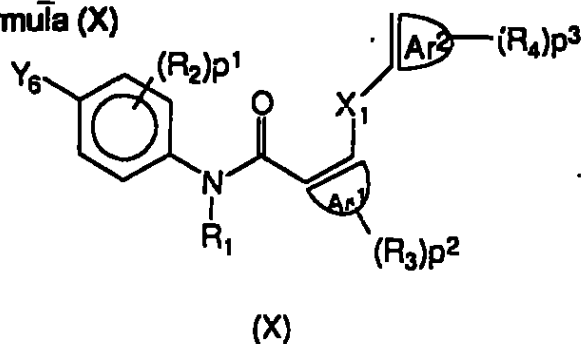
en la cual X_1 , p^1 , p^2 , p^3 , Ar^1 , Ar^2 , R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se definieron en la fórmula (I) e Y_5 se selecciona entre halo, $B(OH)_2$, alquilboronatos y sus análogos cíclicos, se hace reaccionar con un reactivo que tiene la fórmula (IX)



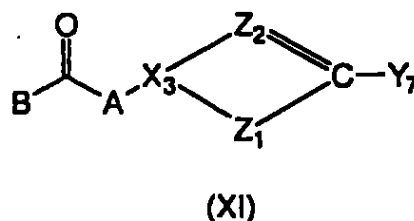
(IX)

en la cual Z_1 , Z_2 , X_3 , A y B son como se definieron en la fórmula (I), en por lo menos un solvente inerte a la reacción y optativamente en presencia de por lo menos un reactivo de acoplamiento de metales de transición y/o por lo menos un ligando adecuado, comprendiendo dicho proceso además optativamente convertir un compuesto de fórmula (I) en su sal de adición, y/o preparando sus formas estereoquímicamente isoméricas.

10. Un proceso para preparar un compuesto de poliarilcarboxamida d acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde un intermediario que tiene la fórmula (X)



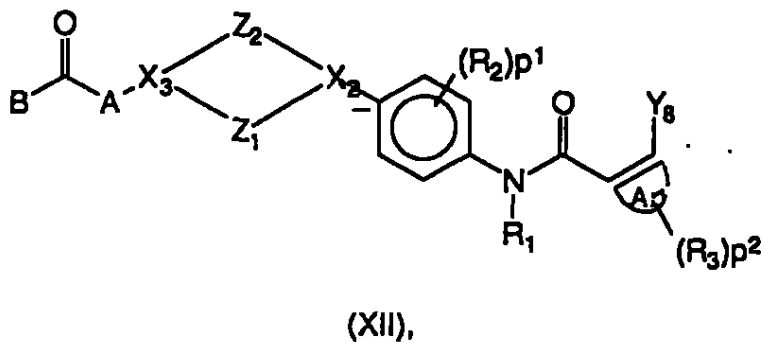
en la cual p^1 , p^2 , p^3 , Ar^1 , Ar^2 , X_1 , R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se definieron en la fórmula (I), se hace reaccionar con un reactivo que tiene la fórmula (XI)



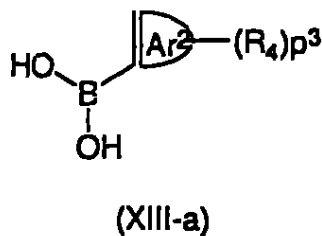
en la cual Z_1 , Z_2 , X_3 , A y B son como se definieron en la fórmula (I), uno de Y_6 e Y_7 se selecciona entre bromo, yodo y trifluorometilsulfonato y el otro de Y_6 e Y_7 se selecciona entre tri(alquil C_{1-4})estaño, $B(OH)_2$, alquilboronatos y sus análogos cíclicos, en por lo menos un solvente inerte a la reacción y optativamente en presencia de por lo menos un reactivo de acoplamiento de

metales de transición y/o por lo menos un ligando adecuado, comprendiendo dicho proceso además optativamente convertir un compuesto de fórmula (I) en su sal de adición, y/o preparando sus formas estereoquímicamente isoméricas.

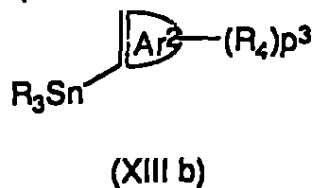
11. Un proceso para preparar un compuesto de poliarilcarboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde un intermediario que tiene la fórmula (XII)



en la cual Z_1 , Z_2 , X_2 , X_3 , p^1 , p^2 , Ar^1 , R_1 , R_2 , R_3 , A y B son como se definieron en la fórmula (I) y Y_8 se selecciona entre bromo, yodo y trifluorometilsulfonato, se hace reaccionar con un ácido aril-bórico que tiene la fórmula (XIII a)



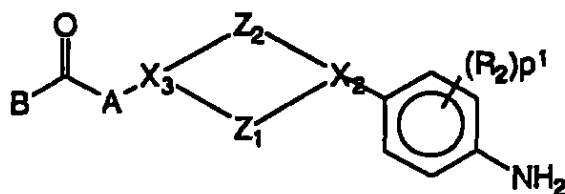
en la cual p^3 , Ar^2 y R_4 son como se definieron en la fórmula (I), o con un reactivo de aril-estaño que tiene la fórmula (XIII b)



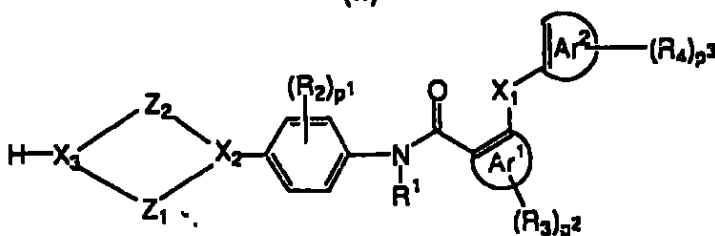
en la cual R_3 , R_4 , Ar^2 y p^3 son como se definieron en la fórmula (I), en por lo menos un solvente inerte a la reacción y optativamente en presencia de por lo menos un reactivo de acoplamiento de metales de transición y/o por lo menos un ligando adecuado, comprendiendo dicho proceso además optativamente convertir un compuesto de fórmula (I) en su sal de adición, y/o preparando sus formas estereoquímicamente isoméricas.

12. Un proceso para preparar un compuesto de poliarilcarboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde B es NR_6R_7 , a partir de un compuesto de poliarilcarboxamida de acuerdo con la reivindicación 1 en la cual B es OR_5 , que comprende en un primer paso hidrolizar este último y en un segundo paso hacer reaccionar el ácido carboxílico correspondiente resultante con una amina que tiene la fórmula HNR_6R_7 en por lo menos un solvente inerte a la reacción y además optativamente comprende convertir el compuesto resultante de fórmula (I) en la cual B es NR_6R_7 en su sal de adición, y/o preparar sus formas estereoquímicamente isoméricas.

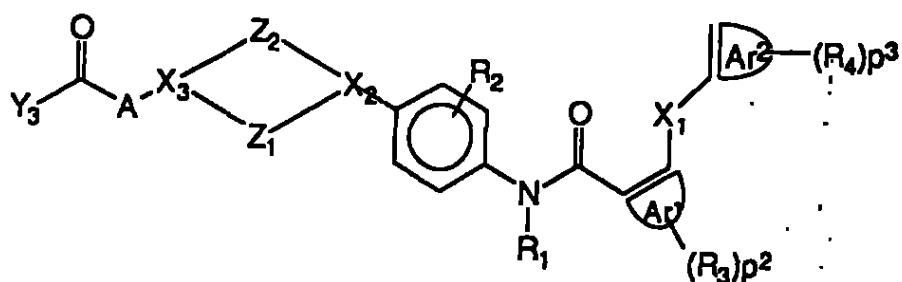
13. Los compuestos de cualquiera de las fórmulas:



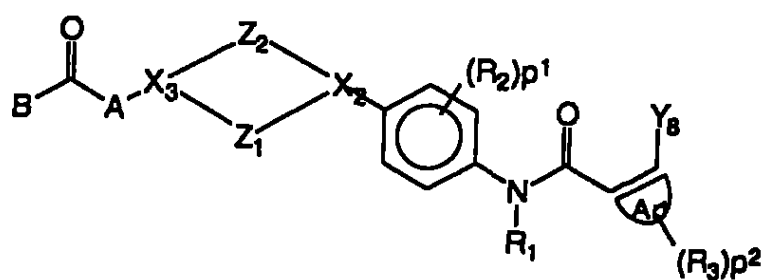
(II)



(IV)



(VI)



(XII)

en donde:

- Z_1 se selecciona entre $(CH_2)_n$ en donde n es 1 a 3, CH_2CH_2O y OCH_2CH_2 ;
- Z_2 es $(CH_2)_m$ en donde m es 1 ó 2;
- X_1 representa O, CH_2 , CO, NH, CH_2O , OCH_2 , CH_2S , SCH_2 o un enlace directo;
- X_2 y X_3 son individualmente independientemente seleccionados entre CH, N y un átomo de carbono sp^2 ;
- R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- Ar^1 es un anillo aromático seleccionado entre fenilo, naftalenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, furanilo y tienilo, optativamente sustituido con uno o dos sustituyentes R_3 ;

- Ar^2 es un anillo aromático seleccionado entre fenilo, naftalenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, furanilo y tienilo, optativamente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R_4 ;

- cada R_2 y R_3 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} , halo y trifluorometilo;

- cada R_4 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} , halo, hidroxilo, mercapto, ciano, nitro, alquiltio C_{1-4} o polihaloalquilo C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} y di(alquil C_{1-4})amino;

- p^1 y p^2 son cada uno 0 a 2;

- p^3 es 0 a 3;

- X_1 y R_4 tomados conjuntamente con los anillos aromáticos Ar^1 y Ar^2 a los cuales están unidos pueden formar un grupo fluoren-1-ilo o un grupo fluoren-4-ilo;

- A representa un alcanodiilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre arilo, heteroarilo y cicloalquilo C_{3-10} ; oxígeno; o un enlace directo;

- B representa hidrógeno; alquilo C_{1-10} ; arilo o heteroarilo cada uno optativamente sustituido con un grupo seleccionado entre halo, ciano, nitro, alquiloxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-10} , di(alquil C_{1-10})amino, acilo C_{1-10} , alquiltio C_{1-10} , alcoxicarbonilo C_{1-10} , alquilaminocarbonilo C_{1-10} y di(alquil C_{1-10})aminocarbonilo; arilalquilo C_{1-10} ; heteroarilalquilo C_{1-10} ; cicloalquilo C_{3-10} ; polihaloalquilo C_{1-6} ; alquenilo C_{3-6} ; alquiniilo C_{3-6} ; NR_6R_7 ; o OR_6 ;

- R_6 y R_7 cada uno representa independientemente hidrógeno; alquilo C_{1-10} , arilo o heteroarilo cada uno optativamente sustituido con un grupo seleccionado entre halo, ciano, alquiloxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-10} , di(alquil C_{1-10})amino, acilo C_{1-10} , alquiltio C_{1-10} , alquilaminocarbonilo C_{1-10} y di(alquil C_{1-10})aminocarbonilo; arilalquilo C_{1-10} ; heteroarilalquilo C_{1-10} ; cicloalquilo C_{3-10} ;

policicloalquilo C_{7-10} , polihaloalquilo C_{1-8} , alquenilo C_{3-8} , alquinilo C_{3-8} , benzo-cicloalquilo- C_{5-8} fusionado, y en donde R_6 y R_7 tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un radical heterocíclico saturado C_{4-8} ;

- R_8 representa alquilo C_{1-10} , arilo o heteroarilo cada uno optativamente sustituido con un grupo seleccionado entre halo, ciano, nitro, alquiloxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-10} , di(alquil C_{1-10})amino, acilo C_{1-10} , alquiltio C_{1-10} , alquilaminocarbonilo C_{1-10} y di(alquil C_{1-10})aminocarbonilo; arilalquilo C_{1-10} ; heteroarilalquilo C_{1-10} ; cicloalquilo C_{3-10} ; policicloalquilo C_{7-10} , polihaloalquilo C_{1-8} , alquenilo C_{3-8} , alquinilo C_{3-8} o benzo-cicloalquilo- C_{5-8} fusionado.

- cuando X_3 es CH, A también puede representar un átomo de nitrógeno sustituido con hidrógeno, alquilo C_{1-10} , arilo, heteroarilo, arilalquilo C_{1-10} , heteroarilalquilo C_{1-10} o cicloalquilo C_{3-10} ;

- Y_1 e Y_3 son cada uno independientemente seleccionado entre hidroxi y halo;

Y_5 se selecciona entre halo, $B(OH)_2$, alquilboronatos y análogos cíclicos de los mismos; y

- Y_6 e Y_8 son cada uno independientemente seleccionado entre bromo, yodo y trifluorometilsulfonato,

los cuales son útiles como intermediarios para la preparación de los compuestos de poliarilcarboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

14. Una composición farmacéutica que comprende por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

15. Un compuesto de poliarilcarboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para uso como un medicamento.

16. Un compuesto de poliarilcarboxamida de acuerdo con la reivindicación 13 para uso en el tratamiento de la hiperlipidemia, obesidad, diabetes tipo II, aterosclerosis, enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad vascular periférica, enfermedad vascular cerebral, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, pancreatitis o enfermedad arterial coronaria.

17. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende además por lo menos un agente reductor de lípidos adicional.

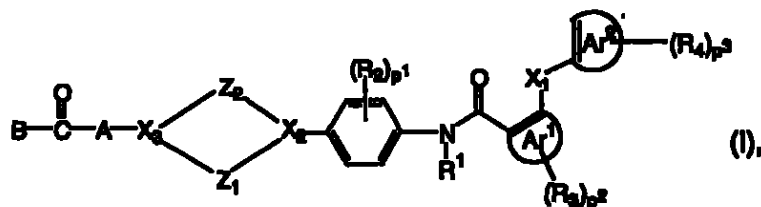
18. El uso de un compuesto de poliarilcarboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en una cantidad suficiente para disminuir la secreción de apolipoproteína B para preparar un medicamento para tratar una condición seleccionada entre hiperlipidemia, obesidad, diabetes tipo II, aterosclerosis, enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad vascular periférica, enfermedad vascular cerebral, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, pancreatitis o enfermedad arterial coronaria.

p: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

CLAIMS

1. Polyarylcaboxamide compounds of formula (I)

(48)



5

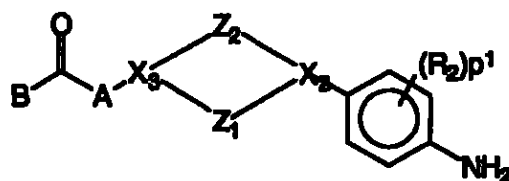
the N-oxides, the pharmaceutically acceptable addition salts and the stereochemically isomeric forms thereof, wherein

- Z_1 is selected from $(CH_2)_n$ wherein n is 1 to 3, CH_2CH_2O and OCH_2CH_2 ;
- 10 - Z_2 is $(CH_2)_m$ wherein m is 1 or 2;
- X_1 represents O , CH_2 , CO , NH , CH_2O , OCH_2 , CH_2S , SCH_2 or a direct bond;
- X_2 and X_3 are each independently selected from CH , N and a sp^2 carbon atom;
- R_1 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;
- 15 - Ar^1 is an aromatic ring selected from phenyl, naphthalenyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, triazinyl, triazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, pyrrolyl, furanyl and thienyl, optionally substituted with one or two R_3 substituents;
- Ar^2 is an aromatic ring selected from phenyl, naphthalenyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, triazinyl, triazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, pyrrolyl, furanyl and thienyl, optionally substituted with one, two or three R_4 substituents;
- 20 - each R_2 and R_3 is independently selected from C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyloxy, halo and trifluoromethyl;
- 25 - each R_4 is independently selected from C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyloxy, halo, hydroxy, mercapto, cyano, nitro, C_{1-4} alkylthio or polyhalo C_{1-4} alkyl, amino, C_{1-4} alkylamino and di(C_{1-4} alkyl)amino;
- p^1 and p^2 are each 0 to 2;
- p^3 is 0 to 3;
- 30 - X_1 and R_4 taken together with the aromatic rings Ar^1 and Ar^2 to which they are attached may form a fluoren-1-yl or a fluoren-4-yl group;

- A represents a C₁₋₆alkanediyl substituted with one or two groups selected from aryl, heteroaryl and C₃₋₁₀cycloalkyl; or when X₃ is CH, A may also represent a nitrogen atom substituted with hydrogen, C₁₋₁₀alkyl, aryl, heteroaryl, arylC₁₋₁₀alkyl, heteroarylC₁₋₁₀alkyl or C₃₋₁₀cycloalkyl;
- 5 - B represents hydrogen; C₁₋₁₀alkyl; aryl or heteroaryl each optionally substituted with a group selected from halo, cyano, nitro, C₁₋₄alkyloxy, amino, C₁₋₁₀alkylamino, di(C₁₋₁₀alkyl)amino, C₁₋₁₀acyl, C₁₋₁₀alkylthio, C₁₋₁₀alkoxycarbonyl, C₁₋₁₀alkylaminocarbonyl and di(C₁₋₁₀alkyl)aminocarbonyl; arylC₁₋₆alkyl; heteroarylC₁₋₁₀alkyl;
- 10 C₃₋₁₀cycloalkyl; polyhaloC₁₋₆alkyl; C₃₋₈alkenyl; C₃₋₈alkynyl; NR₆R₇; or OR₈;
- R₆ and R₇ each independently represent hydrogen, C₁₋₁₀alkyl, aryl or heteroaryl each optionally substituted with a group selected from halo, cyano, C₁₋₄alkyloxy, amino, C₁₋₁₀alkylamino, di(C₁₋₁₀alkyl)amino, C₁₋₁₀acyl, C₁₋₁₀alkylthio, C₁₋₁₀alkylaminocarbonyl and di(C₁₋₁₀alkyl)aminocarbonyl;
- 15 arylC₁₋₁₀alkyl, heteroarylC₁₋₁₀alkyl, C₃₋₁₀cycloalkyl, C₇₋₁₀polycycloalkyl, polyhaloC₁₋₆alkyl, C₃₋₈alkenyl, C₃₋₈alkynyl, fused benzo-C₅₋₈cycloalkyl, and wherein R₆ and R₇ taken together with the nitrogen atom to which they are attached may form a C₄₋₈ saturated heterocyclic radical;
- R₈ represents C₁₋₁₀alkyl, aryl or heteroaryl each optionally substituted with a group selected from halo, cyano, nitro, C₁₋₄alkyloxy, amino, C₁₋₁₀alkylamino, di(C₁₋₁₀alkyl)amino, C₁₋₁₀acyl, C₁₋₁₀alkylthio, C₁₋₁₀alkylaminocarbonyl and di(C₁₋₁₀alkyl)aminocarbonyl; arylC₁₋₁₀alkyl; heteroarylC₁₋₁₀alkyl; and
- 20 C₃₋₁₀cycloalkyl; C₇₋₁₀polycycloalkyl; polyhaloC₁₋₆alkyl; C₃₋₈alkenyl; C₃₋₈alkynyl; or fused benzo-C₅₋₈ cycloalkyl.
- 25
- 2. Polyarylcaboxamide compounds according to claim 1, wherein Z₁, Z₂, X₂ and X₃ taken together form a six-membered heterocycle.
- 3. Polyarylcaboxamide compounds according to claim 1 or claim 2, wherein
- 30 Z₁, Z₂, X₂ and X₃ taken together form a piperidine or piperazine group and X₁ is a direct bond.
- 4. Polyarylcaboxamide compounds according to any of claims 1 to 3, wherein R₂ and R₃ are each hydrogen and R₄ is hydrogen, trifluoromethyl, chloro or

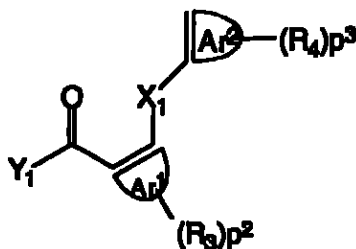
tert-butyl.

5. A process for preparing a polyarylcaboxamide compound according to any of claims 1 to 4, wherein an intermediate phenylene amine having the formula (II)



(II)

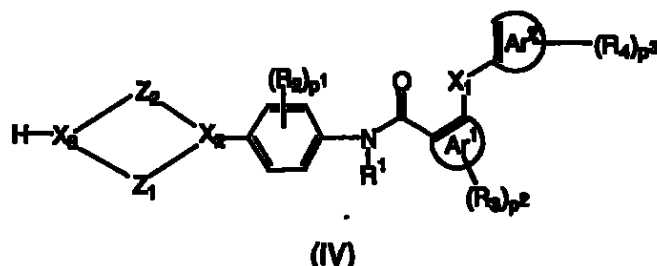
- wherein Z_1 , Z_2 , X_2 , X_3 , p^1 , R_1 , R_2 , A and B are as defined in formula (I), is reacted with a polyarylcboxylic acid or halide having the formula (III),



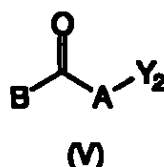
(III)

- wherein X_1 , Ar^1 , Ar^2 , p^2 , p^3 , R_3 and R_4 are as defined in formula (I) and Y_1 is selected from hydroxy and halo, in at least one reaction-inert solvent and optionally in the presence of a suitable base, the said process further optionally comprising converting a compound of formula (I) into an addition salt thereof, and/or preparing stereochemically isomeric forms thereof.

6. A process for preparing a polyarylcaboxamide compound according to any of claims 1 to 4 wherein X_3 is nitrogen, wherein an intermediate having the formula (IV)

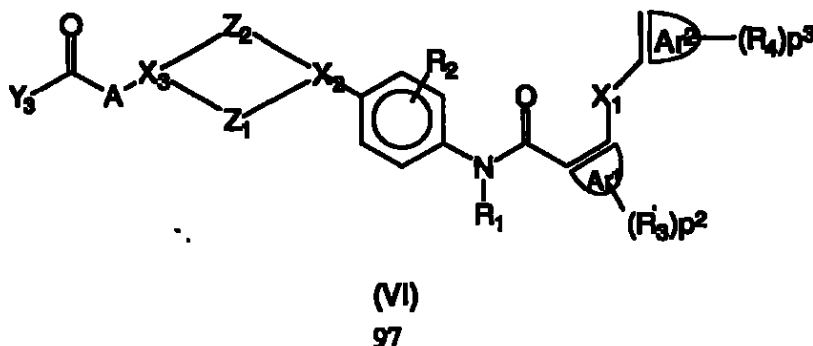


wherein Z_1 , Z_2 , X_1 , X_2 , p^1 , p^2 , p^3 , Ar^1 , Ar^2 , R_1 , R_2 , R_3 and R_4 are as defined in formula (I) and X_3 is nitrogen, is reacted with a reactant having the formula (V)

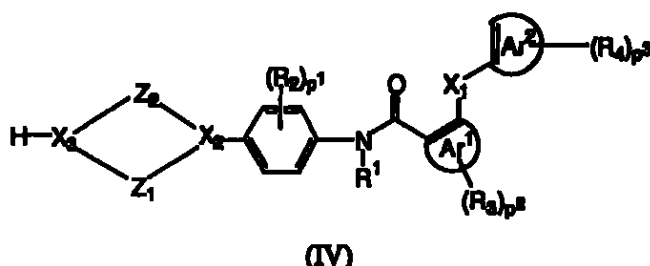


wherein A and B are as defined in formula (I) and Y_2 is selected from halo, tosyloxy, mesyloxy, naphthylsulfonyloxy, or $-A-Y_2$ is R'_5COR_6 , wherein R_6 and R'_5 are such that the radical R'_5CHR_6 is encompassed by the definition of A in formula (I), in at least one reaction-inert solvent and optionally in the presence of at least one suitable nucleophilic substitution activator and/or a suitable base, the said process further optionally comprising converting a compound of formula (I) into an addition salt thereof, and/or preparing stereochemically isomeric forms thereof.

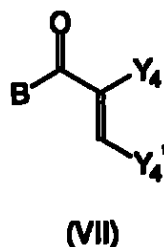
7. A process for preparing a polyarylcaboxamide compound according to any of claims 1 to 4, wherein an intermediate having the formula



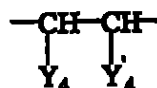
- wherein Z_1 , Z_2 , X_1 , X_2 , X_3 , p^1 , p^2 , p^3 , Ar^1 , Ar^2 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 and A are as defined in formula (I) and Y_3 is selected from halo and hydroxy, is reacted with a reactant of the formula BH , wherein B is NR_6R_7 or OR_8 and R_6 , R_7 and R_8 are as defined in formula (I), in at least one reaction-inert solvent and optionally in the presence of at least one suitable coupling reagent and/or a suitable base, the said process further optionally comprising converting a compound of formula (I) into an addition salt thereof, and/or preparing stereochemically isomeric forms thereof.
- 5
- 10 8. A process for preparing a polyarylcaboxamide compound according to any of claims 1 to 4 wherein X_3 is nitrogen and wherein A is a group suitable for a Michael addition reaction, wherein an intermediate having the formula



- 15 wherein Z_1 , Z_2 , X_1 , X_2 , Ar^1 , Ar^2 , R_1 , R_2 , R_3 and R_4 are as defined in formula (I) and X_3 is nitrogen, is reacted with a reactant of the formula (VII)

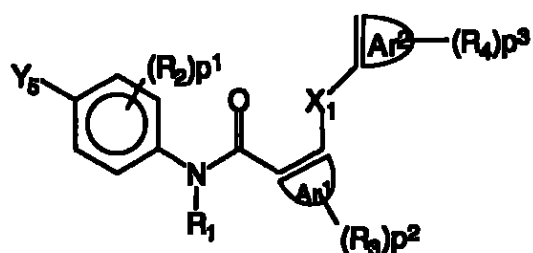


wherein B is as defined in formula (I), and Y_4 and Y_4' are such that the radical



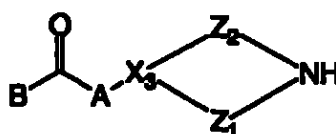
is encompassed by the definition of A in formula (I), in at least one reaction-inert solvent, the said process further optionally comprising converting a compound of formula (I) into an addition salt thereof, and/or preparing stereochemically isomeric forms thereof.

9. A process for preparing a polyarylcaboxamide compound according to any of claims 1 to 4, wherein an intermediate having the formula (VIII)



(VIII)

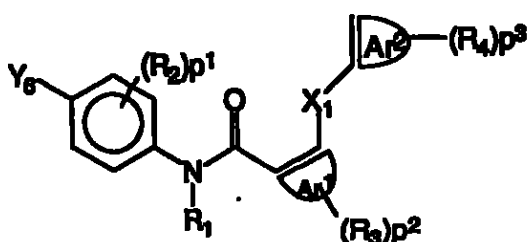
- 5 wherein X_1 , p^1 , p^2 , p^3 , Ar^1 , Ar^2 , R_1 , R_2 , R_3 and R_4 are as defined in formula (I) and Y_5 is selected from halo, $B(OH)_2$, alkylboronates and cyclo analogues thereof, is reacted with a reactant having the formula (IX)



(IX)

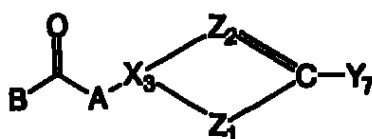
- 10 wherein Z_1 , Z_2 , X_3 , A and B are as defined in formula (I), in at least one reaction-inert solvent and optionally in the presence of at least one transition metal coupling reagent and/or at least one suitable ligand, the said process further optionally comprising converting a compound of formula (I) into an addition salt thereof, and/or preparing stereochemically isomeric forms thereof.

10. A process for preparing a polyarylcaboxamide compound according to any of claims 1 to 4, wherein an intermediate having the formula (X)



(X)

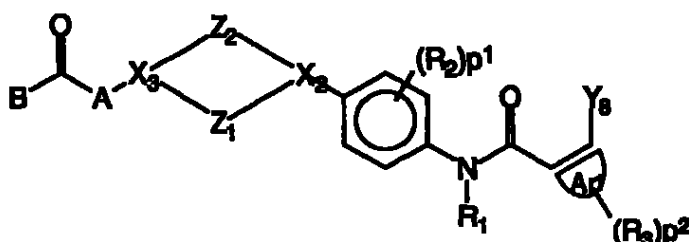
- 20 wherein p^1 , p^2 , p^3 , Ar^1 , Ar^2 , X_1 , R_1 , R_2 , R_3 and R_4 are as defined in formula (I), is reacted with a reactant having the formula (XI)



(XI)

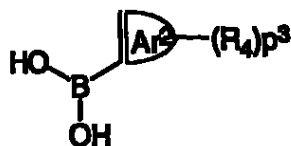
- wherein Z_1 , Z_2 , X_3 , A and B are as defined in formula (I), one of Y_6 and Y_7 is selected from bromo, iodo and trifluoromethylsulfonate and the other of Y_6 and Y_7 is selected from $\text{tri}(\text{C}_{1-4}\text{alkyl})$ tin, $\text{B}(\text{OH})_2$, alkylboronates and cyclic analogues thereof, in at least one reaction-inert solvent and optionally in the presence of at least one transition metal coupling reagent and/or at least one suitable ligand, the said process further optionally comprising converting a compound of formula (I) into an addition salt thereof, and/or preparing stereochemically isomeric forms thereof.

11. A process for preparing a polyarylcaboxamide compound according to any of claims 1 to 4, wherein an intermediate having the formula (XII)



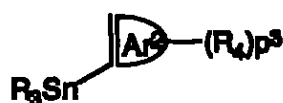
(XII),

- wherein Z_1 , Z_2 , X_2 , X_3 , p^1 , p^2 , Ar^1 , R_1 , R_2 , R_3 , A and B are as defined in formula (I) and Y_8 is selected from bromo, iodo and trifluoromethylsulfonate, is reacted either with an arylboric acid having the formula (XIII a)



(XIII-a)

- wherein p^3 , Ar^2 and R_4 are as defined in formula (I), or with an aryl-tin reactant having the formula (XIII b)

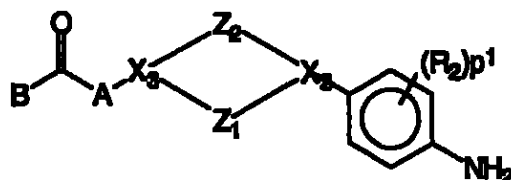


(XIII b)

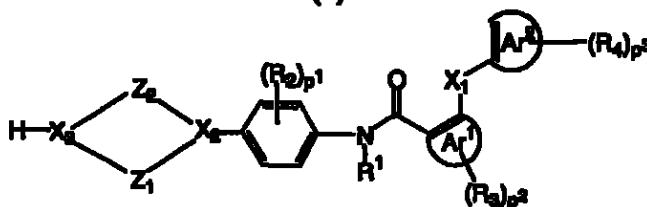
wherein R_3 , R_4 , Ar^2 and p^3 are as defined in formula (I), in at least one reaction-inert solvent and optionally in the presence of at least one transition metal coupling reagent and/or at least one suitable ligand,, the said process further optionally comprising converting a compound of formula (I) into an addition salt thereof, and/or preparing or stereochemically isomeric forms thereof.

12. A process for preparing a polyarylcaboxamide compound according to any of claims 1 to 4, wherein B is NR_6R_7 , from a polyarylcaboxamide compound according to claim 1 wherein B is OR_6 , comprising in a first step hydrolyzing the latter and in a second step reacting the resulting corresponding carboxylic acid with an amine having the formula HNR_6R_7 in at least one reaction-inert solvent and further optionally comprising converting the resulting compound of formula (I) wherein B is NR_6R_7 into an addition salt thereof, and/or preparing stereochemically isomeric forms thereof.

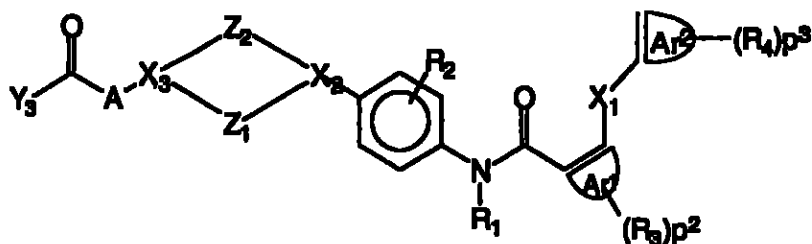
13. Compounds of any of the formulae :



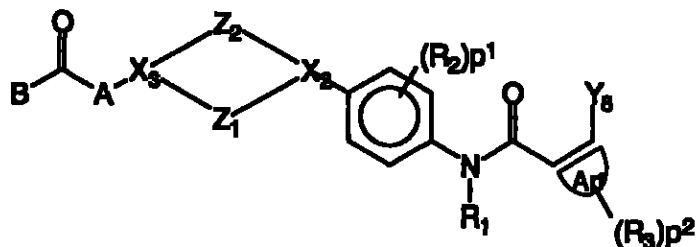
(II)



(IV)



(VI)



(XII)

wherein:

- Z_1 is selected from $(CH_2)_n$ wherein n is 1 to 3, CH_2CH_2O and OCH_2CH_2 ;
- Z_2 is $(CH_2)_m$ wherein m is 1 or 2;
- 10 - X_1 represents O, CH_2 , CO, NH, CH_2O , OCH_2 , CH_2S , SCH_2 or a direct bond;
- X_2 and X_3 are each independently selected from CH, N and a sp^2 carbon atom;
- R_1 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;
- Ar^1 is an aromatic ring selected from phenyl, naphthalenyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, triazinyl, triazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, pyrrolyl, furanyl and thienyl, optionally substituted with one or two R_3 substituents;
- 15 - Ar^2 is an aromatic ring selected from phenyl, naphthalenyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, triazinyl, triazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, pyrrolyl, furanyl and thienyl, optionally substituted with one, two or three R_4 substituents;
- 20 - each R_2 and R_3 is independently selected from C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyloxy, halo and trifluoromethyl;

- each R_4 is independently selected from C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyloxy, halo, hydroxy, mercapto, cyano, nitro, C_{1-4} alkylthio or polyhalo C_{1-4} alkyl, amino, C_{1-4} alkylamino and $di(C_{1-4}alkyl)amino$;
- p^1 and p^2 are each 0 to 2;
- 5 - p^3 is 0 to 3;
- X_1 and R_4 taken together with the aromatic rings Ar^1 and Ar^2 to which they are attached may form a fluoren-1-yl or a fluoren-4-yl group;
- A represents a C_{1-6} alkanediyl optionally substituted with one or two groups selected from aryl, heteroaryl and C_{3-10} cycloalkyl; oxygen; or a direct bond;
- 10 - B represents hydrogen; C_{1-10} alkyl; aryl or heteroaryl each optionally substituted with a group selected from halo, cyano, nitro, C_{1-4} alkyloxy, amino, C_{1-10} alkylamino, $di(C_{1-10}alkyl)amino$, $C_{1-10}acyl$, $C_{1-10}alkylthio$, $C_{1-10}alkoxycarbonyl$, $C_{1-10}alkylaminocarbonyl$ and $di(C_{1-10}alkyl)aminocarbonyl$; $arylC_{1-10}alkyl$; heteroaryl $C_{1-10}alkyl$; $C_{3-10}cycloalkyl$;
- 15 polyhalo $C_{1-6}alkyl$; $C_{3-6}alkenyl$; $C_{3-6}alkynyl$; NR_6R_7 ; or OR_8 ;
- R_6 and R_7 each independently represent hydrogen, C_{1-10} alkyl, aryl or heteroaryl each optionally substituted with a group selected from halo, cyano, C_{1-4} alkyloxy, amino, C_{1-10} alkylamino, $di(C_{1-10}alkyl)amino$, $C_{1-10}acyl$, $C_{1-10}alkylthio$, $C_{1-10}alkylaminocarbonyl$ and $di(C_{1-10}alkyl)aminocarbonyl$;
- 20 $arylC_{1-10}alkyl$, heteroaryl $C_{1-10}alkyl$, $C_{3-10}cycloalkyl$, $C_{7-10}polycycloalkyl$, polyhalo $C_{1-6}alkyl$, $C_{3-6}alkenyl$, $C_{3-6}alkynyl$, fused benzo- $C_{5-8}cycloalkyl$, and wherein R_6 and R_7 taken together with the nitrogen atom to which they are attached may form a C_{4-8} saturated heterocyclic radical;
- R_8 represents C_{1-10} alkyl, aryl or heteroaryl each optionally substituted with a group selected from halo, cyano, nitro, C_{1-4} alkyloxy, amino, C_{1-10} alkylamino, $di(C_{1-10}alkyl)amino$, $C_{1-10}acyl$, $C_{1-10}alkylthio$, $C_{1-10}alkylaminocarbonyl$ and $di(C_{1-10}alkyl)aminocarbonyl$; $arylC_{1-10}alkyl$; heteroaryl $C_{1-10}alkyl$;
- 25 $C_{3-10}cycloalkyl$; $C_{7-10}polycycloalkyl$; polyhalo $C_{1-6}alkyl$; $C_{3-6}alkenyl$; $C_{3-6}alkynyl$; or fused benzo- $C_{5-8}cycloalkyl$;
- 30 - when X_3 is CH, A may also represent a nitrogen atom substituted with hydrogen, C_{1-10} alkyl, aryl, heteroaryl, $arylC_{1-10}alkyl$, heteroaryl $C_{1-10}alkyl$ or $C_{3-10}cycloalkyl$;
- Y_1 and Y_3 are each independently selected from hydroxy and halo;

- Y_8 is selected from halo, $B(OH)_2$, alkylboronates and cyclic analogues thereof; and
 - Y_8 and Y_8 are each independently selected from bromo, iodo and trifluoromethylsulfonate,
- 5 useful as intermediates for the preparation of polyarylcaboxamide compounds according to any of claims 1 to 4.
14. A pharmaceutical composition comprising at least one pharmaceutically acceptable carrier and a therapeutically effective amount of a compound
- 10 according to any of claims 1 to 4.
15. A polyarylcaboxamide compound according to any of claims 1 to 4 for use as a medicine.
- 15 16. A polyarylcaboxamide compound according to claim 13 for use in the treatment of hyperlipidemia, obesity, type II diabetes, atherosclerosis, ischemic heart disease, peripheral vascular disease, cerebral vascular disease, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, pancreatitis or coronary artery disease.
- 20
17. A pharmaceutical composition according to claim 12, further comprising at least one additional lipid-lowering agent.
18. A method of treating a condition selected from hyperlipidemia, obesity,
- 25 type II diabetes, atherosclerosis, ischemic heart disease, peripheral vascular disease, cerebral vascular disease, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, pancreatitis or coronary artery disease, comprising administering to a mammal in need of such treatment a polyarylcaboxamide compound according to any of claims 1 to 4 in an
- 30 amount sufficient to decrease the secretion of apolipoprotein B.

44
40

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente JAB 1621-PCT	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP 01/09926	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 27/08/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 04/09/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 C07D211/34		
Solicitante JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. et al.		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>2</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de _____ páginas.	
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional	
Fecha de presentación de la demanda 25/01/2002	Fecha de terminación de este reporte 26/07/2002
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49- 89) 2399- 4465	Funcionario autorizado VERHULST W Teléfono No. (+49-89) 2399 2828

Forma PCT/IPEA/409 (carátula) (Julio 1998)

I. Bases del Reporte

La base de este examen preliminar internacional es la solicitud como fue presentada originalmente.

III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.

La cuestión de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar un nivel inventivo o es industrialmente aplicable no ha sido el objeto del examen preliminar internacional respecto a las reivindicaciones que no han sido buscadas (Artículo 17(2)(a) o (3) y Regla 66.1(e) del PCT); véase también el reporte de búsqueda internacional).

V. Declaración razonada según la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o la aplicación industrial.

En el grado en que el examen preliminar internacional ha sido realizado (ver ítem III, arriba), lo siguiente es puntualizado:

A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención tal como es definida en por lo menos alguna de las reivindicaciones, las cuales han sido objeto de un reporte de búsqueda internacional, no parece cumplir los criterios mencionados en el Artículo 33(1) del PCT, esto es, no parece ser novedosa y/o involucrar un nivel inventivo (ver reporte de búsqueda internacional, en particular los documentos citados X y/o Y y la correspondiente reivindicación citada).

PATENT COOPERATION TREATY

Janssen Pharmaceut

JAB 1601-col

46

42

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

Verberckmoes, Filip
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
Patent Department
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
BELGIQUE

RECEIVED

02 AUG 2002

Patent department

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 31/07/2002Applicant's or agent's file reference
JAB 1621-PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP 01/09926

International filing date (day/month/year)

27/08/2001

Priority date (day/month/year)

04/09/2000

Applicant

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

For the purpose of deciding whether the claimed invention is patentable or not, the elected Offices may apply criteria additional to or different from the criteria on which the international preliminary examination report is based (see Articles 27 (5), 33 (5)). Additional criteria may include e.g. exemptions from patentability and the requirements of enabling disclosure and of clarity and support of claims.

Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-465

Authorized officer

KENNEDY M B
Tel. (+49-89) 2399 2828



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference JAB 1621-PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP 01/ 09926	International filing date (day/month/year) 27/08/2001	Priority date (day/month/year) 04/09/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D211/34		
Applicant JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>2</u> sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consists of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 25/01/2002	Date of completion of this report 26/07/2002
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer VERHULST W Tel. (+49-89) 2399 2828



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP 01/09926

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, Inventive step and Industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the International preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also International search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, Inventive step or Industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

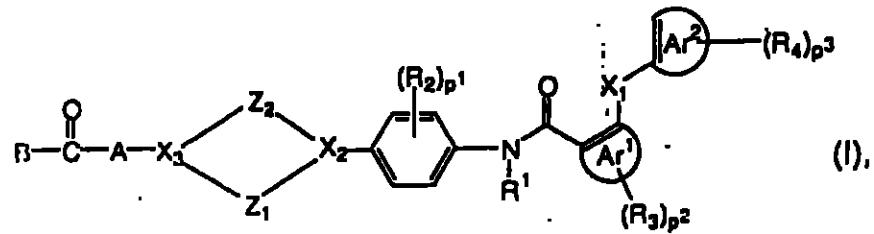
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

POLIARILCARBOXAMIDAS ÚTILES COMO AGENTES REDUCTORES DE LÍPIDOS

RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD

Los compuestos de poliarilcarboxamidas de fórmula (I)



son útiles como agentes reductores de lípidos.

POLIARILCARBOXAMIDAS ÚTILES COMO AGENTES REDUCTORES DE LÍPIDOS

La presente invención se refiere a poliarilcarboxamidas novedosas que tienen actividad inhibidora de apolipoproteína B y actividad reductora de lípidos concomitante. La invención se refiere además a métodos para preparar ese tipo de compuestos, a las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos como así también al uso de dichos compuestos como un medicamento para el tratamiento de hiperlipidemia, obesidad y diabetes tipo II.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La obesidad es la causa de innumerables problemas de salud serios como ser el comienzo de diabetes y enfermedad cardíaca en adultos. Adicionalmente, la pérdida de peso se ha vuelto una obsesión entre una proporción en aumento de la población humana.

La relación causal entre la hipercolesterolemia, particularmente aquella asociada con concentraciones en plasma aumentadas de lipoproteínas de baja densidad (en adelante denominadas LDL) y lipoproteínas de muy baja densidad (en adelante denominadas VLDL), y la aterosclerosis y/o enfermedad cardiovascular prematura es, hoy en día, ampliamente reconocida. Sin embargo, una cantidad limitada de fármacos están disponible en la actualidad para el tratamiento de la hiperlipidemia. Los fármacos principalmente utilizados para el manejo de la hiperlipidemia incluyen resinas secuestrantes de ácidos biliares como ser colestiramina y colestipol, derivados de ácidos fibrícos como ser bezafibrato, clofibrato, fenofibrato, ciprofibrato y gemfibrozil, ácido nicotínico e inhibidores de la síntesis de colesterol como ser los inhibidores de la HMG Co-enzima-A reductasa. La inconveniencia de la administración (una forma granular a ser dispersada en agua o jugo de naranja) y los principales efectos secundarios

207.117 (molestias gastro-intestinales y constipación) de las resinas secuestrantes de
CAB

ácidos biliares constituyen las principales desventajas. Los derivados de ácido fibrico inducen una disminución moderada (en 5 a 25%) del colesterol LDL (salvo en pacientes hipertrigliceridémicos en los cuales los niveles inicialmente bajos tienden a aumentar) y, si bien son generalmente bien tolerados, sufren de efectos secundarios incluyendo la potenciación de warfarin, prurito, fatiga, dolor de cabeza, insomnio, miopatía reversible dolorosa y tiesura en grupos musculares grandes, impotencia y función renal disminuida. El ácido nicotínico es un agente reductor de lípidos potente que da como resultado una disminución del 15 al 40% en el colesterol LDL (e incluso 45 a 60% cuando se combina con una resina secuestrante de ácidos biliares) aunque con una alta incidencia de efectos secundarios problemáticos relacionados con la acción vasodilatadora asociados con el fármaco, como ser dolor de cabeza, acaloramiento, palpitaciones, taquicardia y síncope ocasionales, como así también otros efectos secundarios como ser molestia gastro-intestinal, hiperucemia y disminución de la tolerancia a la glucosa. Entre la familia de inhibidores de HMG Co-enzima-A reductasa, la lovastatina y simvastatina son ambos profármacos inactivos que contienen un anillo de lactona el cual es hidrolizado en el hígado para formar el correspondiente derivado hidroxí-ácido activo. Con la inducción de una reducción de colesterol LDL en 35% a 45%, son generalmente bien tolerados con una baja incidencia de efectos colaterales menores. Sin embargo, aun existe la necesidad de nuevos agentes reductores de lípidos con mejorada eficiencia y/o que actúen por medio de otros mecanismos que los fármacos antes mencionados.

Las lipoproteínas en plasma son complejos hidrosolubles de peso molecular elevado formados de lípidos (colesterol, triglicérido, fosfolípidos) y apolipoproteínas. Cinco clases principales de lipoproteínas que se diferencian en la proporción de lípidos y el tipo de apolipoproteína, todas con su origen en el hígado y/o el intestino, se han definido de acuerdo con su densidad (según lo

medido por ultracentrifugación). Incluyen LDL, VLDL, lipoproteínas de densidad intermedia (en adelante denominadas IDL), lipoproteínas de alta densidad (en adelante denominadas HDL) y quilomicrones. Las diez apolipoproteínas en plasma humanas principales han sido identificadas. VLDL, la cual es secretada por el hígado y contiene apolipoproteína B (en adelante denominada Apo-B), sufre degradación a LDL lo cual transporta 60 a 70% del colesterol total en suero. Apo-B es también el principal componente proteico de LDL. El colesterol LDL aumentado en suero, debido a la sobresíntesis o metabolismo disminuido, es causalmente relacionado a aterosclerosis. En contraste, las lipoproteínas de alta densidad (en adelante denominadas HDL), las cuales contienen apolipoproteína A1, tienen un efecto protector y son inversamente correlacionadas con el riesgo de una enfermedad cardíaca coronaria. Por consiguiente, la relación de HDL/LDL es un método conveniente para evaluar el potencial aterogénico de un perfil lipídico en plasma de un individuo.

Las dos isoformas de apolipoproteína (apo) B, apo B-48 y apo B-100, son proteínas importantes en el metabolismo de lipoproteínas humanas. Apo B-48, denominada así debido a que parece ser aproximadamente 48% el tamaño de apo B-100 en geles de dodecilsulfato de sodio-poliacrilamida, es sintetizada por el intestino en seres humanos. Apo B-48 es necesaria para el armado de quilomicrones y, por ende, tiene un rol obligatorio en la absorción intestinal de grasas dietarias. Apo B-100, la cual es producida en el hígado en seres humanos, es requerida para la síntesis y secreción de VLDL. LDL, la cual contiene aproximadamente 2/3 del colesterol en plasma humano, son productos metabólicos de VLDL. Apo B-100 es virtualmente el único componente proteico de LDL. Las concentraciones elevadas de apo B-100 y LDL colesterol en plasma son factores de riesgo reconocidos por desarrollar enfermedad de las arterias coronarias ateroscleróticas.

Una gran cantidad de enfermedades genéticas y adquiridas pueden dar como resultado la hiperlipidemia. Se pueden clasificar en estados hiperlipidémicos primarios y secundarios. Las causas más comunes de las hiperlipidemias secundarias son la diabetes mellitus, abuso de alcohol, fármacos, hipotiroidismo, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, colestasis y bulimia. Las hiperlipidemias primarias también han sido clasificadas en hipercolesterolemia común, hiperlipidemia combinada familiar, hipercolesterolemia familiar, hiperlipidemia remanente, síndrome de quilomicronemia e hipertrigliceridemia familiar.

La proteína de transferencia de triglicéridos microsómica (en adelante denominada MTP) se sabe que cataliza el transporte de triglicérido y éster de colesterol mediante preferencia a fosfolípidos como ser fosfatidilcolina. Se ha demostrado por D. Sharp y otros, Nature (1993) 365:65 que el defecto que causa abetalipoproteinemia está en el gen MTP. Esto indica que MTP es requerida para la síntesis de lipoproteínas que contienen Apo B como ser VLDL, el precursor a LDL. Por lo tanto, se interpreta que un inhibidor de MTP inhibiría la síntesis de VLDL y LDL, bajando de ese modo los niveles de VLDL, LDL, colesterol y triglicérido en seres humanos. Los inhibidores de MTP se han informado en la solicitud de patente canadiense No. 2.091.102 y en WO 96/26205. Los inhibidores de MTP pertenecientes a la clase de poliarilcarboxamidas también han sido informados en la Patente de los Estados Unidos No. 5.760.246 como así también en WO-96/40640 y WO-98/27979.

Una de las metas de la presente invención consiste en proveer un tratamiento mejorado para pacientes que sufren de obesidad o aterosclerosis, especialmente aterosclerosis coronaria y más generalmente de trastornos los cuales están relacionados con aterosclerosis, como ser enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad vascular periférica y enfermedad vascular cerebral. Otro

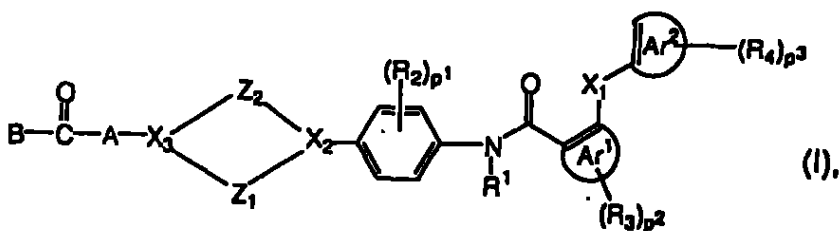
objetivo de la presente invención es causar la regresión de aterosclerosis e inhibir sus consecuencias clínicas, particularmente morbilidad y mortalidad.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

La presente invención está basada en el descubrimiento inesperado de que una clase de novedosos compuestos de poliarilcarboxamida está actuando como inhibidores de MTP selectivos, es decir es capaz de bloquear selectivamente MTP al nivel de la pared del intestino en mamíferos, y por lo tanto, un candidato prometedor como un medicamento, básicamente para el tratamiento de la hiperlipidemia. La presente invención provee adicionalmente diversos métodos para preparar tales compuestos de poliarilcarboxamida, como así también composiciones farmacéuticas incluyendo tales compuestos. Adicionalmente, la invención provee una cierta cantidad de novedosos compuestos los cuales son intermediarios útiles para la preparación de los compuestos de poliarilcarboxamida terapéuticamente activos, como así también métodos para preparar tales intermediarios. Finalmente, la invención provee un método de tratamiento de una condición seleccionada entre aterosclerosis, pancreatitis, obesidad, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, diabetes y diabetes tipo II, que comprende administrar un compuesto de poliarilcarboxamida terapéuticamente activo a un mamífero.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

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



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

- Z_1 se selecciona entre $(CH_2)_n$ en donde n es 1 a 3, CH_2CH_2O y OCH_2CH_2 ;
- Z_2 es $(CH_2)_m$ en donde m es 1 ó 2;
- X_1 representa O, CH_2 , CO, NH, CH_2O , OCH_2 , CH_2S , SCH_2 o un enlace directo;
- X_2 y X_3 son individualmente independientemente seleccionados entre CH, N y un átomo de carbono sp^2 ;
- R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- Ar^1 es un anillo aromático seleccionado entre fenilo, naftalenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, furanilo y tienilo, optativamente sustituido con uno o dos sustituyentes R_3 ;
- Ar^2 es un anillo aromático seleccionado entre fenilo, naftalenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, furanilo y tienilo, optativamente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R_4 ;
- cada R_2 y R_3 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} , halo, trifluorometilo;
- cada R_4 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} , halo, hidroxilo, mercapto, ciano, nitro, alquiltio C_{1-4} o polihaloalquilo C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} y di(alquil C_{1-4})amino;
- p^1 y p^2 son cada uno 0 a 2;
- p^3 es 0 a 3;
- X_1 y R_4 tomados conjuntamente con los anillos aromáticos Ar^1 y Ar^2 a los cuales están unidos pueden formar un grupo fluoren-1-ilo o un grupo fluoren-4-ilo;

- A representa un alcanodiilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre arilo, heteroarilo y cicloalquilo C_{3-10} ; o cuando X_3 es CH, A también puede representar un átomo de nitrógeno sustituido con hidrógeno, alquilo C_{1-10} , arilo, heteroarilo, aril-alquilo C_{1-10} , heteroarilalquilo C_{1-10} o cicloalquilo C_{3-10} ;

- B representa hidrógeno; alquilo C_{1-10} ; arilo o heteroarilo cada uno optativamente sustituido con un grupo seleccionado entre halo, ciano, nitro, alquiloxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-10} , di(alquil C_{1-10})amino, acilo C_{1-10} , alquiltio C_{1-10} , alcoxicarbonilo C_{1-10} , alquilaminocarbonilo C_{1-10} y di(alquil C_{1-10})aminocarbonilo; arilalquilo C_{1-10} ; heteroarilalquilo C_{1-10} ; cicloalquilo C_{3-10} ; polihaloalquilo C_{1-6} ; alquenilo C_{3-6} ; alquinilo C_{3-6} ; NR_6R_7 ; o OR_6 ;

- R_6 y R_7 cada uno representa independientemente hidrógeno; alquilo C_{1-10} , arilo o heteroarilo cada uno optativamente sustituido con un grupo seleccionado entre halo, ciano, alquiloxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-10} , di(alquil C_{1-10})amino, acilo C_{1-10} , alquiltio C_{1-10} , alquilaminocarbonilo C_{1-10} y di(alquil C_{1-10})aminocarbonilo; arilalquilo C_{1-10} ; heteroarilalquilo C_{1-10} ; cicloalquilo C_{3-10} ; policicloalquilo C_{7-10} , polihaloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{3-6} , alquinilo C_{3-6} , benzo-cicloalquilo- C_{5-6} fusionado, y en donde R_6 y R_7 tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un radical heterocíclico saturado C_{4-6} ; y

- R_8 representa alquilo C_{1-10} , arilo o heteroarilo cada uno optativamente sustituido con un grupo seleccionado entre halo, ciano, nitro, alquiloxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-10} , di(alquil C_{1-10})amino, acilo C_{1-10} , alquiltio C_{1-10} , alquilaminocarbonilo C_{1-10} y di(alquil C_{1-10})aminocarbonilo; arilalquilo C_{1-10} ; heteroarilalquilo C_{1-10} ; cicloalquilo C_{3-10} ; policicloalquilo C_{7-10} , polihaloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{3-6} , alquinilo C_{3-6} o benzo-cicloalquilo- C_{5-6} fusionado.

A menos que se especifique de otro modo, como se utilizan en las definiciones que anteceden y las que siguen:

- halo es genérico de fluoro, cloro, bromo y yodo;
- alquilo C₁₋₄ define radicales de hidrocarburos saturados de cadena recta y ramificada que tienen entre 1 y 4 átomos de carbono como ser, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, n-butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo y similares;
- alquilo C₁₋₆ tiene el propósito de incluir alquilo C₁₋₄ (según lo definido anteriormente en la presente) y sus homólogos superiores que tienen 5 ó 6 átomos de carbono, como ser, por ejemplo, 2-metilbutilo, n-pentilo, dimetilpropilo, n-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo y similares;
- alquilo C₁₋₁₀ tiene el propósito de incluir alquilo C₁₋₆ (según lo definido anteriormente en la presente) y sus homólogos superiores que tienen de 7 a 10 átomos de carbono, como ser por ejemplo, heptilo, etilhexilo, octilo, nonilo, decilo y similares;
- cicloalquilo C₃₋₁₀ es genérico de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo y ciclodecilo;
- polihaloalquilo C₁₋₆ es definido como alquilo C₁₋₆ polihalosustituido, en particular alquilo C₁₋₆ (según lo definido anteriormente en la presente) sustituido con 2 a 13 átomos de halógeno como ser difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, octafluoropentilo y similares;
- arilo es definido como grupos mono- y poliaromáticos como ser fenilo o naftalenilo optativamente sustituido con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre nitro, azido, ciano, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquilo C₁₋₄, polihaloalquilo C₁₋₆, amino, mono- o di(alquilC₁₋₆)amino;

- heteroarilo es definido como grupos mono- y poliheteroaromáticos como ser aquellos que incluyen uno o más heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo, en particular piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo y similares, incluyendo todas las formas isoméricas posibles de los mismos;
- alquenilo C_{3-6} define radicales de hidrocarburo de cadena recta y ramificada que contienen un doble enlace y que tienen entre 3 y 6 átomos de carbono como ser, por ejemplo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metil-2-butenilo, 3-hexenilo, 2-hexenilo y similares;
- alquinilo C_{3-6} define radicales de hidrocarburo de cadena recta y ramificada que contienen un triple enlace y que tienen entre 3 y 6 átomos de carbono como ser, por ejemplo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 3-metil-2-butinilo, 3-hexinilo, 2-hexinilo y similares;
- cicloalquenilo C_{4-8} define radicales de hidrocarburo cíclicos que contienen un enlace doble y que tienen entre 4 y 8 átomos de carbono como ser, por ejemplo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo y similares;
- benzo-cicloalquilo C_{5-8} fusionado define radicales como ser, por ejemplo, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, fluorenilo y similares;
- policicloalquilo C_{7-10} define radicales que tienen entre 7 y 10 átomos de carbono como ser, por ejemplo, norbornilo;
- alquilamino C_{1-6} define radicales amino primarios que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono como ser, por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino y similares;
- di(alquil C_{1-6})amino define radicales amino secundarios que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono como ser, por ejemplo, dimetilamino, dietilamino,

dipropilamino, di-isopropilamino, N-metil-N'-etilamino, N-etil-N'-propilamino y similares;

- alquiltio C_{1-8} define un grupo alquilo C_{1-8} adherido a un átomo de azufre, como ser metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio y similares;

- acilo C_{1-8} define un grupo alquilo C_{1-8} adherido a un grupo carbonilo como ser, por ejemplo acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo y similares.

Las sales de adición farmacéuticamente aceptables como se mencionó en lo que antecede tienen el propósito de incluir las formas de sales de adición de ácidos no tóxicas terapéuticamente activas las cuales los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar y las cuales pueden obtenerse convenientemente tratando la forma de base de tales compuestos con un ácido apropiado. Los ejemplos de tales ácidos apropiados incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos como ser ácidos halhídricos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o ácidos orgánicos como ser, por ejemplo, ácido acético, propanoico, hidroxiaético, 2-hidroxiopropanoico, 2-oxopropanoico, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, salicílico (es decir, 2-hidroxibenzoico), p-aminosalicílico, pamoico y similares. A la inversa, la forma de sal puede ser convertida mediante tratamiento con un álcali apropiado en la forma de base libre.

El término sal de adición farmacéuticamente aceptable como se utiliza en la presente anteriormente también incluye los solvatos los cuales los compuestos de fórmula (I) como así también sus sales son capaces de formar, como ser por ejemplo hidratos, alcoholatos y similares.

Las formas de N-óxidos de los compuestos de fórmula (I), tienen el propósito de incluir aquellos compuestos en donde uno o más átomos de

nitrógeno son oxidados, utilizando métodos bien conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de N-óxido. Dicha reacción de N-oxidación puede llevarse a cabo generalmente haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) con 3-fenil-2-(fenilsulfonil)oxaziridina o con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado en por lo menos un solvente adecuado. Los peróxidos inorgánicos apropiados incluyen por ejemplo peróxido de hidrógeno y peróxidos de metales alcalinos o metales alcalino-térreos, por ejemplo, peróxidos de sodio o potasio. Los peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos como ser, por ejemplo ácido bencencarboperoxoico - o ácido bencencarboperoxoico halo sustituido (por ejemplo, ácido 3-clorobencencarboperoxoico), ácidos peroxoalcanoicos (por ejemplo, ácido peroxoacético) y alquilhidroperóxidos (por ejemplo, hidroperóxido de ter-butilo). Los solventes adecuados para esta reacción incluyen por ejemplo agua, alcoholes inferiores (por ejemplo etanol y similares), hidrocarburos (por ejemplo tolueno), cetonas (por ejemplo, 2-butanona), hidrocarburos halogenados (por ejemplo diclorometano) y mezclas de tales solventes.

Los compuestos de poliarilcarboxamida de fórmula (I) pueden tener por lo menos un centro quiral en el grupo A y/o el grupo B y/o el grupo cíclico incluyendo X_2 y X_3 .

El término "formas estereoquímicamente isoméricas" como se utiliza anteriormente en la presente define todas las formas isoméricas posibles las cuales los compuestos de fórmula (I) pueden poseer.

A menos que se indique lo contrario, la designación química de los compuestos denota la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. Más particularmente, los centros estereogénicos pueden tener ya sea la configuración R- o S-; los sustituyentes en

los radicales saturados cíclicos bivalentes pueden tener la configuración cis- o trans. La misma definición es aplicable a los diversos intermediarios novedosos, según lo descrito en la presente, los cuales se utilizan para preparar los compuestos de poliarilcarboxamida de fórmula (I).

Las formas estereoisoméricas puras de dichos compuestos e intermediarios son definidas como isómeros sustancialmente libres de otras formas enantioméricas o diastereoméricas de la misma estructura molecular básica. En particular, el término "estereoisoméricas puras" o "quiralmente puras" se refiere a compuestos o intermediarios que tienen un exceso estereoisomérico de por lo menos 80% (es decir, por lo menos 90% de un isómero y como mucho 10% de los otros isómeros posibles), preferentemente por lo menos 90%, más preferentemente por lo menos 94%, y más preferentemente aun por lo menos 97%. Los términos "enantioméricamente puros" y "diastereoméricamente puros" deberían entenderse en forma similar, teniendo en cuenta el exceso enantiomérico, respectivamente el exceso diastereomérico, de la mezcla en cuestión.

Por consiguiente, si una mezcla de enantiómeros es obtenida durante cualquiera de los siguientes métodos de preparación, puede separarse mediante cromatografía líquida utilizando una fase fija quiral adecuada. Las fases fijas quirales adecuadas son, por ejemplo, polisacáridos, en particular derivados de celulosa o amilosa. Las fases fijas quirales basadas en polisacáridos comercialmente disponibles son ChiralCel™ CA, QA, OB, OC, OD, OF, OG, OJ y OK y Chiralpak™ AD, AS, OP(+) y OT(+). Los eluyentes apropiados o fases móviles para utilizar en combinación con dichas fases fijas quirales de polisacáridos son hexano y similares, modificado con un alcohol como ser etanol, isopropanol y similares.

Los términos cis y trans se utilizan en la presente de acuerdo con la nomenclatura de Chemical Abstracts y se refieren a la posición de los sustituyentes en una porción del anillo.

La configuración estereoquímica absoluta de los compuestos de poliarilcarboxamida de fórmula (I) y de los intermediarios utilizados en su preparación puede determinarse fácilmente por los expertos en la técnica utilizando métodos bien conocidos como ser, por ejemplo, difracción por rayos X.

Por añadidura, algunos compuestos de poliarilcarboxamida de fórmula (I) y algunos de los intermediarios utilizados en su preparación pueden exhibir polimorfismo. Debe entenderse que la presente invención abarca cualquier forma polimórfica que posee propiedades útiles en el tratamiento de las condiciones señaladas anteriormente.

Un grupo de compuestos interesantes consiste en aquellos compuestos de fórmula (I) en donde uno o más de las siguientes restricciones son aplicables:

- a) R^1 es hidrógeno;
- b) R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- c) R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- d) R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o trifluorometilo;
- e) p^1 es 1;
- f) p^2 es 1;
- g) p^3 es 1;
- h) el radical bivalente A es alcanodiilo C_{1-6} sustituido con un grupo arilo, en particular A es un grupo metileno sustituido con fenilo;
- i) B es alquilo C_{1-4} o alquilamino C_{1-10} .

Los compuestos interesantes son aquellos compuestos de fórmula (I) en la cual Z_1 , Z_2 , X_2 y X_3 tomados en forma conjunta forman un heterociclo de seis miembros.

Los compuestos particulares son aquellos compuestos de fórmula (I) en donde el radical B representa metiloxi o etiloxi.

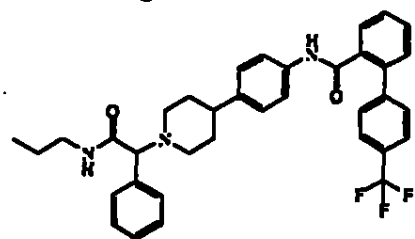
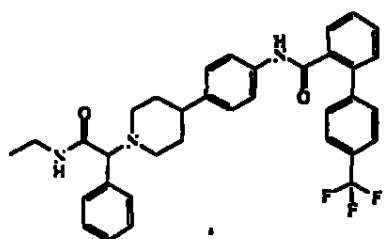
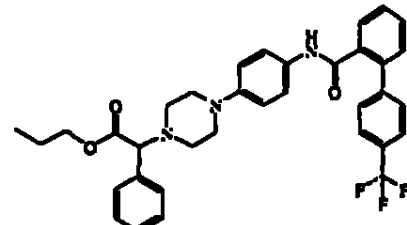
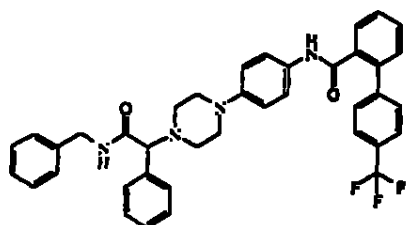
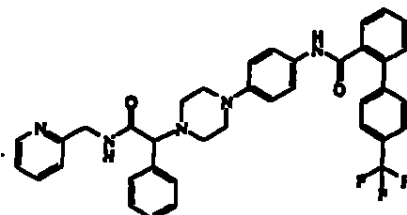
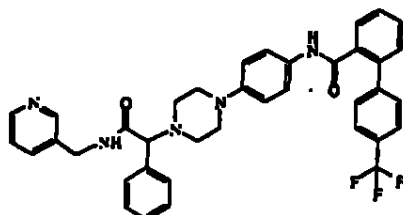
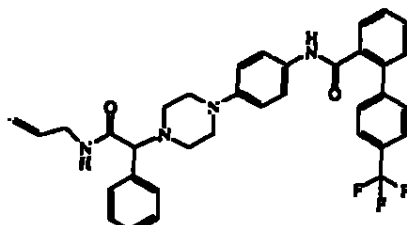
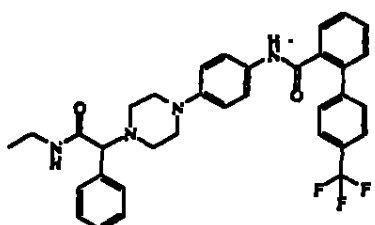
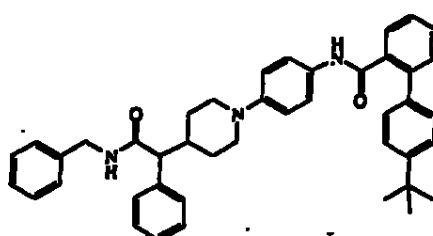
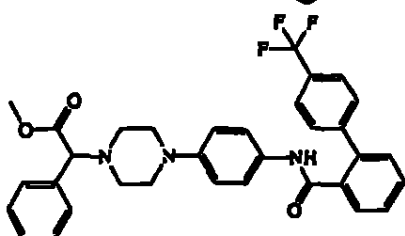
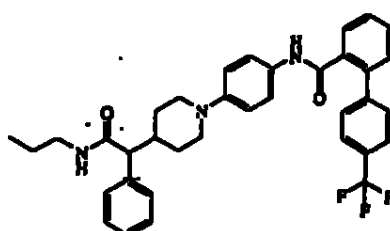
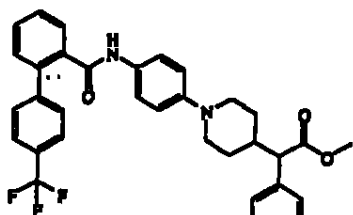
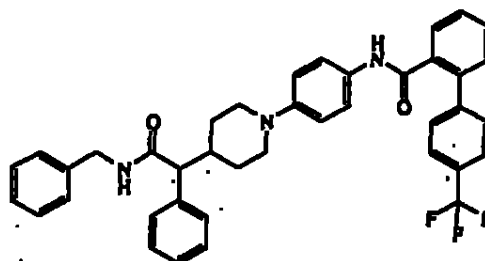
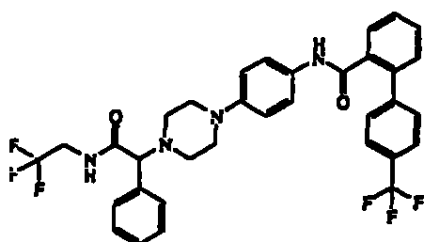
Otros compuestos en particular son aquellos compuestos de fórmula (I), en donde R_2 y/o R_3 es/son alquilo C_{1-4} .

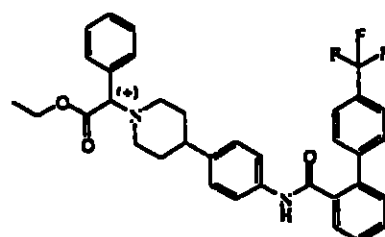
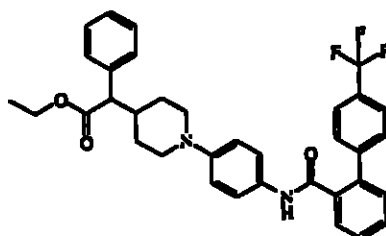
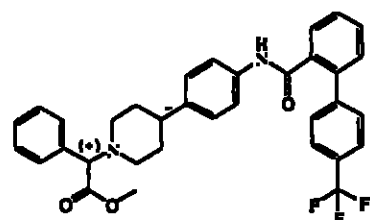
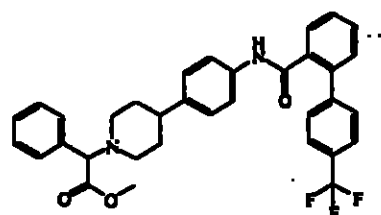
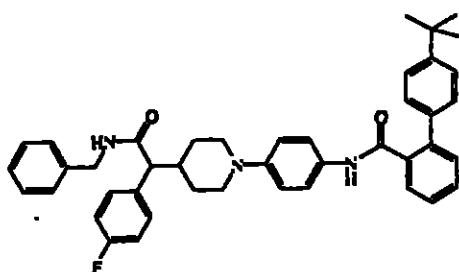
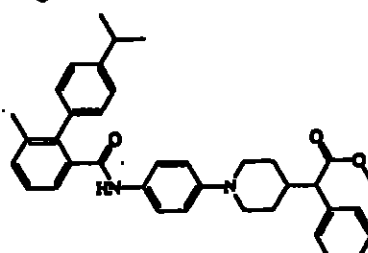
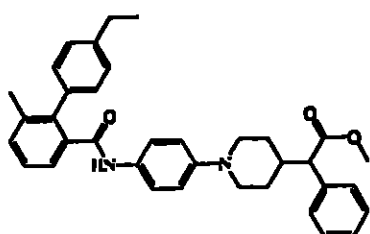
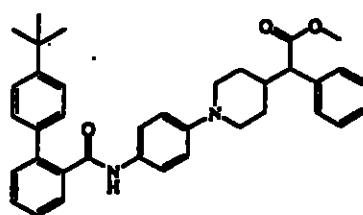
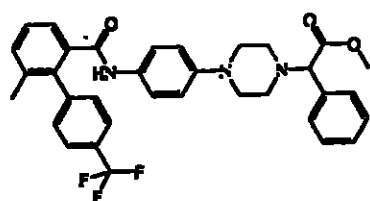
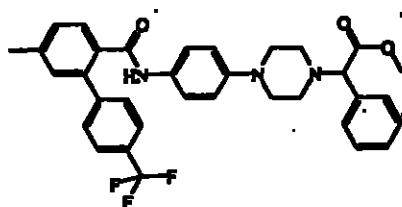
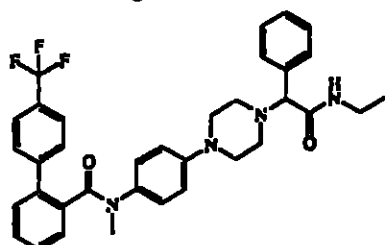
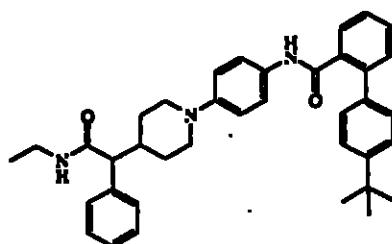
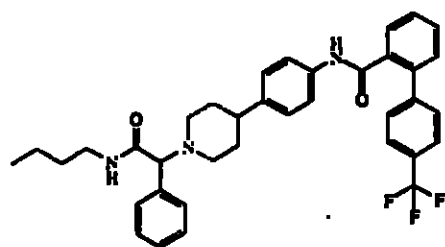
Aun otros compuestos en particular son aquellos compuestos de fórmula (I) en donde R_4 es alquilo C_{1-4} o trifluorometoxi.

Los compuestos más preferidos son aquellos compuestos en particular de fórmula (I) en donde Z_1 , Z_2 , X_2 y X_3 tomados en forma conjunta forman un grupo piperidina o piperazina y X_1 es un enlace directo.

Los compuestos más preferidos de fórmula (I) son aquellos compuestos en donde R_2 y R_3 son cada uno hidrógeno y R_4 es hidrógeno, trifluorometilo, cloro o ter-butilo.

Los compuestos más preferidos de fórmula (I) son

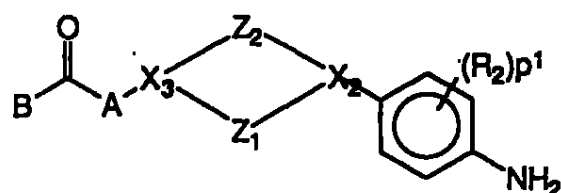




y las formas estereoisoméricas, las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, o los N-óxidos de los mismos.

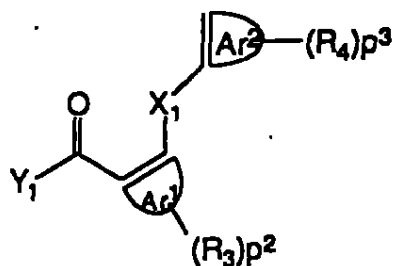
Una ventaja de la presente invención es la facilidad con la cual se pueden fabricar los compuestos de fórmula (I) mediante una alta cantidad de procesos diferentes. Algunos de estos procesos serán descritos, a continuación, en detalle, sin pretender proveer una lista exhaustiva de los métodos para preparar dichos compuestos.

Un primer proceso para preparar un compuesto de poliarilcarbóxima de acuerdo con esta invención es un proceso en el cual una fenilamina intermediaria que tiene la fórmula



(II)

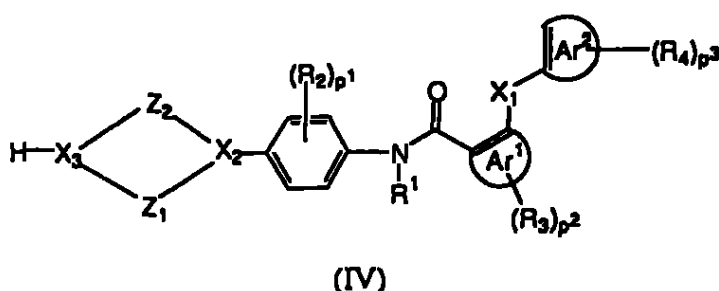
en la cual Z_1 , Z_2 , X_2 , X_3 , p^1 , R_1 , R_2 , A y B son como se definieron en la fórmula (I), se hace reaccionar con un ácido poliarilcarboxílico o haluro que tiene la fórmula (III),



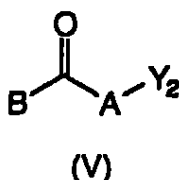
(III)

en la cual X_1 , Ar^1 , Ar^2 , p^2 , p^3 , R_3 y R_4 son como se definieron en la fórmula (I) e Y_1 se selecciona entre hidroxilo y halo, en por lo menos un solvente inerte a la reacción y optativamente en presencia de una base adecuada, comprendiendo dicho proceso adicionalmente en forma optativa convertir un compuesto de fórmula (I) en su sal de adición, y/o preparar sus formas estereoquímicamente isoméricas. En el caso en que Y_1 es hidroxilo, puede ser conveniente activar el ácido bifenilcarboxílico de fórmula (III) agregando una cantidad efectiva de un promotor de la reacción. Los ejemplos no limitativos de tales promotores de la reacción incluyen carbonildiidimidazol, diimidaz como ser N,N'-díciclohexilcarbodiimida o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y sus derivados funcionales. Para este tipo de procedimiento de acilación, se prefiere utilizar un solvente aprótico polar como ser, por ejemplo, cloruro de metileno. Las bases adecuadas para llevar a cabo este primer proceso incluyen aminas terciarias como ser trietilamina, trisopropilamina y similares. Las temperaturas adecuadas para llevar a cabo el primer proceso de la invención típicamente oscilan entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 140°C, dependiendo del solvente en particular utilizado, y más frecuentemente será la temperatura de ebullición de dicho solvente.

Un segundo proceso para preparar un compuesto de poliarilcarboxamida de acuerdo con esta invención, en donde X_3 es nitrógeno, es un proceso en el cual un intermediario que tiene la fórmula



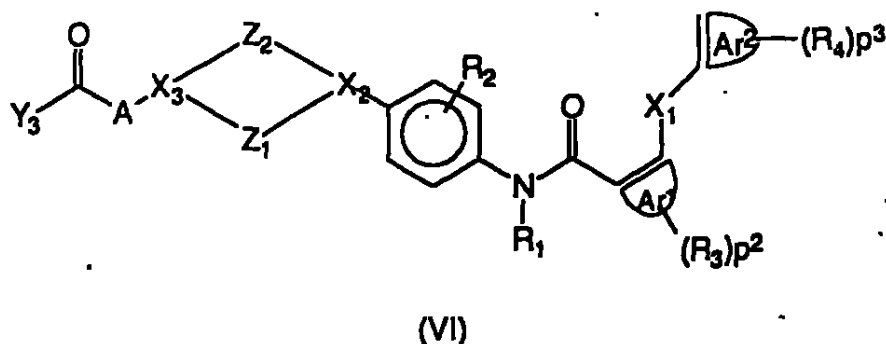
en la cual Z_1 , Z_2 , X_1 , X_2 , p^1 , p^2 , p^3 , Ar^1 , Ar^2 , R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se definieron en la fórmula (I) y X_3 es nitrógeno, se hace reaccionar con un reactivo que tiene la fórmula (V)



en donde A y B son como se definieron en la fórmula (I) e Y_2 se selecciona entre halo, tosiloxi, mesiloxi, naftilsulfoniloxi o $-A-Y_2$ es R'_5COR_5 , en donde R_5 y R'_5 son tales que el radical R'_5CHR_5 es abarcado por la definición de A en la fórmula (I), en por lo menos un solvente inerte a la reacción y optativamente en presencia de por lo menos un activador de la sustitución nucleófila adecuado y/o una base adecuada, comprendiendo dicho proceso además optativamente convertir un compuesto de fórmula (I) en su sal de adición, y/o preparar las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos. Cuando Y_2 es halo, el procedimiento de acoplamiento por alquilación puede efectuarse, por ejemplo, en presencia de carbonato de sodio o potasio o de una amina terciaria como ser trietilamina o diisopropiletilamina en un solvente como ser dimetilformamida o metilisopropilcetona y optativamente en presencia de una cantidad catalítica de yoduro de potasio a fin de aumentar la sustitución nucleófila. Los intermediarios de fórmula (IV) en donde X_3 es nitrógeno también pueden ser N-alquilados en forma reductiva por medio de un aldehído o de una cetona de fórmula (V) en donde $-A-Y_2$ es R'_5COR_5 , formando de ese modo compuestos de fórmula (I). Dicha N-alquilación reductiva puede efectuarse en un solvente inerte a la reacción como ser, por ejemplo, tolueno, metanol, tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos, y en presencia de un agente reductor. Los ejemplos no limitativos de

tales agentes reductores incluyen hidrógeno y borohidruros, por ejemplo borohidruro de sodio, borohidruro de zinc, borohidruro de litio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de triacetoxi y similares. Cuando se utiliza un borohidruro como el agente reductor, puede ser conveniente llevar a cabo la N-alquilación en presencia adicional de un catalizador. Los ejemplos no limitativos de tales catalizadores incluyen los alcóxidos de metales de transición, por ejemplo isopropóxido de titanio(IV), n-butóxido de titanio(IV) y similares, como se describe en J. Org. Chem. (1990), 55:2552-4. Cuando se utiliza hidrógeno como el agente reductor, puede ser conveniente llevar a cabo la N-alquilación en presencia adicional de un catalizador. Los ejemplos no limitativos de los catalizadores adecuados para este propósito incluyen un metal noble soportado en un portador como ser, por ejemplo, paladio sobre carbón o platino sobre carbón. La formación de una base de Schiff en un primer paso de dicha reacción de N-alquilación reductiva puede adicionalmente aumentarse mediante la presencia adicional de un reactivo adecuado como ser terbutóxido de aluminio, óxido de calcio, hidruro de calcio y similares. Un veneno- catalizador apropiado, por ejemplo tiofeno, butanotiol, azufre de quinolina o similares, también puede ser agregado a la mezcla de reacción a fin de evitar la hidrogenación indeseada de ciertos grupos funcionales en los reactivos y/o el producto de reacción. La agitación y optativamente la temperatura elevada y/o la presión pueden aumentar adicionalmente el índice de ese tipo de reacción.

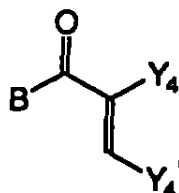
Un tercer proceso para preparar un compuesto de poliarilcarboxamida de la invención es un proceso en el cual un intermediario que tiene la fórmula



en la cual Z_1 , Z_2 , X_1 , X_2 , X_3 , p^1 , p^2 , p^3 , Ar^1 , Ar^2 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y A son como se definieron en la fórmula (I) e Y_3 se selecciona entre halo e hidroxi, se hace reaccionar con un reactivo de la fórmula BH , en donde B es NR_6R_7 o OR_8 y R_6 , R_7 y R_8 son como se definieron en la fórmula (I), en por lo menos un solvente inerte a la reacción y optativamente en presencia de por lo menos un reactivo de acoplamiento adecuado y/o una base adecuada, comprendiendo dicho proceso además optativamente convertir un compuesto de fórmula (I) en su sal de adición, y/o preparar sus formas estereoquímicamente isoméricas. En el caso en el cual Y_3 sea hidroxi, puede ser conveniente activar el ácido carboxílico de fórmula (VI) agregando una cantidad efectiva de un promotor de la reacción. Los ejemplos no limitativos de tales promotores de la reacción incluyen carbonildiimidazol, diimidas como ser N,N' -diciclohexilcarbodiimida o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y sus derivados funcionales. En el caso de utilizarse un reactivo quiralmente puro de fórmula (V), una reacción rápida y libre de enantiomerización del intermediario de fórmula (VI) con dicho reactivo puede llevarse a cabo en presencia adicional de una cantidad efectiva de un compuesto como ser hidroxibenzotriazol, hexafluorofosfato de benzotriazoliloxitris(dimetilamino)fosfonio, hexafluorofosfato de tetrapirrolidinofosfonio, hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio o un derivado funcional de los mismos, como ser lo descrito por D. Hudson, J. Org. Chem. (1988), 53:617. En caso de que Y_3 sea hidroxi y B sea OR_8 , entonces la reacción de esterificación puede llevarse a cabo convenientemente en presencia de una cantidad efectiva de un ácido como ser ácido sulfúrico y similares.

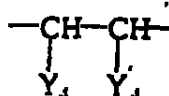
Un cuarto proceso para preparar un compuesto de poliarilcarboxamida de acuerdo con esta invención en donde X_3 es nitrógeno y en donde A es un grupo adecuado para una reacción de adición Michael, es un proceso en el cual un

intermediario que tiene la fórmula (IV), en la cual X_3 es nitrógeno, se hace reaccionar con un reactivo de la fórmula (VII)



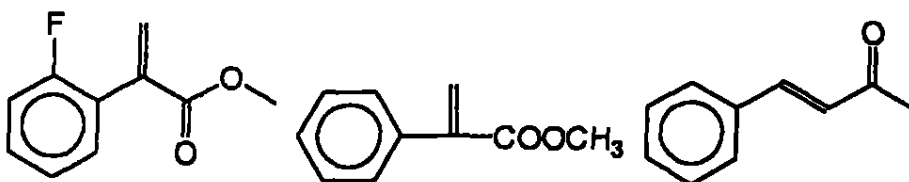
(VII)

en la cual B es como se definió en la fórmula (I), y Y_4 y Y'_4 son tales que el radical

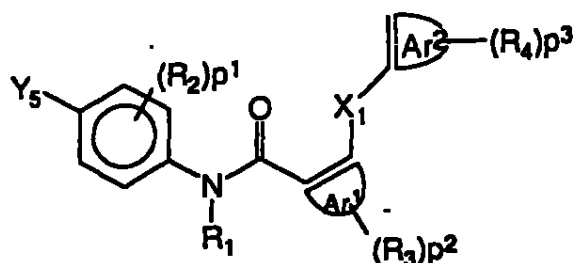


es abarcado por la definición de A en la fórmula (I), en por lo menos un solvente inerte a la reacción, comprendiendo dicho proceso además optativamente convertir un compuesto de fórmula (I) en su sal de adición, y/o preparando sus formas estereoquímicamente isoméricas. El solvente inerte a la reacción puede ser, por ejemplo, dimetilformamida o metanol y la temperatura de reacción puede ser el punto de ebullición de dicho solvente. Contrariamente a la mayoría de los procesos alternativos para preparar los compuestos de poliarilcarboxamida de esta invención, este cuarto proceso no requiere la presencia de un catalizador o de otro tipo de reactivo de acoplamiento a fin de producir cuantitativamente el compuesto buscado. Una base como ser carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similar puede agregarse optativamente a la mezcla de reacción. Como se definió convencionalmente en la técnica, A preferentemente es un compuesto carbonilo α,β -insaturado, como ser una cetona o un éster, el átomo de carbono β de cual es susceptible a un ataque

nucleófilo. Los ejemplos no limitativos de los grupos A adecuados para ese tipo de reacción de adición Michael incluyen por ejemplo:

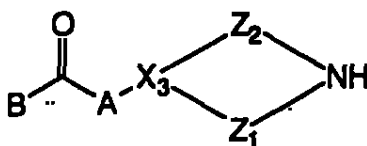


Un quinto proceso para preparar un compuesto de poliarilcarboxamida de acuerdo con esta invención es un proceso en el cual un intermediario que tiene la fórmula (VIII)



(VIII)

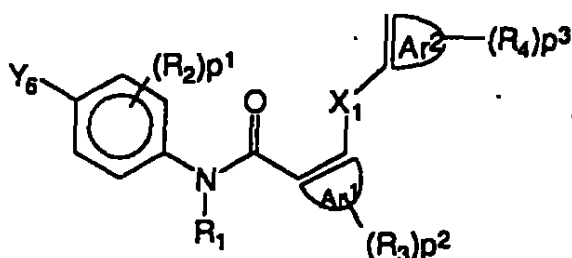
en la cual X_1 , p^1 , p^2 , p^3 , Ar^1 , Ar^2 , R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se definieron en la fórmula (I) y Y_5 se selecciona entre halo, $B(OH)_2$, alquilboronatos y sus análogos cíclicos, se hace reaccionar con un reactivo que tiene la fórmula (IX)



(IX)

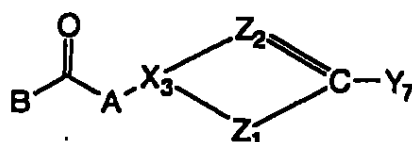
en la cual Z_1 , Z_2 , X_3 , A y B son como se definieron en la fórmula (I), en por lo menos un solvente inerte a la reacción y optativamente en presencia de por lo menos un reactivo de acoplamiento de metales de transición y/o por lo menos un ligando adecuado, comprendiendo dicho proceso además optativamente convertir un compuesto de fórmula (I) en su sal de adición, y/o preparando sus formas estereoquímicamente isoméricas. Este tipo de reacción es conocida en la técnica como la reacción de Buchwaldt, puede encontrarse referencia a los reactivos de acoplamiento de metales aplicables y/o ligandos adecuados, por ejemplo compuestos de paladio como ser tetra(trifenilfosfina) de paladio, dipaladio de tris(dibenciliden-acetona), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y similares, por ejemplo, en *Tetrahedron Letters* (1996) 37(40) 7181-7184 y *J.Am.Chem.Soc.* (1996) 118:7216. Si Y_5 es $B(OH)_2$, su alquilboronato o análogo cíclico, entonces acetato cúprico debería utilizarse como el reactivo de acoplamiento, de acuerdo con *Tetrahedron Letters* (1998) 39:2933-6.

Un sexto proceso para preparar un compuesto de poliarilcarboxamida de acuerdo con esta invención es un proceso en el cual un intermediario que tiene la fórmula (X)



(X)

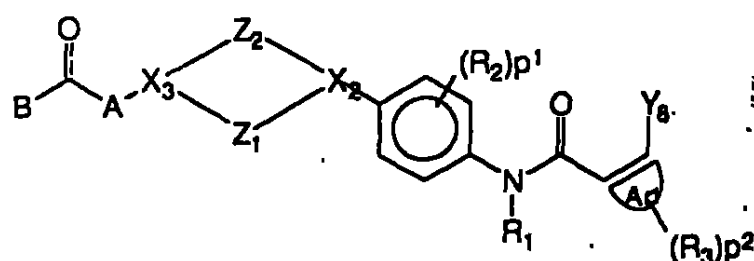
en la cual p^1 , p^2 , p^3 , Ar^1 , Ar^2 , X_1 , R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se definieron en la fórmula (I), se hace reaccionar con un reactivo que tiene la fórmula (XI)



(XI)

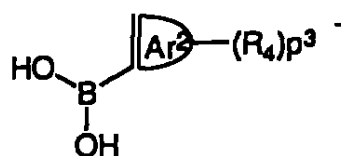
en la cual Z_1 , Z_2 , X_3 , A y B son como se definieron en la fórmula (I), uno de Y_6 y Y_7 se selecciona entre bromo, yodo y trifluorometilsulfonato y el otro de Y_6 y Y_7 se selecciona entre tri(alquil C_{1-4})estaño, $B(OH)_2$, alquilboronatos y sus análogos cíclicos, en por lo menos un solvente inerte a la reacción y optativamente en presencia de por lo menos un reactivo de acoplamiento de metales de transición y/o por lo menos un ligando adecuado como ser paladio asociado con trifenilfosfina, trifenilarsina y similares, comprendiendo dicho proceso además optativamente convertir un compuesto de fórmula (I) en su sal de adición, y/o preparando sus formas estereoquímicamente isoméricas. Este tipo de reacción es conocida en la técnica como la reacción de Stille o la reacción de Suzuki, puede encontrarse referencia a los reactivos de acoplamiento de metales de transición aplicables y/o ligandos adecuados, por ejemplo en *Syn. Letters* (1998)6, 671-5, en *Chem. Rev.* (1999)99(6) 1549-1581 y en *The Stille Reaction* (John Wiley & Sons, Inc.) ISBN 0-471-31273-8.

Un séptimo proceso para preparar un compuesto de poliarilcarboxamida de acuerdo con esta invención es un proceso en el cual un intermediario que tiene la fórmula (XII)



(XII)

en la cual Z_1 , Z_2 , X_2 , X_3 , p^1 , p^2 , Ar^1 , R_1 , R_2 , R_3 , A y B son como se definieron en la fórmula (I) y Y_6 se selecciona entre bromo, yodo y trifluorometilsulfonato, se hace reaccionar con un ácido aril-bórico que tiene la fórmula (XIII a)



(XIII-a)

en la cual p^3 , Ar^2 y R_4 son como se definieron en la fórmula (I), o con un reactivo de aril-estaño que tiene la fórmula (XIII b)



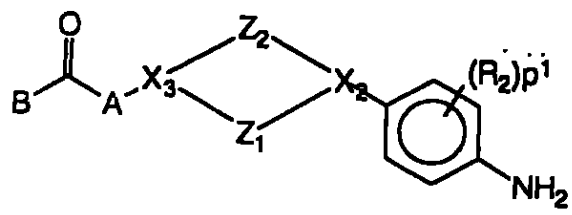
(XIII-b)

en la cual R_3 , R_4 , Ar^2 y p^3 son como se definieron en la fórmula (I), en por lo menos un solvente inerte a la reacción y optativamente en presencia de por lo menos un reactivo de acoplamiento de metales de transición y/o por lo menos un ligando adecuado, comprendiendo dicho proceso además optativamente convertir un compuesto de fórmula (I) en su sal de adición, y/o preparando sus formas estereoquímicamente isoméricas. Este tipo de reacción es conocida en la técnica como la reacción de Stille o la reacción de Suzuki, puede encontrarse referencia a los reactivos de acoplamiento de metales de transición aplicables y/o ligandos adecuados, por ejemplo en la bibliografía antes citada. Los ejemplos de reactivos de acoplamiento para este proceso son, por ejemplo, dicloropaladio de bis(trifenilfosfina) y diacetilpaladio. Ejemplos de solventes inertes a la reacción para esta reacción son 1,4-dioxano, tolueno, dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetiléter y similares.

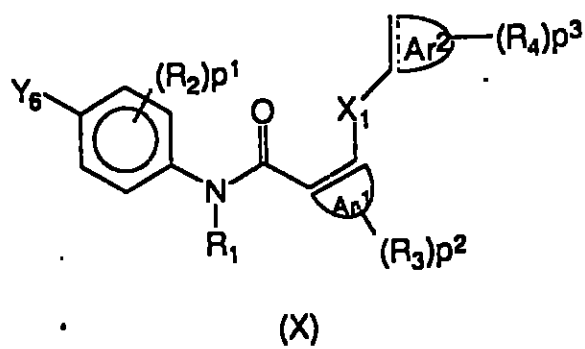
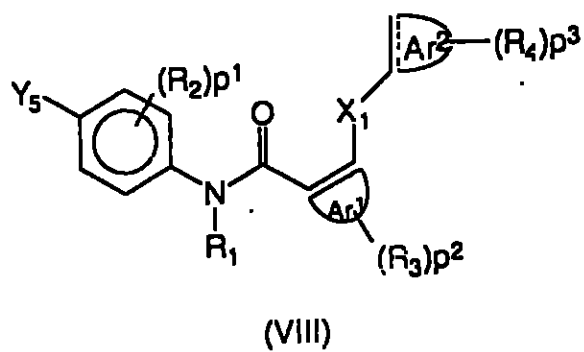
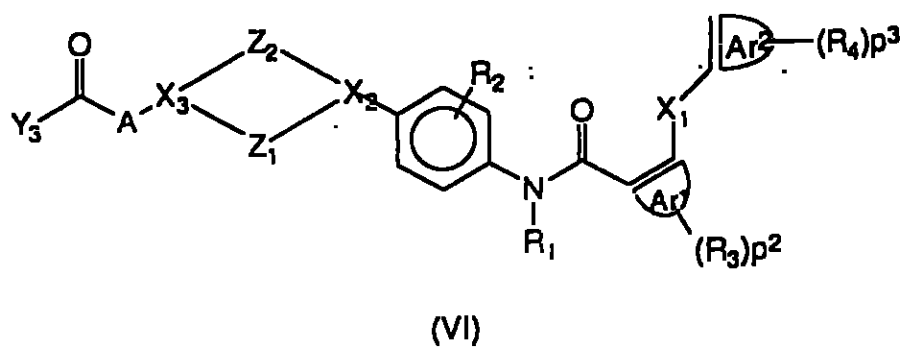
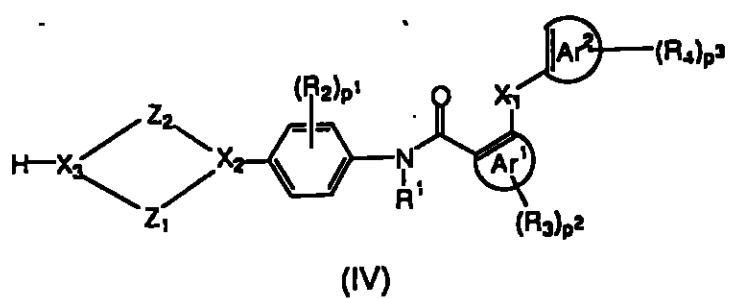
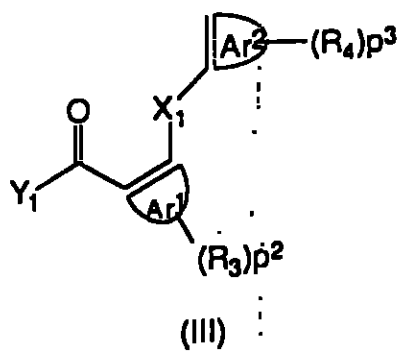
Adicionalmente, un proceso para preparar un compuesto de poliarilcarboxamida de la fórmula (I) en la cual B es NR_6R_7 , a partir de un compuesto de poliarilcarboxamida de la fórmula (I) en la cual B es OR_5 es un proceso que comprende en un primer paso hidrolizar este último y en un segundo paso hacer reaccionar el ácido carboxílico correspondiente resultante con una amina que tiene la fórmula HNR_6R_7 en por lo menos un solvente inerte a la reacción y además optativamente comprende convertir el compuesto resultante de fórmula (I) en la cual B es NR_6R_7 en su sal de adición, y/o preparar sus formas estereoquímicamente isoméricas. El primer paso de hidrólisis es preferentemente efectuado en un medio ácido como ser ácido clorhídrico fuertemente concentrado y optativamente en presencia de un solvente orgánico como ser dioxano.

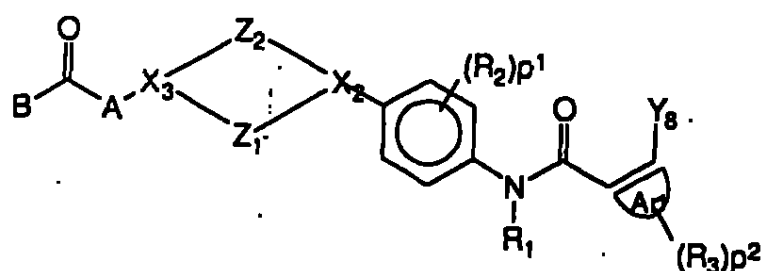
Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser preparados, en forma conveniente, utilizando técnicas de síntesis en fase sólida. En general, la síntesis en fase sólida involucra hacer reaccionar un intermediario en una síntesis con un soporte de polímero. Este intermediario soportado por polímero puede ser luego llevado a través de una cantidad de pasos sintéticos. Después de cada paso, se eliminan las impurezas filtrando la resina y lavándola varias veces con diversos solventes. En cada paso, la resina puede dividirse para que reaccione con diversos intermediarios en el paso siguiente permitiendo de ese modo la síntesis de una gran cantidad de compuestos. Después del último paso en el procedimiento, la resina es tratada con un reactivo o proceso para disociar la resina de la muestra. Más explicaciones detalladas de las técnicas utilizadas en la química de fase sólida se describen en, por ejemplo, "The Combinatorial Index" (B. Bunin, Academic Press) y Novabiochem's 1999 Catalogue & Peptide Synthesis Handbook (Novabiochem AG, Suiza) ambas incorporadas en la presente como referencia.

Adicionalmente, la invención provee compuestos de cualquiera de las fórmulas (II), (III), (IV), (VI), (VIII), (X) y (XII) que aparecen a continuación:



(II)





(XII)

en la cual:

- Z_1 se selecciona entre $(CH_2)_n$ en donde n es 1 a 3, CH_2CH_2O y OCH_2CH_2 ;
- Z_2 es $(CH_2)_m$ en donde m es 1 ó 2;
- X_1 representa O, CH_2 , CO, NH, CH_2O , OCH_2 , CH_2S , SCH_2 o un enlace directo;
- X_2 y X_3 son individualmente independientemente seleccionados entre CH, N y un átomo de carbono sp^2 ;
- R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- Ar^1 es un anillo aromático seleccionado entre fenilo, naftalenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, furanilo y tienilo, optativamente sustituido con uno o dos sustituyentes R_3 ;
- Ar^2 es un anillo aromático seleccionado entre fenilo, naftalenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, furanilo y tienilo, optativamente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R_4 ;
- cada R_2 y R_3 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , halo y trifluorometilo;

- cada R_4 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} , halo, hidroxilo, mercapto, ciano, nitro, alquiltio C_{1-4} o polihaloalquilo C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-4} y di(alquil C_{1-4})amino;
- p^1 y p^2 son cada uno 0 a 2;
- p^3 es 0 a 3;
- X_1 y R_4 tomados conjuntamente con los anillos aromáticos a los cuales están unidos pueden formar un grupo fluoren-1-ilo o un grupo fluoren-4-ilo;
- A representa un alcanodiilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre arilo, heteroarilo y cicloalquilo C_{3-10} ; oxígeno; o un enlace directo;
- B representa hidrógeno; alquilo C_{1-10} ; arilo o heteroarilo cada uno optativamente sustituido con un grupo seleccionado entre halo, ciano, nitro, alquiloxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-10} , di(alquil C_{1-10})amino, acilo C_{1-10} , alquiltio C_{1-10} , alcóxicarbonilo C_{1-10} , alquilaminocarbonilo C_{1-10} y di(alquil C_{1-10})aminocarbonilo; arilalquilo C_{1-10} ; heteroarilalquilo C_{1-10} ; cicloalquilo C_{3-10} ; polihaloalquilo C_{1-6} ; alquenilo C_{3-6} ; alquinilo C_{3-6} ; NR_6R_7 ; o OR_6 ;
- R_6 y R_7 cada uno representa independientemente hidrógeno; alquilo C_{1-10} , arilo o heteroarilo cada uno optativamente sustituido con un grupo seleccionado entre halo, ciano, alquiloxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-10} , di(alquil C_{1-10})amino, acilo C_{1-10} , alquiltio C_{1-10} , alquilaminocarbonilo C_{1-10} y di(alquil C_{1-10})aminocarbonilo; arilalquilo C_{1-10} ; heteroarilalquilo C_{1-10} ; cicloalquilo C_{3-10} ; policicloalquilo C_{7-10} , polihaloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{3-6} , alquinilo C_{3-6} , benzo-cicloalquilo- C_{5-6} fusionado, y en donde R_6 y R_7 tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un radical heterocíclico saturado C_{4-6} ;
- R_8 representa alquilo C_{1-10} , arilo o heteroarilo cada uno optativamente sustituido con un grupo seleccionado entre halo, ciano, nitro, alquiloxi C_{1-4} , amino,

alquilamino C_{1-10} , di(alquil C_{1-10})amino, acilo C_{1-10} , alquiltio C_{1-10} , alquilaminocarbonilo C_{1-10} y di(alquil C_{1-10})aminocarbonilo; arilalquilo C_{1-10} ; heteroarilalquilo C_{1-10} ; cicloalquilo C_{3-10} ; policicloalquilo C_{7-10} , polihaloalquilo C_{1-8} , alquenilo C_{3-8} , alquinilo C_{3-8} o benzo-cicloalquilo- C_{5-8} fusionado;

- cuando X_3 es CH, A también puede representar un átomo de nitrógeno sustituido con hidrógeno, alquilo C_{1-10} , arilo, heteroarilo, arilalquilo C_{1-10} , heteroarilalquilo C_{1-10} o cicloalquilo C_{3-10} ;

- Y_1 y Y_3 son cada uno independientemente seleccionado entre hidroxilo y halo;

Y_5 se selecciona entre halo, $B(OH)_2$, alquilboronatos y análogos cíclicos de los mismos; y

- Y_6 e Y_8 son cada uno independientemente seleccionado entre bromo, yodo y trifluorometilsulfonato,

los cuales son útiles como intermediarios para la preparación de los compuestos de poliarilcarboxamida de la presente invención. A su vez, la presente invención provee métodos para preparar las familias antes mencionadas de compuestos intermediarios, como se describe en los ejemplos que anteceden.

Los compuestos de poliarilcarboxamida de fórmula (I), las formas de N-óxido, las sales farmacéuticamente aceptables y las formas estereoisoméricas de los mismos poseen actividad inhibidora de apolipoproteína B favorable y actividad reductora de lípidos concomitante. Por lo tanto, los presentes compuestos son útiles como un medicamento especialmente en un método para tratar pacientes que sufren de hiperlipidemia, obesidad, aterosclerosis o diabetes tipo II. En particular, los presentes compuestos pueden utilizarse para la fabricación de un medicamento para tratar trastornos causados por un exceso de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) o lipoproteínas de baja densidad (LDL), y

especialmente trastornos causados por el colesterol asociado con dichas VLDL y LDL.

La relación causal entre la hipercolesterolemia, particularmente aquella asociada con concentraciones en plasma aumentadas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), y la aterosclerosis y enfermedad cardiovascular prematura está bien establecida. VLDL es secretada por el hígado y contiene apolipoproteína B (apo-B); estas partículas sufren degradación en la circulación a LDL, lo cual transporta alrededor del 60 al 70% del colesterol total en suero. Apo-B es también el componente proteico principal de LDL. El colesterol LDL incrementado en suero, debido a la sobresíntesis o metabolismo disminuido, está causalmente relacionado con la aterosclerosis. En contraste, las lipoproteínas de alta densidad (HDL) las cuales contienen apolipoproteína A1, tienen un efecto protector y están inversamente correlacionadas con el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria. Por consiguiente, la relación de HDL/LDL es un método conveniente para evaluar el potencial aterogénico de un perfil lipídico en plasma de individuo.

El mecanismo principal de acción de los compuestos de fórmula (I) parece involucrar la inhibición de la actividad de MTP (proteína de transferencia de triglicéridos microsómica) en hepatocitos y células epiteliales intestinales, dando como resultado una producción de VLDL y quilomicrones reducida, respectivamente. Este es un método novedoso e innovador para la hiperlipidemia, y se espera que baje el colesterol LDL y los triglicéridos a través de la producción hepática reducida de VLDL y la producción intestinal de quilomicrones.

Una gran cantidad de enfermedades genéticas y adquiridas pueden dar como resultado la hiperlipidemia. Se pueden clasificar en estados hiperlipidémicos primarios y secundarios. Las causas más comunes de las hiperlipidemias secundarias son diabetes mellitus, abuso de alcohol, fármacos, hipotiroidismo,

insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, colestasis y bulimia. Las hiperlipidemias primarias son la hipercolesterolemia común, hiperlipidemia combinada familiar, hipercolesterolemia familiar, hiperlipidemia remanente, síndrome de quilomicronemia e hipertrigliceridemia familiar. Los presentes compuestos también pueden ser utilizados para evitar o tratar pacientes que sufren de obesitas o de aterosclerosis, especialmente aterosclerosis coronaria y más en general trastornos los cuales están relacionados con aterosclerosis, como ser enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad vascular periférica, enfermedad vascular cerebral. Los presentes compuestos pueden causar la regresión de la aterosclerosis e inhibir las consecuencias clínicas de la aterosclerosis, particularmente la morbilidad y la mortalidad.

En vista de la utilidad de los compuestos de fórmula (I), se prevee que la presente invención también provee un método para tratar animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, (generalmente denominados en la presente pacientes) que sufren de trastornos causados por un exceso de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) o lipoproteínas de baja densidad (LDL), y especialmente trastornos causados por el colesterol asociado con dicha VLDL y LDL. Por consiguiente, se provee un método de tratamiento para aliviar a los pacientes que sufren de condiciones, como ser, por ejemplo, hiperlipidemia, obesidad, aterosclerosis o diabetes tipo II.

Apo B-48, sintetizada por el intestino, es necesaria para el armado de quilomicrones y, por lo tanto, tiene un rol obligatorio en la absorción intestinal de grasas dietarias. La presente invención provee compuestos de poliarilcarboxamida los cuales actúan como inhibidores de MTP selectivos en el nivel de la pared intestinal.

Adicionalmente, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un portador farmacéuticamente

aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de poliarilcarboxamida que tiene la fórmula (I).

A fin de preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad efectiva del compuesto en particular, en forma de base o de sal de adición, como el ingrediente activo es combinada en mezcla íntima con por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable, portador que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas están, convenientemente, en forma de dosificación unitaria adecuada, preferentemente, para la administración oral, administración rectal, administración percutánea o inyección parenteral.

Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los portadores farmacéuticos líquidos usuales, como ser por ejemplo agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales como ser suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o portadores farmacéuticos sólidos como ser almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y tabletas. Debido a su fácil administración, las tabletas y las cápsulas representan la forma unitaria para dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplea, naturalmente, los portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones para inyección parenteral, el portador farmacéutico comprende, principalmente, agua estéril, si bien pueden incluirse otros ingredientes a fin de mejorar la solubilidad del ingrediente activo. Las soluciones inyectables se pueden preparar, por ejemplo, utilizando un portador farmacéutico que comprende una solución salina, una solución de glucosa o una mezcla de ambas. Las suspensiones inyectables también se pueden preparar utilizando portadores líquidos apropiados, agentes de

suspensión y similares. En composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador farmacéutico puede comprender, optativamente, un agente aumentador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, optativamente combinado con proporciones menores de aditivos adecuados los cuales no causan un efecto perjudicial significativo a la piel. Dichos aditivos pueden seleccionarse a fin de facilitar la administración del ingrediente activo a la piel y/o pueden ser de ayuda para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones tópicas pueden ser administradas en diversas formas, por ejemplo, como un parche transdérmico, un producto para colocar en la zona afectada o como un ungüento. Las sales de adición de los compuestos de fórmula (I), debido a su incrementada solubilidad en agua con respecto a la forma de base correspondiente, son obviamente más adecuadas en la preparación de composiciones acuosas.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas de la invención en forma unitaria de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. "Forma unitaria de dosificación" como se utiliza en la presente se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas unitarias de dosificación son tabletas (incluyendo tabletas ranuradas o recubiertas), cápsulas, píldoras, paquetes en polvo, obleas, soluciones inyectables o suspensiones, cucharadas de té, cucharada y similares, y sus múltiples segregados.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden adoptar la forma de formas de dosis sólidas, por ejemplo, tabletas (tanto en formas tragables como masticables), cápsulas o con

tapas de gel, preparadas por medios convencionales con excipientes y portadores farmacéuticamente aceptables como ser agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y similares), agentes de relleno (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio y similares), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, sílice y similares), agentes desintegrantes (por ejemplo, almidón de papa, glicolato de almidón de sodio y similares), agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio) y similares. Tales tabletas también pueden estar recubiertas por métodos bien conocidos en la técnica.

Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden adoptar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden ser formuladas como un producto seco para mezcla con agua y/u otro portador líquido adecuado antes del uso. Ese tipo de preparaciones líquidas puede ser preparado mediante medios convencionales, optativamente con otros aditivos farmacéuticamente aceptables como ser agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o grasas comestibles hidrogenadas), agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o acacia), portadores no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos o alcohol etílico), endulzantes, saborizantes, agentes enmascaradores y conservantes (por ejemplo metil o propil p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico).

Los endulzantes farmacéuticamente aceptables útiles en las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden preferentemente al menos un endulzante intenso como ser aspartamo, potasio de acesulfamo, ciclamato de sodio, alitamo, un endulzante de dihidrocalcona, monellina, sucralosa (4,1',6'-triclora-4,1',6'-tridesoxigalactosacarosa) de esteviósido o, preferentemente, sacarina, sacarina de sodio o calcio, y optativamente al menos un endulzante voluminoso como ser sorbitol, manitol, fructosa, sacarosa, maltosa,

isomalta, glucosa, jarabe de glucosa hidrogenado, xilitol, caramelo o miel. Los endulzantes intensos se utilizan convenientemente en bajas concentraciones. Por ejemplo, en el caso de sacarina de sodio, dicha concentración puede oscilar entre alrededor del 0,04% y 0,1% (peso/volumen) de la formulación final. El endulzante voluminoso puede utilizarse efectivamente en concentraciones más elevadas que oscilan entre alrededor del 10% y alrededor del 35%, preferentemente entre alrededor del 10% y el 15% (peso/ volumen).

Los sabores farmacéuticamente aceptables los cuales pueden enmascarar los ingredientes de sabor amargo en las formulaciones de baja dosificación son preferentemente sabores frutales como ser cereza, frambuesa, mora o frutilla. Una combinación de dos sabores puede dar muy buenos resultados. En las formulaciones de dosificaciones elevadas, pueden ser necesarios sabores farmacéuticamente aceptables más fuertes como ser Caramel Chocolate [Chocolate con Caramelo], Mint Cool [Menta Fuerte], Fantasy [Fantasía] y similares. Cada sabor puede estar presente en la composición final en una concentración que varía entre alrededor del 0,05% y 1% (peso/ volumen). Las combinaciones de dichos sabores fuertes son ventajosamente utilizadas. Preferentemente, se utiliza un sabor que no sufre ningún cambio o pérdida del gusto y/o del color bajo las circunstancias de la formulación.

Los compuestos de poliarilcarboxamida de esta invención pueden ser formulados para la administración parenteral mediante inyección, convenientemente inyección intravenosa, intra-muscular o subcutánea, por ejemplo mediante inyección de bolos o infusión intravenosa continua. Las formulaciones para inyección pueden estar presentadas en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o envases de múltiples dosis, incluyendo un conservante agregado. Pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener

agentes de la formulación como ser agentes de isotonización, suspensión, estabilizadores y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar presente en forma de polvo para mezclarlo con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua libre de pirógenos estéril, antes del uso.

Los compuestos de polianilcarboxamida de esta invención también pueden ser formulados en composiciones rectales como ser supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales como ser manteca de cacao y/u otros glicéridos.

Los compuestos de polianilcarboxamida de esta invención pueden ser utilizados conjuntamente con otros agentes farmacéuticos, en particular las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender además al menos un agente reductor de lípidos adicional, conduciendo así a una llamada terapia reductora de lípidos de combinación. Dicho agente reductor de lípidos adicional puede ser, por ejemplo, un fármaco conocido convencionalmente utilizado para el manejo de la hiperlipidemia como ser, por ejemplo, una resina secuestrante de ácidos biliares, un derivado de ácidos fibrícos o ácido nicotínico como se mencionó previamente en los antecedentes de la invención. Los agentes que bajan los lípidos adicionales también incluyen otros inhibidores de la biosíntesis de colesterol e inhibidores de la absorción de colesterol, especialmente inhibidores de HMG-CoA reductasa e inhibidores de HMG-CoA sintasa, inhibidores de la expresión de genes de HMG-CoA reductasa, inhibidores de CETP, inhibidores de ACAT, inhibidores de escualeno sintetasa y similares.

Puede utilizarse cualquier inhibidor de HMG-CoA reductasa como el segundo compuesto en el aspecto de la terapia de combinación de esta invención. El término "inhibidor de HMG-CoA reductasa" como se utiliza en la presente, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un compuesto el cual inhibe la biotransformación de la hidroximetilglutaril-coenzima A al ácido

mevalónico como es catalizado por la enzima HMG-CoA reductasa. Ese tipo de inhibición puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica de acuerdo con ensayos estándares, es decir *Methods of Enzymology* (1981) 71:455-509. Ejemplos de compuestos son descritos, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos No. 4.231.938 (incluyendo lovastatina), Patente de los Estados Unidos No. 4.444.784 (incluyendo simvastatina), Patente de los Estados Unidos No. 4.739.073 (incluyendo fluvastatina), Patente de los Estados Unidos No. 4.346.227 (incluyendo pravastatina), EP-A-491.226 (incluyendo rivastatina) y Patente de los Estados Unidos No. 4.647.576 (incluyendo atorvastatina).

Puede utilizarse cualquier inhibidor de HMG-CoA sintasa como el segundo compuesto en el aspecto de terapia de combinación de esta invención. El término "inhibidor de HMG-CoA sintasa" como se utiliza en la presente, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un compuesto el cual inhibe la biosíntesis de la hidroximetilglutaril-coenzima A de acetil-coenzima A y acetoacetil-coenzima A, catalizada por la enzima HMG-CoA sintasa. Ese tipo de inhibición puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica de acuerdo con ensayos estándares, es decir *Methods of Enzymology* (1985) 110:19-26. Ejemplos de compuestos son descritos, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos No. 5.120.729 la cual se refiere a derivados de beta-lactama, Patente de los Estados Unidos No. 5.064.856 referente a derivados de espiro-lactona y la Patente de los Estados Unidos No. 4.847.271 referente a compuestos de oxetano.

Puede utilizarse cualquier inhibidor de la expresión de genes de de HMG-CoA reductasa como el segundo compuesto en el aspecto de terapia de combinación de esta invención. Estos agentes pueden ser inhibidores de la transcripción de HMG-CoA reductasa que bloquean la transcripción de ADN o inhibidores de la traducción que evitan la traducción de ARNm que codifica a la HMG-CoA reductasa en proteína. Ese tipo de inhibidores puede afectar la

transcripción o la traducción directamente o puede ser biotransformado en compuestos que tienen los atributos antes mencionados por una o más enzimas en la cascada biosintética de colesterol o pueden conducir a la acumulación de un metabolito que tiene las actividades antes mencionadas. Ese tipo de regulación puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica de acuerdo con ensayos estándares, es decir *Methods of Enzymology* (1985) 110:9-19. Ejemplos de compuestos son descritos, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos No. 5.041.432 y E.I. Mercer, *Prog.Lip.Res.* (1993) 32:357-416.

Puede utilizarse cualquier inhibidor de CETP como el segundo compuesto en el aspecto de terapia de combinación de esta invención. El término "inhibidor de CETP" como se utiliza en la presente, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un compuesto el cual inhibe el transporte mediado por la proteína de transferencia de éster de colestero (CETP) de diversos ésteres de colestero y triglicéridos de HDL a LDL y VLDL. Ejemplos de compuestos son descritos, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos No. 5.512.548, en *J. Antibiot.* (1996) 49(8): 815- 816 y *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1996) 6:1951- 1954.

Puede utilizarse cualquier inhibidor de ACAT como el segundo compuesto en el aspecto de terapia de combinación de esta invención. El término "inhibidor de ACAT" como se utiliza en la presente, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un compuesto el cual inhibe la esterificación intracelular de colesterol dietario por la enzima acil CoA: colesterol aciltransferasa. Ese tipo de inhibición puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica de acuerdo con ensayos estándares, es decir el método de Heider y otros *Journal of Lipid Research* (1983) 24:1127. Ejemplos de compuestos son descritos, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos No. 5.510.379, en WO 96/26948 y WO 96/10559.

Puede utilizarse cualquier inhibidor de escualeno sintetasa como el segundo compuesto en el aspecto de terapia de combinación de esta invención. El término "inhibidor de escualeno sintetasa" como se utiliza en la presente, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un compuesto el cual inhibe la condensación de dos moléculas de farnesilpírofosfato para formar escualeno, catalizada por la enzima escualeno sintetasa. Ese tipo de inhibición puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica de acuerdo con ensayos estándares, es decir *Methods of Enzymology* (1985) 110:359- 373. Ejemplos de compuestos son descritos, por ejemplo, en EP-A-567.026, en EP-A-645.378 y en EP-A-645.377.

Los expertos en el tratamiento de la hiperlipidemia fácilmente determinarán la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de poliarilcarboxamida de esta invención a partir de los resultados de ensayo presentados más adelante. En general, se contempla que una dosis terapéuticamente efectiva será entre alrededor de 0,001 mg/kg y alrededor de 5 mg/kg de peso corporal, más preferentemente entre alrededor de 0,01 mg/kg y alrededor de 0,5 mg/kg de peso corporal del paciente que va a ser tratado. Puede ser apropiado administrar la dosis terapéuticamente efectiva en la forma de dos o más sub-dosis en intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas sub-dosis pueden ser formuladas como formas de dosificación unitarias, por ejemplo conteniendo cada una entre alrededor de 0,1 mg y alrededor de 350 mg, más particularmente entre alrededor de 1 y alrededor de 200 mg, del ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

La dosificación exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto de poliarilcarboxamida en particular de fórmula (I) utilizado, la condición en particular que se está tratando, la gravedad de la condición que se está tratando, la edad, el peso y la condición física en general del paciente en

particular como así también la otra medicación (incluyendo los agentes que bajan los lípidos adicionales antes mencionados), que el paciente pudiese estar tomando, como es bien sabido por los expertos en la técnica. Adicionalmente, dicha cantidad diaria efectiva puede disminuirse o incrementarse dependiendo de la respuesta del paciente tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de poliarilcarboxamida de la presente invención. Los rangos de la cantidad diaria efectiva antes mencionados son, por ende, solo pautas.

Parte Experimental

En los procedimientos descritos más adelante se utilizaron las siguientes abreviaturas: "ACN" representa acetonitrilo; "THF" representa tetrahidrofurano; "DCM" representa diclorometano; "DIPE" representa diisopropiléter; "DMF" significa N,N-dimetil-formamida; "NMP" significa N-metil-2-pirrolidona; "TFA" significa ácido trifluoroacético; "TIS" significa triisopropilsilano; "DIPEA" significa diisopropiletilamina; "TMSOTf" significa trimetilsililtriflato y "MIK" significa metilisobutilcetona. Extrelut™ es un producto de Merck KgaA, Darmstadt, Alemania, y es una columna corta que comprende tierra de diatomeas.

A. Preparación de compuestos intermediarios

EJEMPLO A.1

Se agregó por goteo ácido bencenacético de α -bromo-metiléster (0,026 mol) a una mezcla de 1-(4-nitrofenil)piperazina (0,028 mol) y Na_2CO_3 (0,024 mol) en DMF (150 ml) mientras se agitaba. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 66 horas, se volcó en agua helada (500 ml) y se agitó durante 30 minutos. El precipitado se separó por filtración y se disolvió en DCM. La solución orgánica se secó, se filtró y el solvente se evaporó. Esta fracción fue purificada sobre gel de sílice en un filtro de vidrio (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1). Las fracciones puras fueron recogidas y el solvente fue evaporado. Parte de esta fracción fue

agitada en etanol. El precipitado fue separado por filtración y secado, proporcionando 0,04 g de (±)-metil 4-(4-nitrofenil)-α-fenil-1-piperazinacetato (intermediario 1, punto de fusión 92°C).

EJEMPLO A.2

Una mezcla del intermediario (1) (0,026 mol) y KOH (0,13 mol) en etanol (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se calentó a 50°C durante 2,5 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado fue separado por filtración, se agitó en 2-propanol, se separó por filtración, se lavó tres veces con 2-propanol y se secó. Esta fracción se agitó y se sometió a reflujo en 2-propanol. Se agregó HCl/2-propanol 6N (19,94 ml). La mezcla se agitó y se sometió a reflujo, se filtró caliente y se agitó en agua (350 ml). El precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 5,94 g de monohidrato de ácido (±)-4-(4-nitrofenil)-α-fenil-1-piperazinacético (intermediario 2).

EJEMPLO A.3

Una mezcla del intermediario (1) (0,0136 mol) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,02 mol) en DCM (125 ml) se agitó durante dos horas para dar mezcla (1). Una mezcla de 2,2,2-trifluoroetilamina (0,014 mol) en DCM (25 ml) se agitó. Se agregó trietilamina (1,5 g) y la mezcla se agitó durante 5 minutos para dar la mezcla (2). Las mezclas (1) y (2) fueron combinadas. La mezcla resultante se agitó durante la noche y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/ CH₃OH 98/2). Las fracciones puras fueron recogidas y el solvente fue evaporado. Esta fracción fue purificada mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/hexano/ acetato de etilo 50/20/30). Las fracciones puras fueron recogidas y el solvente fue evaporado, proporcionando 2,3 g de (±)-4-(4-nitrofenil)-α-fenil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1-piperazinacetamida (intermediario 3).

EJEMPLO A.4

Una mezcla del intermediario (3) (0,0054 mol) en metanol (150 ml) se hidrogenó con Pd/C 10% (1 g) como catalizador en presencia de una solución de tiofeno al 4% (1 ml). Después de la absorción de hidrógeno (2 equivalentes), el catalizador se separó por filtración y el filtrado fue evaporado. El residuo se trituró en DIPE. El precipitado fue separado por filtración y secado, proporcionando 1,5 g de ($\pm$)-4-(4-aminofenil)- α -fenil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1-piperazinacetamida (intermediario 4, punto de fusión 136°C).

EJEMPLO A.5

Una mezcla de cloruro de 4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonilo (0,185 mol) en DCM (1500 ml) y trietilamina (50 ml) se agitó en un baño de hielo durante 5 minutos. 4-[4-(Fenilmetil)-1-piperazinil]-bencenammina (0,37 mol) en DCM (500 ml) se agregó por goteo. La mezcla se agitó durante 3 horas. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se trituró en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 99,8 g de N-[4-[4-(fenilmetil)-1-piperazinil]fenil]-4'-(trifluoro-metil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida (intermediario 5, punto de fusión 180°C).

EJEMPLO A.6

Una mezcla del intermediario (5) (0,19 mol) en metanol (600 ml) y THF (600 ml) se hidrogenó durante la noche con Pd/C 10% (3 g) como catalizador. Después de la absorción de hidrógeno (1 equivalente), el catalizador fue separado por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo fue triturado en DIPE. El precipitado se separó por filtración, se secó y se disolvió en agua. La mezcla fue alcalinizada con Na₂CO₃ y luego fue extraída con DCM. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo fue triturado en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 40 g de N-

[4-(1-piperazinil)fenil]-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida (intermediario 6).

EJEMPLO A.7

Una mezcla de ácido 4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (0,09 mol) en DCM (500 ml) y DMF (5 ml) se agitó. Se agregó por goteo dicloruro de etandioilo (0,09 mol). La mezcla se agitó durante 1 hora para dar la mezcla (1). Una mezcla de 4-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-bencenamina (0,046 mol) en DCM (500 ml) y trietilamina (20 ml) se agitó sobre una baño de hielo. La mezcla (1) se agregó por goteo. La mezcla se agitó y se sometió a reflujo durante la noche, luego se enfrió y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/ CH₃OH 98/2). Las fracciones puras fueron recogidas y el solvente fue evaporado. El residuo se trituró en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 5,6 g de N-[4-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]fenil]-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida (intermediario 7, punto de fusión 134°C).

EJEMPLO A.8

Una mezcla del intermediario (7) (0,025 mol) en metanol (250 ml) se hidrogenó a 50°C durante la noche con Pd/C 10% (2 g) como catalizador. Después de la absorción de hidrógeno (1 equivalente), el catalizador fue separado por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo fue triturado en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Una parte (0,2 g) de esta fracción fue purificada mediante cromatografía líquida de alto rendimiento sobre RP-18 (eluyente: (NH₄OAc 0,5%/ CH₃CN 90/10)/CH₃OH/CH₃CN 75/25/0, 0/50/50, 0/0/100 y 75/25/0; columna: Hyperprep RP 100 Å 8 um). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó, proporcionando 0,119 g de acetato de N-[4-

(4-piperidinil)fenil]-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida (1:2) (intermediario 8, punto de fusión 150°C).

EJEMPLO A.9

Una mezcla de 4-[4-(fenilmetil)-1-piperazinil]-bencenammina (0,12 mol) en THF (300 ml) y trietilamina (50 ml) se agitó. Se agregó por goteo cloruro de [1,1'-bifenil]-2-carbonilo (0,12 mol). La mezcla se agitó durante la noche. El solvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM. La capa orgánica se separó, se lavó, se secó, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se trituró en DIPE/2-propanol. El precipitado se separó por filtración y se secó. Una parte (1 g) de esta fracción fue purificada mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/ CH₃OH 99/1). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó. El residuo se trituró en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 0,84 g de N-[4-[4-(fenilmetil)-1-piperazinil]fenil]-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida (1:2) (intermediario 9, punto de fusión 162°C).

EJEMPLO A.10

Una mezcla del intermediario (9) (0,1 mol) en metanol (500 ml) se hidrogenó durante dos horas con paladio sobre carbón (10%) (10 g) como catalizador. Después de la absorción de hidrógeno (1 equivalente), el catalizador fue separado por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo fue triturado en 2-propanol. El precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 29 g de N-[4-(1-piperazinil)fenil]-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida (intermediario 10, punto de fusión 176°C).

EJEMPLO A.11

a) Una mezcla de 4-(4-bromofenil)-1-(fenilmetil)-4-piperidinol (0,23 mol) y Cu₂O (2 g) en amoníaco acuoso (500 ml) se agitó a 180°C durante doce horas. La mezcla se enfrió, se extrajo con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se

secó, se separó por filtración y se evaporó, proporcionando 60 g de 4-[1,2,3,6-tetrahidro-1-(fenilmetil)-4-piridinil]bencenamina.

b) se agregó por goteo cloruro de [1,1'-bifenil]-2-carbonilo (0,05 mol) a una mezcla en agitación de 4-[1,2,3,6-tetrahidro-1-(fenilmetil)-4-piridinil]bencenamina (0,045 mol) en THF (300 ml) y trietilamina (25 ml). La mezcla se agitó durante la noche. El solvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM. La capa orgánica se separó, se lavó, se secó, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se trituro en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 18,5 g de N-[4-[1,2,3,6-tetrahidro-1-(fenilmetil)-4-piridinil]fenil]-[1,1'-bifenil]-2-carboxamina (intermediario 11, punto de fusión 142°C).

EJEMPLO A.12

Una mezcla de clorhidrato de α -fenil-4-piperidinacetonitrilo (0,05 mol), 1-fluoro-4-nitrobenceno (0,06 mol) y carbonato de potasio (0,15 mol) en DMF (200 ml) se agitó a 50°C durante cuatro horas. Se agregaron agua y DIPE. La mezcla se enfrió. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y DIPE y se secó, proporcionando 11,6 g de ($\pm$)-1-(4-nitrofenil)- α -fenil-4-piperidin-acetonitrilo (intermediario 12, punto de fusión 118°C).

EJEMPLO A.13

Una mezcla de intermediario (12) (0,036 mol) en una solución acuosa al 48% de bromuro de hidrógeno (100 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante tres horas, se enfrió, se volcó en agua y se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se trituro con 2-propanol. El precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 9,5 g de ácido ($\pm$)-1-(4-nitrofenil)- α -fenil-4-piperidinacético (intermediario 13, punto de fusión 216°C).

EJEMPLO A.14

Se agregó cloruro de tionilo (0,01 mol) a una mezcla de intermediario (13) (0,0029 mol) en DCM (10 ml). La mezcla se agitó durante un minuto durante la noche y luego se dejó en reposo. El solvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM (10 ml). Se agregó metanol (10 ml). La mezcla se dejó en reposo durante cuatro horas, luego se volcó en una solución de NaHCO_3 y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se trituro en hexano/ DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 0,9 g de ($\pm$)-metil 1-(4-nitrofenil)- α -fenil-4-piperidinacetato (intermediario 14, punto de fusión 124 °C).

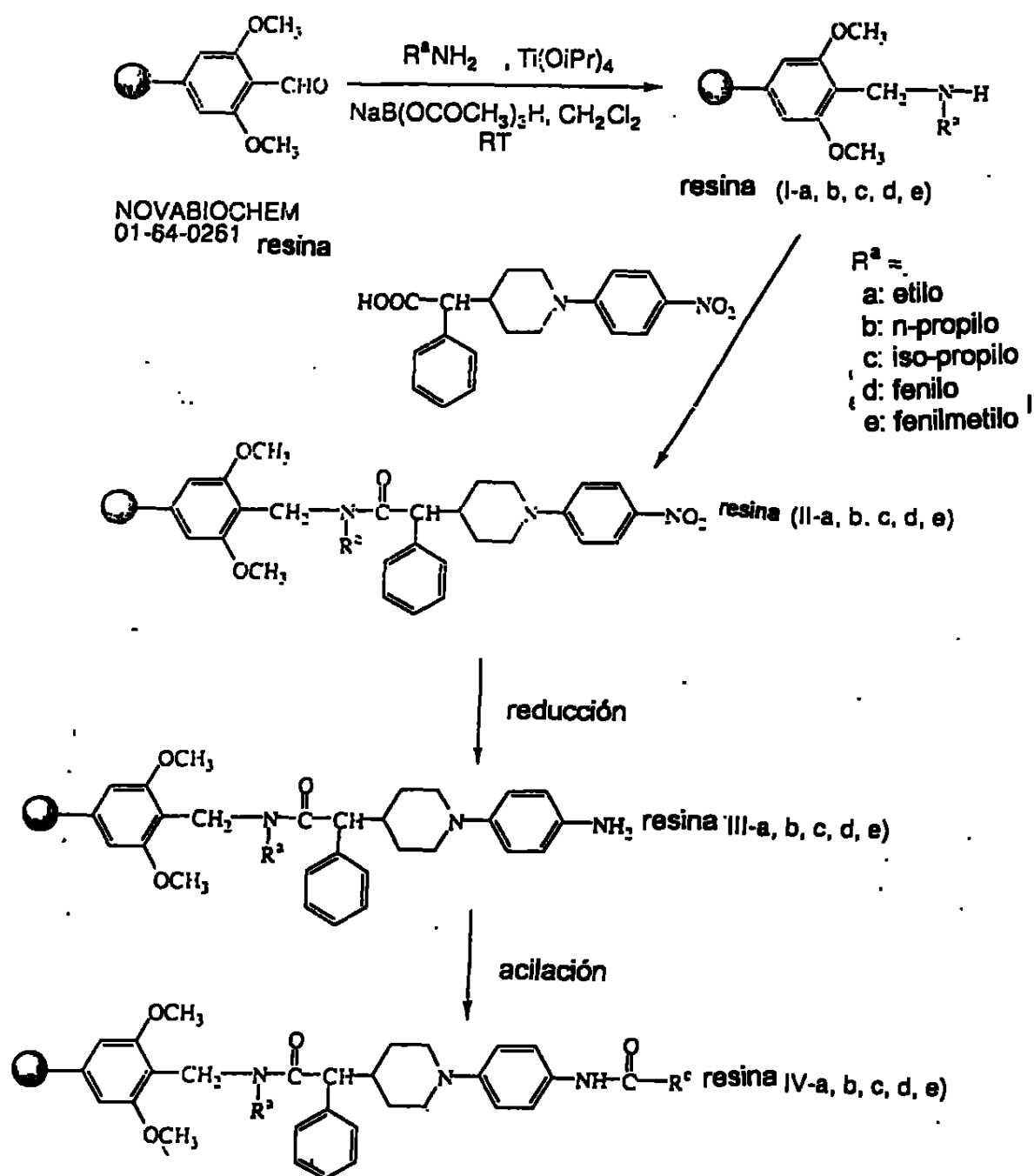
EJEMPLO A.15

Una mezcla del intermediario (14) (0,0022 mol) en metanol (100 ml) se hidrogenó a 50°C con paladio sobre carbón (10%) (0,1 g) como catalizador en presencia de una solución de tiofeno al 4% (0,1 ml). Después de la absorción de hidrógeno (3 equivalentes), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se trituro en hexano. El precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 0,7 g de ($\pm$)-metil 1-(4-aminofenil)- α -fenil-4-piperidinacetato (intermediario 15, punto de fusión 125 °C).

EJEMPLO A.16 a A.18

A fin de facilitar la comprensión de estos ejemplos, lo que sigue presenta un esquema (esquema 1) de la preparación de resinas intermediarias comenzando a partir de una resina comercialmente disponible:

Esquema 1:



R^c es orto-yodofenilo, y Z^a es hidroxilo o cloro.

EJEMPLO A.16

Se agregó etilamina (0,0056 mol; 2,8 ml de una solución 2 M en THF, por ende $R^a = a$ en el esquema 1) a una resina comercial Novabiochem 01-64-0261 (1 g) en DCM (15 ml). Se agregó isopropóxido de titanio (IV) (1,65 ml) y la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Se agregó borohidruro de triacetoxi (1,187 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró, y el residuo de filtro se lavó tres veces con DCM, tres veces con una mezcla (1:1) de DCM y metanol, tres veces con metanol, en primer lugar, luego con DCM, en segundo lugar, una vez con una mezcla de 10 ml de DCM y 2 ml de DIPEA, tres veces con DCM, en primer lugar, luego con metanol, en segundo lugar, luego se secó, proporcionando cuantitativamente una resina terminada en etilamino identificada como I-a en el esquema 1, la cual se utiliza en el paso de reacción siguiente sin más purificación.

EJEMPLO A.17

Se agregó el intermediario (13) (0,0056 mol) a la resina del ejemplo A.16 (0,00112 mol). Se agregó una solución de un complejo de (T-4)-hexafluorofosfato(1^-) (1-hidroxi-1H-benzotriazolato-O)tri-1-pirrolidinil-fósforo(1^+) (en adelante denominada "PyBOP") (2,9 g) en DCM (15 ml) y DMF (5 ml). Se agregó trietilamina (0,0112 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente, se filtró y el residuo de filtro se lavó con DMF (5 x 20 ml), luego cinco veces con mezcla (1:1) de DCM y metanol (20 ml), cinco veces con una mezcla (95:5) de DCM con ácido acético (20 ml), cinco veces con DMF (20 ml) y tres veces con NMP (20 ml), proporcionando cuantitativamente una resina terminada en nitro identificada como II-a en el esquema 1.

EJEMPLO A.18

Una mezcla de la resina del ejemplo A.17 (0,00112 mol) y $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,0224 mol) en NMP (20 ml) se agitó durante seis días a 55°C, luego se enfrió,

se filtró y el residuo de filtro se lavó con DMF (tres veces), con una mezcla de 10 ml de DMF y 2 ml de DIPEA, y luego tres veces con DCM, en primer lugar, seguido por metanol, en segundo lugar, luego se secó, proporcionando cuantitativamente una resina terminada en amino identificada como III-a en el esquema 1.

EJEMPLO A.19

Se agregó triisopropilamina (0,011 mol) a la resina del ejemplo A.18 (0,00112 mol) en DCM (10 ml). Se agregó N,N-dimetil-4-piridinamina (0,0003 mol) en DCM (3 ml). Una solución de cloruro de o-yodobenzoilo (0,00336 mol) en DCM (5 ml) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró, el residuo se lavó tres veces con DCM, una vez con una mezcla de DCM (10 ml) y DIPEA (2 ml), tres veces con DCM luego metanol, luego se secó. El producto resultante se trató con bencilamina (1 ml) en DCM (10 ml) y se agitó durante 60 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró, se lavó tres veces con DCM, una vez con DCM/ metanol 50/50, tres veces con DCM luego metanol, luego se secó, proporcionando 0,00515 g (46%) de una resina identificada como IV-a en el esquema 1.

EJEMPLO A.20

El procedimiento del ejemplo A.16 es repetido reemplazando etilamina por n-propilamina, proporcionando así en forma cuantitativa una resina terminada en n-propilamino identificada como I-b en el esquema 1.

EJEMPLO A.21

El primer procedimiento experimental del ejemplo A.17 es repetido reemplazando la resina del ejemplo A.16 por la resina del ejemplo A.20, proporcionando así en forma cuantitativa la resina identificada como II-b en el esquema 1.

EJEMPLO A.22

El procedimiento del ejemplo A.18 es repetido reemplazando la resina del ejemplo A.17 por la resina del ejemplo A.21, proporcionando así en forma cuantitativa la resina identificada como III-b en el esquema 1.

EJEMPLO A.23

El procedimiento del ejemplo A.19 es repetido reemplazando la resina del ejemplo A.18 por la resina del ejemplo A.22, proporcionando así la resina identificada como IV-b en el esquema 1.

EJEMPLO A.24

El procedimiento del ejemplo A.16 es repetido reemplazando etilamina por isopropilamina, proporcionando así en forma cuantitativa una resina terminada en isopropilamino identificada como I-c en el esquema 1.

EJEMPLO A.25

El primer procedimiento experimental del ejemplo A.17 es repetido reemplazando la resina del ejemplo A.16 por la resina del ejemplo A.24, proporcionando así en forma cuantitativa la resina identificada como II-c en el esquema 1.

EJEMPLO A.26

El procedimiento del ejemplo A.18 es repetido reemplazando la resina del ejemplo A.17 por la resina del ejemplo A.25, proporcionando así en forma cuantitativa la resina identificada como III-c en el esquema 1.

EJEMPLO A.27

El procedimiento del ejemplo A.19 es repetido reemplazando la resina del ejemplo A.18 por la resina del ejemplo A.26, proporcionando así la resina identificada como IV-c en el esquema 1.

EJEMPLO A.28

El procedimiento del ejemplo A.16 es repetido reemplazando etilamina por fenilamina, proporcionando así en forma cuantitativa una resina terminada en fenilamino identificada como I-d en el esquema 1.

EJEMPLO A.29

El primer procedimiento experimental del ejemplo A.17 es repetido reemplazando la resina del ejemplo A.16 por la resina del ejemplo A.28, proporcionando así en forma cuantitativa la resina identificada como II-d en el esquema 1.

EJEMPLO A.30

El procedimiento del ejemplo A.18 es repetido reemplazando la resina del ejemplo A.17 por la resina del ejemplo A.29, proporcionando así en forma cuantitativa la resina identificada como III-d en el esquema 1.

EJEMPLO A.31

El procedimiento del ejemplo A.19 es repetido reemplazando la resina del ejemplo A.18 por la resina del ejemplo A.30, proporcionando así la resina identificada como IV-d en el esquema 1.

EJEMPLO A.32

El procedimiento del ejemplo A.16 es repetido reemplazando etilamina por bencilamina, proporcionando así en forma cuantitativa una resina terminada en bencilamino identificada como I-e en el esquema 1.

EJEMPLO A.33

El primer procedimiento experimental del ejemplo A.17 es repetido reemplazando la resina del ejemplo A.16 por la resina del ejemplo A.32, proporcionando así en forma cuantitativa la resina identificada como II-e en el esquema 1.

EJEMPLO A.34

El procedimiento del ejemplo A.18 es repetido reemplazando la resina del ejemplo A.17 por la resina del ejemplo A.33, proporcionando así en forma cuantitativa la resina identificada como III-e en el esquema 1.

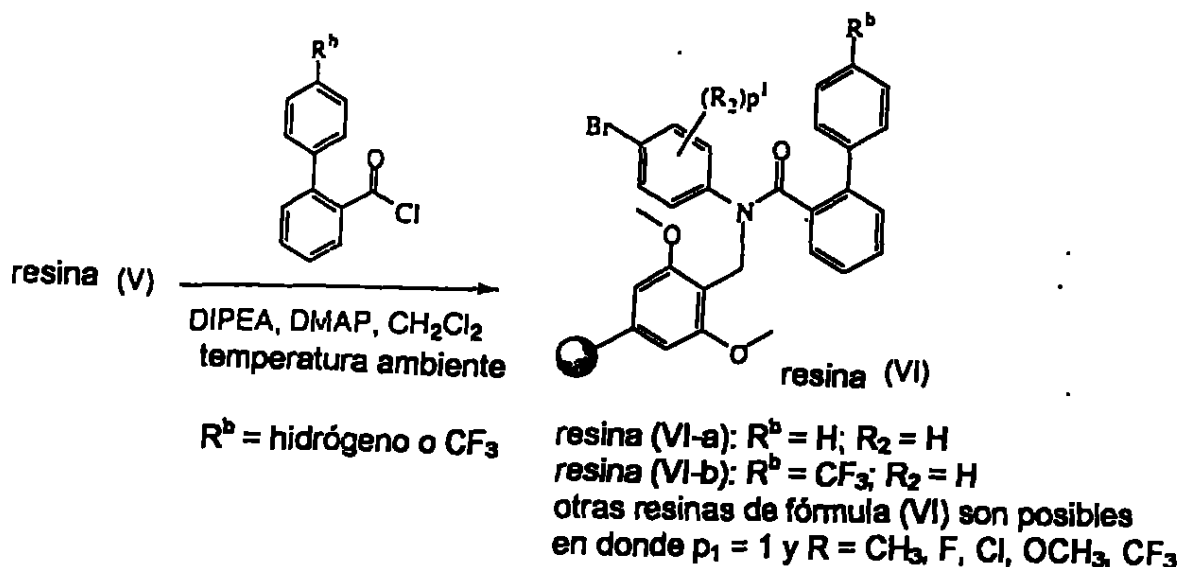
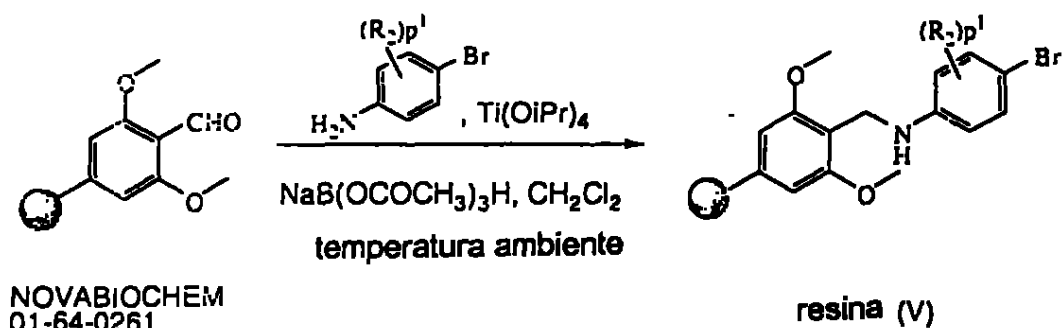
EJEMPLO A.35

El procedimiento del ejemplo A.19 es repetido reemplazando la resina del ejemplo A.18 por la resina del ejemplo A.34, proporcionando así la resina identificada como IV-e en el esquema 1.

EJEMPLOS A.36 a A.38

A fin de facilitar la comprensión de estos ejemplos, lo que sigue presenta otro esquema (esquema 2) para la preparación de resinas intermediarias comenzando a partir de una resina comercialmente disponible:

Esquema 2:



EJEMPLO A.36

Una mezcla de resina comercial Novabiochem 01-64-0261 (25,1 g, 0,028 mol), 4-bromoanilina (24 g, 0,140 mol) e isopropóxido de titanio (IV) (41 ml, 0,140 mol) en DCM (400 ml) se agitó suavemente durante una hora a temperatura ambiente. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (30 g, 0,140 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó metanol (50 ml) y la mezcla se agitó durante una hora, luego se filtró, se lavó una vez con DCM, una vez con metanol, luego una vez con DCM (200 ml) + DIPEA (20 ml), se lavó tres veces con DCM, en primer lugar, seguido en segundo lugar por metanol, luego se secó, proporcionando 29,28 g de una resina identificada como V en el esquema 2, la cual se utiliza en el paso de reacción siguiente sin más purificación.

EJEMPLO A.37

Se disolvió ácido 4-fenilbenzoico (8,3 g, 0,042 mol) en DCM (100 ml). Se agregó cloruro de tionilo (10 g, 0,084 mol). Se agregó DMF (10 gotas) y la mezcla se agitó y se sometió a reflujo durante una hora. El solvente se evaporó. Se agregó DCM (tres veces 50 ml). El solvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM (50 ml). Esta solución se agregó a una mezcla de la resina del ejemplo A.36 (14,64 g, 0,0133 mol), DIPEA (24 ml, 0,140 mol) y 4-dimetilaminopiridina (en adelante denominado DMAP) (0,5 g) en DCM (150 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se filtró y el residuo de filtro se lavó con 100 ml DMF + 20 ml DIPEA, luego con metanol, agua, DCM, metanol, DCM y metanol, y se secó, proporcionando 15,73 g de una resina identificada como VI-a en el esquema 2.

EJEMPLO A.38

Se disolvió ácido 4'-(trifluorometil)-2-bifenilcarboxílico (14,64 g, 0,042 mol) en DCM (100 ml). Se agregó DMF (1 ml). Se agregó cloruro de tionilo (10 g, 0,084 mol) y la mezcla se agitó y se sometió a reflujo durante una hora. El solvente se

evaporó. Se agregó DCM (dos veces 50 ml), luego el solvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM (50 ml). Esta solución se agregó a una mezcla de la resina del ejemplo A.36 (14,64 g, 0,0133 mol), DIPEA (24 ml, 0,140 mol) y DMAP (0,5 g) en DCM (150 ml). La mezcla de reacción se agitó durante cuatro horas a temperatura ambiente luego se filtró y el residuo del filtro se lavó con 100 ml DMF + 20 ml de DIPEA, luego se lavó tres veces, en primer lugar, con DCM y, en segundo lugar, con metanol, y finalmente se secó. Este producto de reacción se hizo reaccionar una vez más con mitad de las cantidades iniciales de ácido 4'-(trifluorometil)-2-bifenilcarboxílico, cloruro de tionilo, DIPEA y DMAP. La mezcla de la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se filtró, y el residuo del filtro se agitó con DMF + 20 ml de DIPEA, luego metanol, agua, metanol, DCM, metanol, DCM y metanol, luego se secó, proporcionando 17,48 g de una resina identificada como VI-b en el esquema 2.

Ejemplo A.39

a) Se agitó una mezcla de ácido 4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (0,09 mol) en DCM (500 ml) y DMF (5 ml). Se agregó por goteo dicloruro de etandioilo (0,09 mol). La mezcla se agitó durante 1 hora para dar la mezcla 1. Una mezcla de la sal de clorhidrato de 4-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-bencenammina (1:1) (0,046 mol) en DCM (500 ml) y trietilamina (20 ml) se agitó en un baño de hielo. Se agregó por goteo la mezcla 1. La mezcla se agitó y se sometió a reflujo durante la noche, luego se enfrió y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2). Las fracciones puras fueron recogidas y el solvente fue evaporado. El residuo fue triturado en DIPE. El precipitado fue separado por filtración y se secó, proporcionando 5,6 g de N-[4-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]fenil]-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida (intermediario 16, pf. 134°C).

b) Una mezcla de intermediario (16) (0,025 mol) en metanol (250 ml) se hidrogenó a 50°C durante la noche con Pd/C al 10% (2 g) como catalizador. Después de la absorción de hidrógeno (1 equivalente), el catalizador se separó por filtración y el filtrado fue evaporado. El residuo fue triturado en DIPE. El precipitado fue separado por filtración y secado, proporcionando 7,7 g de N-[4-(4-piperidinil)fenil]-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida (intermediario 17).

Ejemplo A.40

a) Se disolvió ácido [1,1'-bifenil]-2-carboxílico (0,25 mol) en DCM (500 ml) y DMF (0,5 ml). Se agregó por goteo cloruro de tionilo (0,51 mol). La mezcla se agitó y se sometió a reflujo durante 1 hora bajo flujo de nitrógeno. El solvente se evaporó. Se agregó dos veces DCM (500 ml). El solvente se evaporó dos veces. El residuo se disolvió en DCM (200 ml) y luego se agregó por goteo a 0°C a una mezcla de 4-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-bencenamina (0,25 mol) y N-(1-metiletil)-2-propanamina (0,75 mol) en DCM (800 ml). La mezcla se llevó a temperatura ambiente y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo flujo de nitrógeno. La mezcla se lavó tres veces con agua (800 ml). La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y el solvente se evaporó, proporcionando 125 g de N-[4-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]fenil]-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida (intermediario 18).

b) Una mezcla del intermediario (18) (0,145 mol) en metanol (500 ml) se hidrogenó a 50°C durante 48 horas con Pd/C (10%, 3 g) como catalizador. Después de la absorción de hidrógeno (1 equivalente), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se trituró en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 49 g de N-[4-(4-piperidinil)fenil]-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida (intermediario 19).

Ejemplo A.41

a) Se agregó cloruro de 4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonilo (0,12 mol) por goteo a una mezcla de agitación de 4-[1,2,3,6-tetrahidro-1-(fenilmetil)-4-

piridinil]bencenamina (0,095 mol) en DCM (300 ml) y trietilamina (50 ml). La mezcla se agitó durante la noche, se volcó en agua y luego se agitó durante 30 minutos. La capa orgánica se separó, se lavó, se secó, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se trituró en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 43 g de N-[4-[1,2,3,6-tetrahidro-1-(fenilmetil)-4-piperidinil]fenil]-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida (intermediario 20).

b) Se agregó por goteo cloroformato de 1-cloroetilo (0,078 mol) a una mezcla de agitación de intermediario (20) (0,039 mol) en 1,2-dicloro-etano (500 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos y luego se agitó y se sometió a reflujo durante la noche. El solvente se evaporó. Se agregó metanol (500 ml). La mezcla se agitó y se sometió a reflujo durante la noche. El solvente se evaporó. El residuo se trituró en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 20,8 g de N-[4-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil) fenil]-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida (intermediario 21).

Ejemplo A.42

Una mezcla del intermediario (11) (0,04 mol) en 1,2-dicloro-etano (200 ml) se agitó en un baño de hielo. Se agregó por goteo cloroformato de 1-cloroetilo (15 ml) a una temperatura por debajo de los 5°C. La mezcla se agitó durante 1 hora y luego se agitó y se sometió a reflujo durante la noche. El solvente se evaporó. Se agregó metanol (200 ml). La mezcla se agitó y se sometió a reflujo durante 2 horas. El solvente se evaporó. El residuo se trituró en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 16,7 g de N-[4-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil) fenil]-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida (intermediario 22).

Ejemplo A.43

a) Una mezcla del intermediario (6) (0,0047 mol) y dicarbonato de di-ter-butilo (0,0052 mol) en DCM (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó DMF (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante

3 horas. El solvente se evaporó. El residuo se agitó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó al vacío a 54°C, proporcionando 2,47 g de ácido 4-[4-[[[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenil]-1-piperazincarboxílico de 1,1-dimetiletiléster (intermediario 23, pf. 204°C).

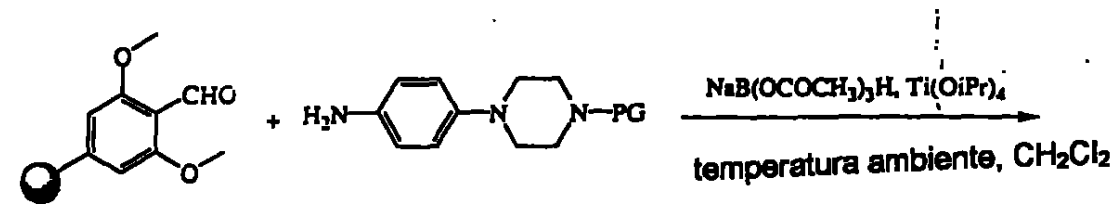
b) NaH 60% en aceite mineral (0,0056 mol) se trató con hexano; se agitó bajo flujo de nitrógeno y se decantó. Se agregó DMF seco (25 ml) al residuo. La suspensión se agitó a temperatura ambiente bajo flujo de nitrógeno. Una solución de intermediario (23) (0,00375 mol) en DMF seco (25 ml) se agregó por goteo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo flujo de nitrógeno durante 2,5 horas. Una solución de metansulfonato de metilo (0,0045 mol) en DMF seco (50 ml) se agregó por goteo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó agua (150 ml). La mezcla se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se agitó en 60 ml de hexano/ DIPE (3:1). La mezcla se agitó y se sometió a reflujo hasta obtenerse una solución clara y luego se llevó hasta temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 1,6 g de ácido 4-[4-[metil[[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenil]-1-piperazincarboxílico de 1,1-dimetiletiléster (intermediario 24).

c) Una solución de trifluoroacetato (20 ml) y DCM (200 ml) se agregó al intermediario (24) (0,0024 mol) y se agitó durante 1 hora y 30 minutos a temperatura ambiente. El solvente se evaporó. Se agregó DCM y nuevamente el solvente se evaporó, proporcionando 1,7 de N-metil-N-[4-(1-piperazinil)fenil]-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida (intermediario 25).

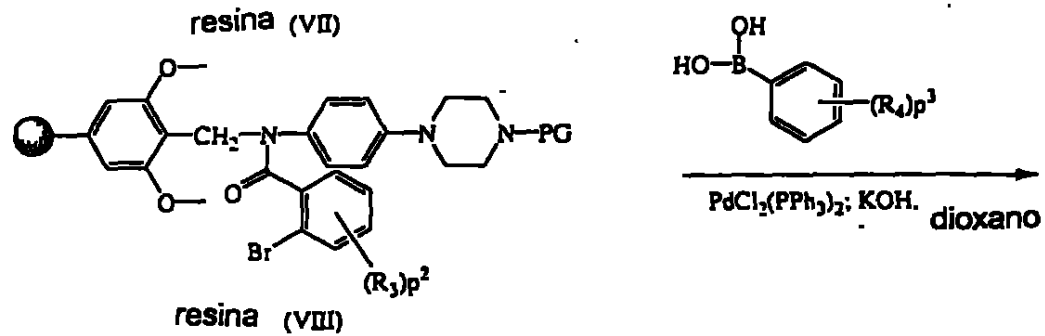
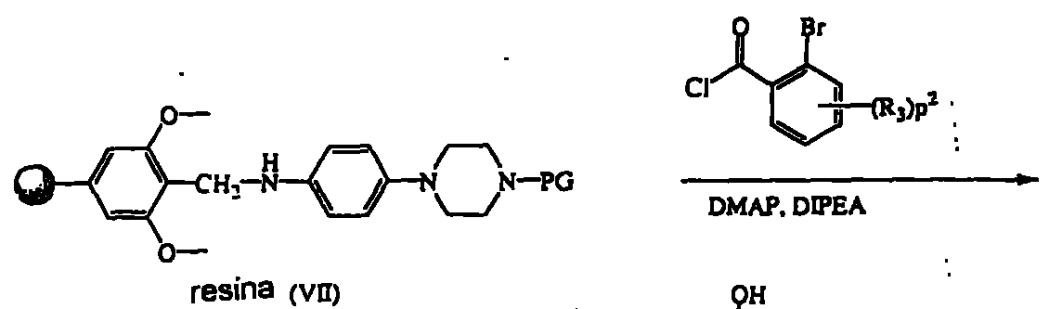
Ejemplo A.44

Las resinas intermediarias en donde X_2 y X_3 representan N y Z_1 y Z_2 representan $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ pueden prepararse como se ilustra en el esquema 3 comenzando a partir de una resina comercialmente disponible:

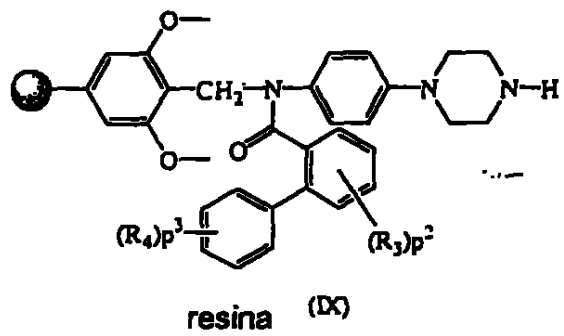
Esquema 3:



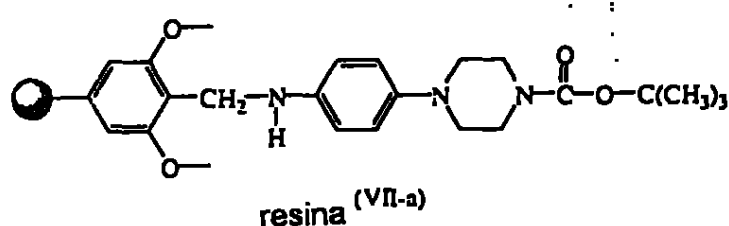
NOVABIOCHEM
01-64-0261



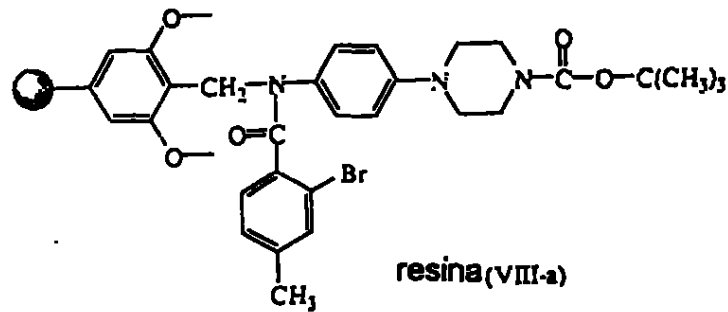
remoción del grupo protector PG



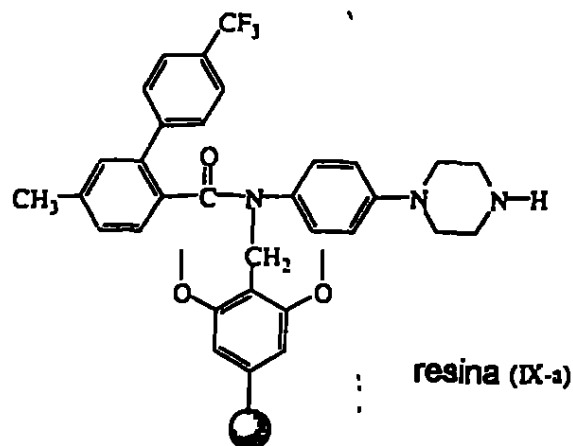
a) Una mezcla de la resina comercial Novabiochem 01-64-0261 (0,180 g, 0,002 mol), 4-(1-ter-butoxicarbonilpiperazin-4-il)anilina ((0,001 mol), disuelta en DCM (2 ml)) e isopropóxido de titanio (IV) (0,001 mol) en DCM (3 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se agregó por porciones triacetoxiborohidruro de sodio (0,001 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el residuo de filtro se lavó tres veces con DCM (3 veces), metanol (3 veces), y luego tres veces con DCM, luego se secó, proporcionando la resina (VII-a).



b) Se agitó ácido 2-bromo-4-metilbenzoico (0,001 mol) en DCM (5 ml) con cloruro de tionilo (0,013 mol) y se sometió a reflujo durante una hora. La mezcla se secó por soplado bajo nitrógeno. Nuevamente, se agregó DCM (5 ml) con cloruro de tionilo (0,013 mol). La mezcla de reacción se agitó y se sometió a reflujo durante una hora. La mezcla se secó por soplado bajo nitrógeno y tres veces con DCM (3 ml) se agregó, luego se evaporó nuevamente. El residuo se disolvió en DCM (3 ml). Esta solución fue agregada a una solución de resina (VII-a) (0,0002 mol) en DCM (1 ml). Se agregó DMAP (0,0002 mol) en DCM (1 ml). Se agregó DIPEA (0,002 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el residuo del filtro se lavó tres veces con DCM (3 veces), metanol (3 veces), y luego tres veces con DCM, luego se secó, proporcionando la resina (VIII-a).

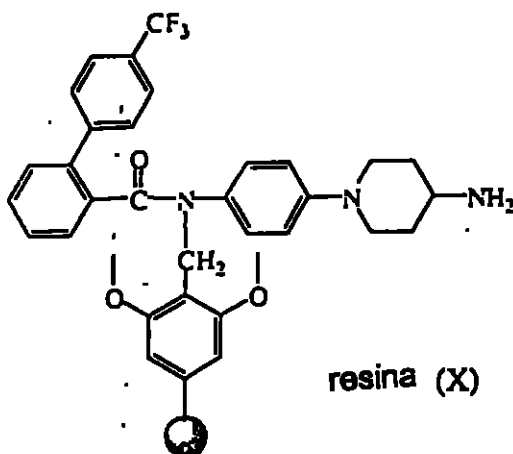


c) Una solución del ácido 4-(trifluorometil)bencenborónico (0,0016 mol) en dioxano (3 ml) se agregó a la resina (VIII-a) (0,0002 mol) la cual se lavó previamente con dioxano (5 ml). Luego, se agregó KOH (0,0032 mol de una solución 2 M) y la mezcla de la reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,00004 mol) en NMP (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 90°C. Nuevamente, se agregó $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,00004 mol) en NMP (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 90°C. La mezcla se enfrió, se filtró y el residuo de filtro se lavó con DMF (3 veces), con agua (3 veces), DMF (3 veces), metanol (3 veces), DCM (3 veces), metanol (3 veces) y DCM (3 veces), luego se secó proporcionando un residuo. Dicho residuo se agitó en una solución de TMSTf (1 M) y 2,6-lutidina (1,5 M) en DCM (4 ml) durante 2 horas a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con DCM (3 veces) y metanol (3 veces), y se secó, proporcionando la resina (IX-a).

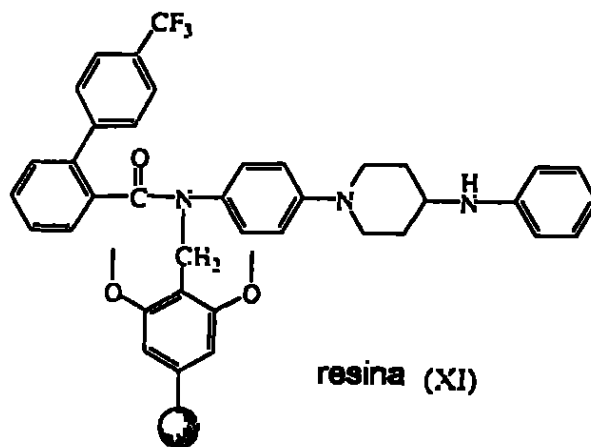


Ejemplo A.45

a) Una suspensión de 4-(ter-butoxicarbonilamino)piperidina (15 equivalentes) en NMP (2 ml) se agregó a la resina (VI-b) en NMP (1 ml). Se agregó por porciones [1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[difenil-fosfina (BINAP) (0,00011 mol). Se agregó por porciones ter-butoxisodio (15 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante una hora bajo flujo de nitrógeno. Se agregó $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,000022 mol) en NMP y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 105°C. La mezcla se enfrió, se filtró y el residuo del filtro se lavó con tres veces (con DMF seguido con agua), y luego tres veces con metanol, luego DCM, proporcionando la resina (X).

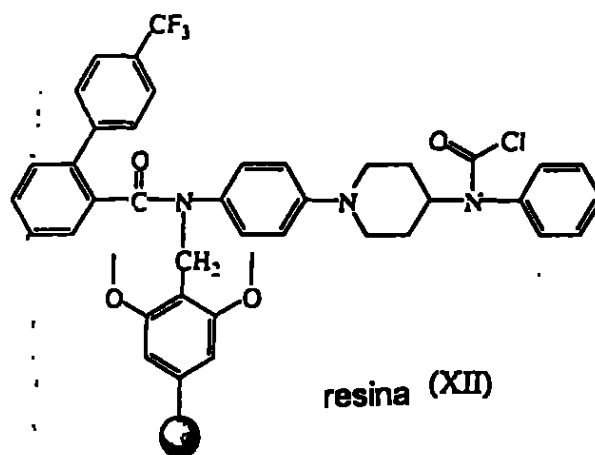


b) La resina (X) (0,00011 mol) se agitó en NMP (2 ml). Se agregó bromobenceno (0,00165 mol) en NMP (1 ml). Se agregó BINAP (0,068 g) en porciones. Se agregó en porciones ter-butoxisodio (0,190 g). La mezcla se agitó durante 1 hora bajo nitrógeno. Se agregó $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,020 g) en NMP (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 105°C, luego se enfrió, se filtró y el residuo del filtro se lavó con tres veces (con DMF seguido con agua), y luego tres veces con metanol, luego DCM, proporcionando la resina (XI).



Ejemplo A.45

La resina (XI) (0,0002 mol) se lavó con DCM (4 ml), luego se separó por filtración, luego se disolvió en DCM (5 ml). Se agregó cloroformato de triclormetilo (0,001 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró, se lavó con tres veces con DCM, luego se secó, proporcionando la resina (XII).



Ejemplo A.46

R282203 a) Se agregó clorhidrato de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) (0,096 mol) a temperatura ambiente a una mezcla de éster etílico del ácido 4-(4-aminofenil)-1-piperazincarboxílico (0,08 mol), ácido 2-yodo benzoico (0,096 mol) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (0,096 mol) en DCM (500 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró, y el solvente se evaporó. El residuo se capturó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 39 g de éster etílico de ácido 4-[4-[(2-yodobenzoil)-amino]fenil]-1-piperazincarboxílico (intermediario 27).

b) Una mezcla del intermediario (27) (0,041 mol) e hidróxido de potasio (0,41 mol) en isopropanol (200 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 3 horas y el solvente se evaporó hasta sequedad. Se agregó agua. La mezcla se extrajo con DCM y el solvente se evaporó, proporcionando 2-yodo-N-[4-(1-piperazinil)fenil]benzamida (intermediario 28).

c) Se agregó éster metílico del ácido α -bromo-bencenacético (0,0123 mol) a temperatura ambiente a una mezcla del intermediario (28) (0,0123 mol) y Na_2CO_3 (0,0123 mol) en DMF (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó, proporcionando 5,8 g de éster metílico del ácido 4-[4-[(2-yodobenzoil)amino]fenil]- α -fenil-1-piperazin-acético (intermediario 29).

d) Una mezcla del intermediario (29) (0,0036 mol), tributil-2-furanil-estannano (0,029 mol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,0007 mol) y Na_2CO_3 (0,0576 mol) en dioxano (30 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 1 hora. Se agregó agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó, se

filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/ acetato de etilo 80/20). Las fracciones puras fueron recogidas y el solvente fue evaporado, proporcionando el éster metílico del ácido 4-[4-[[2-(2-furanil)benzoil]amino]fenil]- α -fenil-1-piperazinacético (intermediario 30, pf. 90°C).

e) Una mezcla del intermediario (30) (0,0006 mol) e hidróxido de potasio (0,006 mol) en isopropanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó. El residuo se disolvió en isopropanol/HCl 6N y se convirtió en la sal del ácido clorhídrico. El precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 0,31 g del ácido 4-[4-[[2-(2-furanil)benzoil]amino]fenil]- α -fenil-1-piperazinacético (intermediario 31).

B. preparación de compuestos de poliarilcarboxamida de la invención.

EJEMPLO B.1

Una mezcla de ácido 4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (0,012 mol) en DCM (100 ml) y DMF (8 gotas) fue agitada. Se agregó dicloruro de etandioílo (0,012 mol). La mezcla se agitó durante 2 horas, para dar la mezcla (I). Se agregó trietilamina (8 ml) a una mezcla de intermediario (4) (0,005 mol) en DCM (100 ml). La mezcla se agitó en un baño de sal con hielo para dar la mezcla (II). La mezcla (I) fue agregada por goteo a la mezcla (II) y la mezcla de reacción resultante fue agitada y sometida a reflujo durante dos días. El solvente fue evaporado. El residuo fue disuelto en DCM. La capa orgánica se separó, se lavó, se secó, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/ CH₃OH 99/1). Las fracciones deseadas fueron recogidas y el solvente fue evaporado. El residuo fue triturado en DIPE. El precipitado fue separado por filtración y secado, proporcionando 2,99 g de N-[4-[4-[2-oxo-1-fenil-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-

piperazinil]-fenil]-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida (punto de fusión 208°C) identificado como compuesto No. 1 en la siguiente tabla F-1.

EJEMPLO B.2

Se agregó ácido fluoren-4-carboxílico (0,00032 mol) en 1 ml de 1/1-mezcla de DCM/NMP a PyBOP (0,00064 mol) en DCM (1 ml). Esta mezcla se mantuvo en reposo durante 30 minutos, luego se agregó a la resina del ejemplo A.34. Se agregó DCM (5 ml), seguido por DIPEA (0,00085 mol). La mezcla de la reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente, luego se filtró, se lavó 3 veces con DCM, 3 veces con metanol, seguido por DCM. Una mezcla de TFA/DCM/TIS (5/93/2) (4 ml) se agregó y la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla se filtró, el residuo del filtro se lavó con una mezcla de TFA/DCM/TIS (5/93/2) (2 ml) y con DCM (2 ml). El filtrado se secó por soplado a 50°C bajo una suave corriente de gas de nitrógeno, disuelto en DCM (5 ml) y DMF (1 ml) y se agregó una resina Novabiochem 01-64-0171 agitando al mismo tiempo la mezcla a temperatura ambiente. Luego, después de una hora, se agregó una resina Argonaut P/N 800277 (0,040 g). La mezcla se agitó durante cuatro horas a temperatura ambiente, se filtró, y el filtrado se secó por soplado a 50°C bajo un flujo de nitrógeno, proporcionando 0,027 g del compuesto identificado como No. 2 en la siguiente tabla F-1.

Los compuestos identificados como No. 3 a No. 11 en la siguiente tabla F-1 fueron similarmente preparados utilizando el mismo procedimiento experimental y reemplazando el ácido fluoren-4-carboxílico por el ácido reactivo apropiado.

EJEMPLO B.3

Acido fluoren-4-carboxílico (0,00028 mol) en 1 ml de una mezcla 1/1 de DCM/NMP se agregó a PyBOP (0,00028 mol) en DCM (1 ml). Esta mezcla se dejó en reposo durante 30 minutos, luego se agregó a la resina del ejemplo A.22. Se agregó DCM (5 ml), seguido por trietilamina (0,00057 mol). La mezcla de

reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, luego se filtró, se lavó tres veces con DCM, tres veces con metanol en primer lugar, seguido por DCM, en segundo lugar. Se agregaron 4 ml de una mezcla de TFA/DCM/TIS (5/93/2) y la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla se filtró, el residuo del filtro se lavó con una mezcla de TFA/DCM/TIS (2 ml; 5/93/2) y con DCM (1 ml). El filtrado se secó por soplado a 50°C bajo una suave corriente de nitrógeno. Esta fracción se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento sobre Hyperprep RP-C18 BDS (100 g, 100 Å, 8 µm; eluyente: [(0,5% NH₄OAc en H₂O)/CH₃CN 90/10)]/CH₃OH/CH₃CN (0 minutos) 75/25/0, (10 minutos) 0/50/50, (16 minutos) 0/0/100, (18.10-20,00 minutos) 75/25/0). Las fracciones puras se recogieron y el solvente orgánico se evaporó. El concentrado acuoso se extrajo con DCM/solución K₂CO₃ acuosa, luego se separó sobre Extrelut™. La fase orgánica se secó por soplado bajo nitrógeno a 50°C. El residuo se secó adicionalmente bajo vacío a 60°C, proporcionando 0,002 g del compuesto identificado como No. 12 en la siguiente tabla F-1.

Los compuestos identificados como No. 13 a No. 20 en la siguiente tabla F-1 se prepararon similarmente utilizando al mismo tiempo el mismo procedimiento experimental y reemplazando ácido fluoren-4-carboxílico por el ácido reactivo apropiado.

EJEMPLO B.4

Acido fluoren-4-carboxílico (0,00015 mol) en 1 ml de una mezcla 1/1 de DCM/NMP se agregó a PyBOP (0,0003 mol) en DCM (1 ml). Esta mezcla se dejó en reposo durante 30 minutos, luego se agregó a la resina del ejemplo A.26. Se agregó DCM (5 ml), seguido por DIPEA (0,00057 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente, luego se filtró, se lavó tres veces con DCM, tres veces con metanol en primer lugar, seguido por DCM, en segundo lugar. Se agregaron 4 ml de una mezcla de TFA/DCM/TIS (5/93/2) y la mezcla se

agitó durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla se filtró, el residuo del filtro se lavó con 2 ml de una mezcla de TFA/DCM/TIS (5/93/2) y con DCM (1 ml). El filtrado se secó por soplado a 50°C bajo una suave corriente de nitrógeno. Esta fracción se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento sobre Hyperprep C18 BDS (100 g, 100 Å, 8 µm; eluyente: [(0,5% NH₄OAc en H₂O)/CH₃CN 90/10)]/CH₃OH/CH₃CN (0 minutos) 75/25/0, (10 minutos) 0/50/50, (16 minutos) 0/0/100, (18.10-20.00 minutos) 75/25/0). Las fracciones puras se recogieron y el solvente orgánico se evaporó. El concentrado acuoso se extrajo con DCM/solución de carbonato de potasio acuosa, luego se separó sobre ExtrelutTM. La fase orgánica se secó por soplado bajo nitrógeno a 50°C. El residuo se secó adicionalmente bajo vacío a 60°C, proporcionando 0,002 g del compuesto identificado como No. 21 en la siguiente tabla F-1.

Los compuestos identificados como No. 22 a No. 28 en la siguiente tabla F-1 se prepararon similamente utilizando al mismo tiempo el mismo procedimiento experimental y reemplazando ácido fluoren-4-carboxílico por el ácido reactivo apropiado.

EJEMPLO B.5

Acido fluoren-4-carboxílico (0,00023 mol) en 1 ml de una mezcla 1/1 de DCM/NMP se agregó a PyBOP (0,00046 mol) en DCM (1 ml). Esta mezcla se dejó en reposo durante 30 minutos, luego se agregó a la resina del ejemplo A.30. Se agregó DCM (5 ml), seguido por DIPEA (0,00057 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente, luego se filtró, se lavó tres veces con DCM, tres veces con metanol en primer lugar, seguido por DCM, en segundo lugar. Se agregó una mezcla de TFA/DCM/TIS (4 ml; 75/23/2) y la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla se filtró, el residuo del filtro se lavó con 2 ml de una mezcla de TFA/DCM/TIS (75/23/2) y con DCM (2 ml). El filtrado se secó por soplado a 50°C bajo una suave corriente de

nitrógeno. El residuo se disolvió en DCM (5 ml), luego se secó por soplado una vez más. Esta fracción se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento sobre Hyperprep RP-C18 BDS (100 g, 100 Å, 8 µm; eluyente: [(0,5% NH₄OAc en H₂O)/CH₃CN 90/10]/CH₃OH/CH₃CN (0 minutos) 75/25/0, (10 minutos) 0/50/50, (16 minutos) 0/0/100, (18.10-20,00 minutos) 75/25/0). Las fracciones puras se recogieron y el solvente orgánico se evaporó. El concentrado acuoso se extrajo con DCM/solución de carbonato de potasio acuosa, luego se separó sobre ExtrelutTM. La fase orgánica se secó por soplado bajo nitrógeno a 50°C. El residuo se secó adicionalmente bajo vacío a 60°C, proporcionando 0,0046 g del compuesto identificado como No. 29 en la siguiente tabla F-1.

Los compuestos identificados como No. 30 a No. 36 en la siguiente tabla F-1 se prepararon similarmente utilizando al mismo tiempo el mismo procedimiento experimental y reemplazando ácido fluoren-4-carboxílico por el ácido reactivo apropiado.

EJEMPLO B.6

Una mezcla de la resina comercial Novabiochem 01-64-0261 (0,00011 mol), intermediario (15) (0,00061 mol) y titanato de isopropilo (0,18 ml), en DCM (5 ml) se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Se agregó borohidruro de triacetoxi (0,128 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se agregó metanol (1 ml) y la mezcla se agitó durante 5 minutos, luego se filtró, se lavó tres veces con DCM, metanol y se secó bajo vacío, proporcionando un residuo (1).

Se agregó cloruro de tionilo (0,0020 mol) a ácido 4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (0,00055 mol) en DCM (2 ml) y la mezcla se sometió a reflujo durante 30 minutos agitando al mismo tiempo seguido por evaporación del solvente. El residuo se disolvió en DCM (5 ml) y la solución se agregó al residuo antes preparado (1). Se agregó DIPEA (0,0011 mol), seguido por la adición de

N,N-dimetil-4-piridinamina (0,00008 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 21 horas a temperatura ambiente, luego se filtró, se lavó tres veces con DCM, luego tres veces con primero una mezcla de ácido acético al 4% DCM, en segundo lugar, DCM y finalmente tres veces con DCM en primer lugar y en segundo lugar, metanol, luego se secó, y se agregaron 4 ml de una mezcla de TFA/DCM/TIS (49/49/2). Esta mezcla se agitó durante una hora, se filtró, se lavó con 2 ml de una mezcla de TFA/DCM/TIS (49/49/2) y DCM (2 ml). El filtrado se secó por soplado con nitrógeno a 50°C. Se agregó DCM (5 ml), luego se eliminó bajo una corriente de nitrógeno a 50°C, proporcionando 0,080 g de trifluoroacetato de α -fenil-1-[4-[[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenil]-4-piperidinacetato de metilo (1:1) identificado como compuesto No. 37 en la siguiente tabla F-1.

EJEMPLO B.7

Acido 4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (0,00033 mol) y PyBOP (0,171 g) se disolvieron en DCM (5 ml). Esta mezcla se agregó a la resina del ejemplo A.22 (0,00066 mol). Se agregó DIPEA (0,00066 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente, se filtró y el residuo se lavó tres veces con DMF, luego tres veces con DCM y metanol, se secó, proporcionando un residuo. Dicho residuo y TFA/DCM/TIS (5:93:2) (4 ml) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, luego se filtró, se lavó con una mezcla de TFA/DCM/TIS (5/93/2) (2 ml) y DCM (2 ml), luego los filtrados se secaron por soplado con gas de nitrógeno a 50°C, luego se secaron adicionalmente bajo vacío a 60°C, proporcionando 0,030 g de trifluoroacetato de N-[4-[4-[2-oxo-1-fenil-2-(propilamino)etil]-1-piperidini] fenil]-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida (1:1) identificado como compuesto No. 38 en la siguiente tabla F-1.

EJEMPLO B.8

Se agregó DMF (0,5 ml) a una solución de ácido 4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (0,014 mol) en DCM (50 ml) y cloruro de tionilo (0,028 mol). La mezcla se agitó y se sometió a reflujo durante una hora. El solvente se evaporó. Se agregó DCM (50 ml) dos veces y el solvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM (20 ml) y esta solución se agregó a una mezcla de intermediario (15) (0,014 mol) y DIPEA (0,028 mol) en DCM (80 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas y se lavó con agua. La capa orgánica se secó y el solvente se evaporó. El residuo se cristalizó a partir de 2-propanol. El precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 6,2 g de α -fenil-1-[4-[[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenil]-4-piperidinacetato de metilo (punto de fusión 151°C) identificado como compuesto No. 39 en la siguiente tabla F-1.

EJEMPLO B.9

Una mezcla de intermediario (6) (0,023 mol) y Na_2CO_3 (0,023 mol) en DMF (150 ml) fue agitada. Se agregó α -bromo- α -fenilacetato de metilo (0,023 mol) por goteo. La mezcla se agitó durante la noche. El solvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM. La capa orgánica se separó, se lavó, se secó, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se trituró en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 11,4 g de α -fenil-4-[4-[[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenil]-1-piperazinacetato de metilo identificado como compuesto No. 40 en la siguiente tabla F-1.

EJEMPLO B.10

Una mezcla de intermediario (8) (0,018 mol) y Na_2CO_3 (0,03 mol) en DMF (100 ml) fue agitada. Se agregó α -bromo- α -fenilacetato de metilo (0,025 mol) por goteo. La mezcla se agitó durante la noche. El solvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM. La capa orgánica se separó, se lavó, se secó, se filtró y el

solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/ CH₃OH 99/1). Las fracciones puras fueron recogidas y el solvente fue evaporado, proporcionando 7,2 g de metilfenil-4-[4-[[[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenil]-1-piperidinacetato (punto de fusión 138°C) identificado como compuesto No. 41 en la siguiente tabla F-1.

EJEMPLO B.11

Se agregó α-bromo-α-fenilacetato de metilo (0,1 mol) por goteo a una mezcla en agitación del intermediario (10) (0,07 mol) y Na₂CO₃ (13 g) en DMF (300 ml). La mezcla se agitó durante la noche. El solvente se evaporó. El residuo se cristalizó a partir de metanol. El precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 30,2 g de 4-[4-[[[1,1'-bifenil]-2-ilcarbonil]amino]fenil]-α-fenil-1-piperazinacetato (punto de fusión 125°C) identificado como compuesto No. 52 en la siguiente tabla F-1.

EJEMPLO B.12

a) Una mezcla del compuesto (40) (0,19 mol) en HCl (36%) (100 ml) fue agitada y sometida a reflujo durante cinco horas, luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y se trituró bajo 2-propanol, se separó por filtración y se secó, proporcionando 5 g del compuesto intermediario monoclóhidrato del ácido α-fenil-4-[4-[[[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenil] piperazinacético.

b) Una mezcla del compuesto intermediario obtenido en el paso (a) (0,00016 mol), PyBOP (0,00032 mol) y trietilamina (0,1 ml) en DCM (5 ml) se agitó durante 30 minutos. Se agregó etilamina (0,0005 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 40°C. La mezcla de reacción se enfrió. Se agregó agua (2 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos, luego se filtró a través de Extrelut™, y el compuesto deseado fue aislado mediante cromatografía líquida de alto rendimiento, proporcionando 0,046 g de N-[4-[4-[2-(etilamino)-2-oxo-1-

feniletil]-1-piperazinil]fenil]-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida (punto de fusión 123°C) identificado como compuesto No. 54 en la siguiente tabla F-1.

Los compuestos identificados como No. 55 a No. 61 en la siguiente tabla F-1 fueron preparados en forma similar utilizando el mismo procedimiento experimental y reemplazando etilamina por la amina reactiva apropiada.

EJEMPLO B.13

Una mezcla de monoclóhidrato del ácido α -fenil-4-[4-[[[4'-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenil]-1-piperazinacético (0,011 mol) en ácido sulfúrico (10 ml) y propanol (150 ml) se agitó y sometió a reflujo durante la noche. El solvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con una solución de Na_2CO_3 . La capa orgánica se separó, se lavó, se secó, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ 95/5). Las fracciones puras fueron recogidas y el solvente se evaporó. El residuo se trituró en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 2,6 g de propil-fenil-4-[4-[[[4'-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenil]-1-piperazinacetato (punto de fusión 151°C) identificado como compuesto No. 62 en la siguiente tabla F-1.

EJEMPLO B.14

Una mezcla del intermediario (6) (0,017 mol) y 2-fenilacrilato de etilo (0,017 mol) en DMF (100 ml) se agitó durante dos días. Se agregó Na_2CO_3 (1 g). La mezcla se agitó durante dos días. El solvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM. La capa orgánica se separó, se lavó, se secó, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se trituró en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 10,6 g de etilfenil-4-[4-[[[4'-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenil]-1-piperazinpropanoato (punto de fusión 195 °C) identificado como compuesto No. 81 en la siguiente tabla F-1.

EJEMPLO B.15

a) Una mezcla del compuesto No. 81 (0,016 mol) en HCl (36%) (100 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante ocho horas, luego se enfrió y se filtró. El residuo se trituró en 2-propanol. El precipitado se separó por filtración y se secó. Una parte (0,2 g) de esta fracción se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento sobre eluyente RP-18: (NH₄OAc 0,5%/ CH₃CN 90/10)/ CH₃OH/ CH₃CN 75/25/0, 0/50/50 y 75/25/0; columna: HYPERPREP 8 µm). Las fracciones puras fueron recogidas y el solvente fue evaporado. El residuo fue triturado en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 0,12 g del compuesto intermediario ácido 2-fenil-4-[4-[[[4'-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenil]-1-piperazinpropanoico (punto de fusión 202°C).

b) Una mezcla del compuesto intermediario obtenido en el paso (a) (0,00016 mol), PyBOP (0,00032 mol) y trietilamina (0,1 ml) en DCM (5 ml) se agitó durante 30 minutos. Se agregó propilamina (0,0004 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 40°C. La mezcla de reacción se enfrió, se lavó con agua (2 ml), luego se filtró a través de ExtrelutTM y el solvente del extracto se evaporó. El compuesto deseado fue aislado mediante cromatografía líquida de alto rendimiento sobre Hyperprep RP-C18 BDS (100 g, 100 Å, 8 µm; eluyente: [(NH₄OAc 0,5% en H₂O)/ CH₃CN 90/10)]/ CH₃OH/ CH₃CN (0 min) 75/25/0, (10 min) 0/50/50 (16 min) 0/0/100, (18.10-20.00 min) 75/25/0. Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó, proporcionando N-[4-[4-[3-oxo-2-fenil-3-(propilamino)propil]-1-piperazinil]fenil]-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida identificada como compuesto No. 63 en la siguiente tabla F-1.

Los compuestos identificados como No. 64 a No. 67 en la siguiente tabla F-1 fueron preparados en forma similar utilizando el mismo procedimiento experimental y reemplazando propilamina por la amina reactiva apropiada.

EJEMPLO B.16

a) Una mezcla del compuesto No. 41 (0,012 mol) en HCl (36%) (100 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante seis horas, luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y se trituró bajo 2-propanol. El precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 6,2 g del compuesto intermediario monoclóhidrato del ácido α -fenil-4-[4-[[4'-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]carbonil]amino]fenil]-1-piperidinacético.

b) Una mezcla del compuesto intermediario obtenido en el paso (a) (0,00017 mol), PyBOP (0,3 g) y trietilamina (0,1 ml) en DCM (5 ml) se agitó durante 30 minutos. Se agregó etilamina (0,00017 mol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 40°C, luego se enfrió y se agregó agua (2 ml). La mezcla se agitó durante una hora, luego se filtró a través de Extrelut™ y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 90/10). Las fracciones del producto se recogieron y el solvente se evaporó, proporcionando 0,010 g de N-[4-[1-[2-(etilamino)-2-oxo-1-feniletil]-4-piperidinil]fenil]-4'-(trifluorometil)-(1,1'-bifenil)-2-carboxamida identificada como compuesto No. 69 en la siguiente tabla F-1.

Los compuestos identificados como No. 70 a No. 80 en la siguiente tabla F-1 fueron preparados en forma similar utilizando el mismo procedimiento experimental y reemplazando propilamina por la amina reactiva apropiada.

EJEMPLO B.17

La resina del ejemplo A.23 (0,000045 mol) se lavó dos veces con dioxano. Se agregó 1,4-dioxano (1 ml). Se agregó ácido 2,4-difluorofenilborónico (0,0004 mol) en 1,4-dioxano (1 ml). Se agregó KOH (2 M) (0,25 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos bajo una atmósfera de argón. Se agregó PdCl₂(PPh₃)₂ (0,00001 mol) en NMP (0,250 ml). La mezcla se agitó durante 90 minutos a 98°C. Nuevamente, se agregó PdCl₂(PPh₃)₂ y la mezcla de reacción se calentó durante 90 minutos a 98°C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, luego

se filtró y el residuo de filtro se lavó tres veces con dioxano, tres veces con agua y tres veces con metanol, luego tres veces con DCM, luego metanol, finalmente tres veces con DCM. Se agregó F (4 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos, se filtró, se lavó con TFA/DCM/TIS (2 ml, 5/93/2) y DCM (2 ml), y los filtrados se secaron por soplado con una corriente de nitrógeno. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento sobre Purospher Star RP-18 (20 g, 5 μ m; eluyente: ((0,5% NH_4OAc en H_2O)/ CH_3CN 90/10)/ $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$ (0 min) 75/25/0, (10,00 min) 0/50/50, (16,00 min) 0/0/100, (18.10-20 min) 75/25/0). Las fracciones deseadas se recogieron y el solvente orgánico se evaporó. El concentrado acuoso se extrajo con solución de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Na}_2\text{CO}_3$. El extracto se purificó a través de ExtrelutTM y la fase orgánica se secó por soplado con una corriente de nitrógeno. El residuo se secó bajo vacío a 60°C, proporcionando 0,008 g de 2',4'-difluoro-N-[4-[4-[2-oxo-1-fenil-2-(propilamino) til]-1-piperidínil]fenil]-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida identificada como compuesto No. 84 en la siguiente tabla F-1.

El compuesto identificado como No. 68 en la siguiente tabla F-1 se preparó en forma similar utilizando el mismo procedimiento experimental.

EJEMPLO B.18

La resina del ejemplo A.19 (0,0001 mol) se lavó tres veces con dioxano. Se agregó 1,4-dioxano (3 ml). Se agregó ácido 2-metilfenilborónico (0,0008 mol) en dioxano (1 ml). Se agregó KOH (2 M) (0,8 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos bajo atmósfera de argón. Se agregó $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,00002 mol) en NMP (0,5 ml). La mezcla se agitó durante dos horas a 96°C. Nuevamente se agregó $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ en 0,5 ml de NMP y la mezcla se calentó durante dos horas a 96°C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, luego se filtró y el residuo del filtro se lavó tres veces con DMF, tres veces con H_2O , tres veces con DMF, tres veces con metanol, tres veces con DCM, tres veces con metanol, y tres veces

con metanol. Se agregó una mezcla de TFA/DCM/TIS (4 ml). La mezcla se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con una mezcla de TFA/DCM/TIS (2 ml) y DCM (2 ml), y los filtrados se secaron por soplado con una corriente de nitrógeno. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento sobre Purospher Star RP-18 (20 g, 5 μ m; eluyente: ((0,5% NH_4OAc en H_2O)/ CH_3CN 90/10)/ $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$ (0 min) 75/25/0, (10,00 min), 0/50/50, (16,00 min) 0/0/100, (18.10-20 min) 75/25/0), proporcionando 0,004 g de N-[4-[4-[2-(etilamino)etil]-2-oxo-1-feniletíl]-1-piperidinil]fenil]-2'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida identificada como compuesto No. 85 en la siguiente tabla F-1.

El compuesto identificado como No. 86 a No. 96 en la siguiente tabla F-1 se preparó en forma similar utilizando el mismo procedimiento experimental.

EJEMPLO B.19

Se introdujeron burbujas de gas de argón a través de una mezcla de la resina del ejemplo A.23 (0,0001 mol) y ácido 3,5-diclorobencenborónico (0,0008 mol) en K_2CO_3 (2M en H_2O) (0,0008 mol) y 1,4-dioxano (5 ml) durante cinco minutos. Se agregó acetato de paladio (II) (0,00001 mol) en dioxano (0,5 ml) y la mezcla de reacción se calentó y se agitó durante dieciséis horas a 97°C, luego se enfrió, se filtró, se lavó con DMF (tres veces), agua (tres veces), DMF (tres veces), luego tres veces con metanol, en primer lugar, y en segundo lugar DCM. Se agregó una mezcla de TFA/DCM/TIS (4 ml, 5/93/2) y la mezcla se agitó durante una hora luego se filtró. Una mezcla de TFA/DCM/TIS (2 ml, 5/93/2) fue agregada. La mezcla se agitó durante 10 minutos, luego se filtró, se lavó con DCM (3 ml) y el filtrado se secó por soplado bajo nitrógeno a 50°C. El residuo se purificó mediante HPLC sobre Purospher Star RP-18-e (20 g, 5 μ m; eluyente: ((0,5% NH_4OAc en H_2O)/ CH_3CN 90/10)/ $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$ (0 min) 75/25/0, (10,00 min), 0/50/50, (16,00 min) 0/0/100, (18.10-20 min) 75/25/0). Las fracciones deseadas se recogieron y el solvente orgánico se evaporó. El concentrado acuoso

se extrajo con solución de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{K}_2\text{CO}_3$ acuosa. El extracto se purificó a través de ExtrelutTM y la fase orgánica se secó por soplado con una corriente de nitrógeno. El residuo se secó bajo vacío a 60°C, proporcionando 0,008 g de 3',5'-dicloro-N-[4-[4-[2-oxo-1-fenil-2-(propilamino)etil]-1-piperidinil]fenil]-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida identificada como compuesto No. 97 en la siguiente tabla F-1.

Los compuestos identificados como No. 42 a 51, 53, 82, 83 y 98 a 118 en la siguiente tabla F-1 se prepararon en forma similar utilizando el mismo procedimiento experimental.

EJEMPLO B.20

a) Una suspensión de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,066 g, 0,00014 mol) en NMP (1 ml) se agregó a la resina del ejemplo A.38 (0,2 g, 0,00014 mol) y terbutóxido de sodio (0,242 g, 0,00252 mol). Se agregó homopiperazina (0,126 g, 0,0021 mol) en NMP (2 ml) y la mezcla se agitó bajo argón. Se agregó tris(dibencilidenacetona) di-paladio (0,026 g, 0,000028 mol) en NMP (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 19 horas a 105°C. La mezcla se enfrió, se filtró y el residuo del filtro se lavó con DMF, agua, DMF (tres veces), H_2O (tres veces), DMF (tres veces), CH_3OH (tres veces), CH_2Cl_2 (tres veces), CH_3OH (tres veces) y NMP (dos veces). Se agregó NMP (3 ml).

b) Se agregó metil-bromofenilacetato (0,16 g, 0,0007 mol) en NMP (1 ml) al producto obtenido en el paso (a). Se agregó DIPEA (0,3 ml) y la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró, se lavó con DMF y agua, luego con DMF (tres veces), agua (tres veces), DMF (tres veces), metanol (tres veces), DCM (tres veces), metanol (tres veces) DCM (tres veces).

Se agregó TFA/TIS/ CH_2Cl_2 (49/2/49) (4 ml) y la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se agregó más TFA/TIS/ CH_2Cl_2 (49/2/49) (1,5 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos, se filtró, se lavó con DCM (2 ml), luego los filtrados se secaron por soplado bajo

nitrógeno. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento sobre Purospher Star RP-18 (20 g, 5 μ m; eluyente: ((0,5% NH_4OAc en H_2O)/ CH_3CN 90/10)/ $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$ (0 min) 75/25/0, (10,00 min), 0/50/50, (16,00 min) 0/0/100, (18.10-20 min) 75/25/0). Las fracciones deseadas se recogieron y el solvente orgánico se evaporó. El concentrado acuoso se trató con una solución acuosa de carbonato de sodio, luego se extrajo con DCM. El extracto se separó a través de ExtrelutTM y los filtrados se secaron por soplado bajo nitrógeno a 50°C, proporcionando 0,021 g del compuesto identificado como compuesto No. 119 en la siguiente tabla F-1.

Los compuestos identificados como No. 120 a No. 128 en la siguiente tabla F-1 se prepararon en forma similar utilizando el mismo procedimiento experimental.

EJEMPLO B.21

Una mezcla del intermediario (17) (0,019 mol) y Na_2CO_3 (0,019 mol) en DMF (125 ml) se agitó a temperatura ambiente. Se agregó por goteo α -bromo- α -fenilacetato de metilo (0,01907 mol). La mezcla se agitó durante 3 horas. El solvente se evaporó. El residuo se capturó en agua y DCM. La capa orgánica separada se secó, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/10; 99,5/0,5). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó, proporcionando un residuo que se separó en sus enantiómeros mediante cromatografía líquida de alto rendimiento sobre Chiralpak AD (eluyente: hexano/etanol 70/30). Las fracciones deseadas se recogieron y el solvente se evaporó, proporcionando, después de cristalización a partir de 2-propanol, el compuesto (229), pf. 158°C, $[\alpha]_D^{20} = -28,86^\circ$ ($c = 24,95$ mg/5 ml en CH_3OH); y el compuesto (230), pf. 160°C, $[\alpha]_D^{20} = +27,69^\circ$ ($c = 24,95$ mg/5 ml en CH_3OH).

Ejemplo B.22

Se agregó α -bromo- α -fenilacetato de metilo (0,0010 mol) en NMP (1 ml) a la resina (IX-a) (0,0002 mol) en NMP (3 ml). Se agregó N,N-diisopropiletilamina (0,0023 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente, luego se filtró y el residuo del filtro se lavó con DMF (3 veces), agua (3 veces), DMF (3 veces), metanol (3 veces), DCM (3 veces), metanol (3 veces) y DCM (3 veces). Se agregó una mezcla de TFA/TIS/CH₂Cl₂ (49/2/49) (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, luego se filtró y nuevamente se agregó una mezcla de TFA/TIS/CH₂Cl₂ (49/2/49) (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante otros 15 minutos, luego se filtró y los filtrados se secaron por soplado bajo nitrógeno. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento sobre Purospher Star RP-18 (20 g, 5 μ m; eluyente: ((0,5% NH₄OAc en H₂O)/CH₃CN 90/10)/CH₃OH/CH₃CN (0 min) 75/25/0, (10,00 min), 0/50/50, (16,00 min) 0/0/100, (18.10-20 min) 75/25/0). Las fracciones deseadas se recogieron y el solvente orgánico se evaporó. El concentrado acuoso se trató con una solución acuosa de carbonato de sodio, luego se extrajo con DCM. El extracto se separó a través de Extrelut™ y los filtrados se secaron por soplado bajo nitrógeno a 50°C, proporcionando el compuesto (184) en la siguiente tabla F-1.

Ejemplo B.23

Se agregó alcohol de dimetilalilo (0,00017 mol) a una mezcla de monodlorhidrato del ácido α -fenil-4-[4'-[[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenil]-1-piperidinacético (como se preparó en el Ejemplo B.16.a) (0,000084 mol) en DCM (4 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,00010 mol) agitada bajo nitrógeno a -20°C y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se agregó 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-tetrafluoroborato(1-)-1H-benzotriazolío (TBTU) (0,00013 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a -20°C. La mezcla se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente y la

mezcla de reacción se agitó durante 75 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con agua (1 ml), luego se filtró a través de Extrelut™ y el residuo del filtro se enjuagó tres veces con 3 ml de DCM. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC (columna Waters, con Xterra MS C18; eluyente: ((0,5% NH₄OAc en H₂O)/CH₃CN 90/10)/CH₃OH/CH₃CN (0 min) 75/25/0, (10 min), 0/50/50, (16 min) 0/0/100, (18.10-20,00 min) 75/25/0). Las fracciones del producto se recogieron y el solvente orgánico se evaporó. Los concentrados acuosos se repartieron entre DCM y una solución acuosa de Na₂CO₃. Las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron, se filtraron y el filtrado se secó por soplado bajo nitrógeno a 50°C. El residuo se secó (vacío, 60 °C), proporcionando el compuesto (220).

Ejemplo B.24

Se agregó N,N-diisopropiletilamina (0,0010 mol) a una mezcla de monoclóhidrato del ácido α -fenil-4-{4'-[[4'-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]carbonil]amino]fenil]-1-piperidinacético (como se preparó en el Ejemplo B.16.a) (0,000084 mol) en DCM (4 ml). Se agregaron etanol (0,00017 mol) y 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-tetrafluoroborato(1-)-1H-benzotriazolío (TBTU) (0,00013 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 75 horas a temperatura ambiente. Se agregó agua (1 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos, luego se filtró a través de Extrelut™, se enjuagó 3 veces con DCM (3 ml cada vez) y el filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con 1 ml de HCl 1 N, se filtró a través de Extrelut™ y el filtrado se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃ (1 ml). Esta mezcla se filtró a través de Extrelut™. El filtrado se recogió, y el residuo del filtro se lavó con DCM (2 x 4 ml). El filtrado se evaporó. Cada residuo se purificó mediante HPLC (columna Waters, con Xterra MS C18; eluyente: ((0,5% NH₄OAc en H₂O)/CH₃CN 90/10)/CH₃OH/CH₃CN (0 min) 75/25/0, (10 min), 0/50/50, (16 min) 0/0/100, (18.10-20,00 min) 75/25/0). Las fracciones del producto

se recogieron y el solvente orgánico se evaporó. Los concentrados acuosos se repartieron entre DCM y una solución acuosa de Na_2CO_3 . Las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron, se filtraron y el filtrado se secó por soplado bajo nitrógeno a 50°C . El residuo se secó (vacío, 60°C), proporcionando el compuesto (222).

Ejemplo B.25

a) Una mezcla del compuesto (39) (0,0014 mol) en HCl concentrado (25 ml) y dioxano (20 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 4 horas, se enfrió y se volcó en agua. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se trituró en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 0,48 g de ácido α -fenil-1-[4-[[[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenil]-4-piperidinacético (intermediario 26) (pf. 196°C).

b) Se agregó etilbromuro (1,2 equivalente, 0,00010 mol) a una mezcla de intermediario (26) (0,000084 mol) en DMF (5 ml) y Cs_2CO_3 (0,00018 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 70°C . El solvente se evaporó. El residuo se repartió entre agua y DCM. El solvente del extracto se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC (columna Waters, con Xterra MS C18; eluyente: ((0,5% NH_4OAc en H_2O)/ CH_3CN 90/10)/ CH_3CN (0 min) 85/15, (10 min), 10/90, (16 min) 0/100, (18.10-20,00 min) 85/15). Las fracciones del producto se recogieron y el solvente orgánico se evaporó. Los concentrados acuosos se extrajeron y el solvente del extracto se evaporó, proporcionando el compuesto (243).

Ejemplo B.26

Se agregó cloruro de acetilo (0,0007 mol) a resina (XI) (0,00011 mol) en DCM (4 ml). Se agregó N,N-dimetil-4-piridinamina (0,00011 mol). Se agregó N,N-diisopropiletilamina (0,0011 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante la

noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el residuo del filtro se lavó con DCM, metanol, DCM, metanol, CH₂Cl₂, metanol, y DCM. Se agregó TFA/TIS/CH₂Cl₂ (49/2/49) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró. Se agregó TFA/TIS/CH₂Cl₂ (49/2/49) adicional (2 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos, luego se filtró y el residuo del filtro se lavó con DCM (2 ml). Los filtrados se secaron por soplado bajo nitrógeno. El residuo se purificó mediante HPLC sobre Purospher Star RP-18 (20 g, 5 µm; eluyente: ((0,5% NH₄OAc en H₂O)/CH₃CN 90/10)/CH₃OH/CH₃CN (0 min) 75/25/0, (10,00 min), 0/50/50, (16,00 min) 0/0/100, (18.10-20 min) 75/25/0). Las fracciones deseadas se recogieron y el solvente orgánico se evaporó. El concentrado acuoso se extrajo y el solvente del extracto se evaporó, proporcionando 0,001 g del compuesto (253).

Ejemplo B.27

Se agregó metanol (0,5 ml) a la resina (XII) (0,0002 mol) en DCM (4 ml). Se agregó N,N-dimetil-4-piridinamina (0,0002 mol). Se agregó DIPEA (0,002 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el residuo del filtro se lavó con DCM (3 x), metanol (3 x), DCM (3 x), metanol (3 x), DCM (3 x), metanol (3 x), DCM (3 x). Se agregó TFA/TIS/CH₂Cl₂ (49/2/49) (4 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró. Se agregó TFA/TIS/CH₂Cl₂ (49/2/49) adicional (2 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos, luego se filtró y el residuo del filtro se lavó con DCM (2 ml). Los filtrados se secaron por soplado bajo nitrógeno. El residuo se purificó mediante HPLC sobre Purospher Star RP-18 (20 g, 5 µm; eluyente: ((0,5% NH₄OAc en H₂O)/CH₃CN 90/10)/CH₃OH/CH₃CN (0 min) 75/25/0, (10,00 min), 0/50/50, (16,00 min) 0/0/100, (18.10-20 min) 75/25/0). Las fracciones deseadas se recogieron y el solvente orgánico se evaporó. El concentrado acuoso se extrajo y el solvente del extracto se evaporó, proporcionando 0,002 g del compuesto (251).

Ejemplo B.28

Una mezcla de intermediario (31) (0,0006 mol), clorhidrato de etilamina (0,0015 mol), EDCI (0,0007 mol), HOBT (0,0007 mol) y trietilamina (0,0015 mol) en DCM (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: DCM). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó, proporcionando 0,034 g del compuesto (276).

Ejemplo B.29

Una mezcla de intermediario (29) (0,0045 mol), ácido 3-tienilborónico (0,036 mol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,0009 mol) y Na_2CO_3 (0,072 mol) en dioxano (50 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 30 minutos. Se agregó agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró, y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/ acetato de etilo 90/10). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó, proporcionando el compuesto (267) (pf. 150°C).

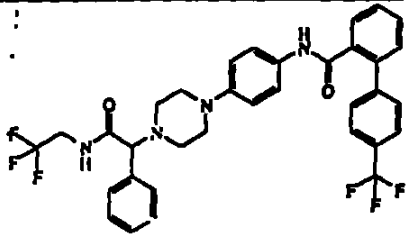
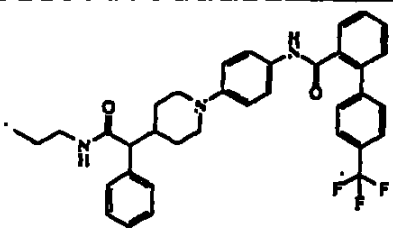
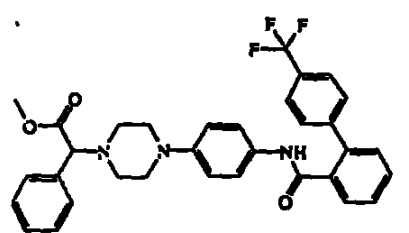
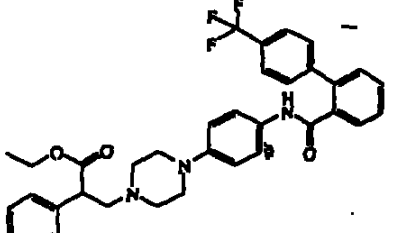
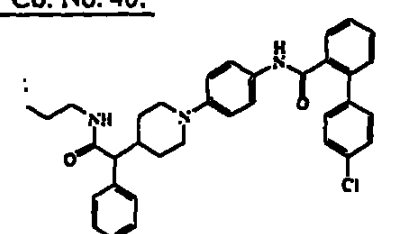
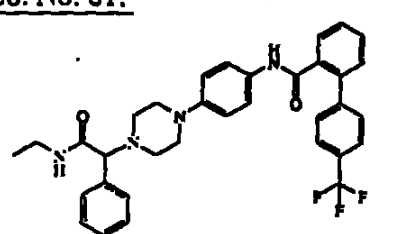
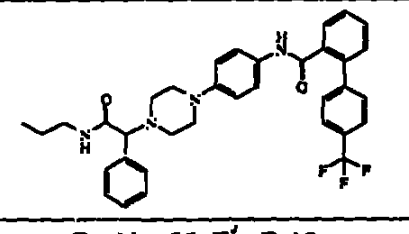
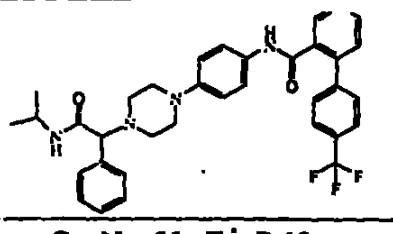
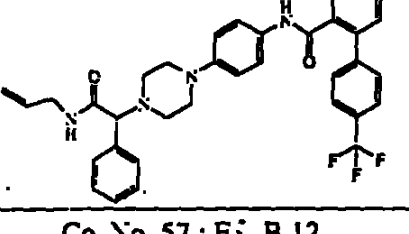
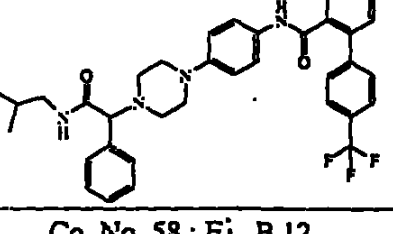
Ejemplo B.30

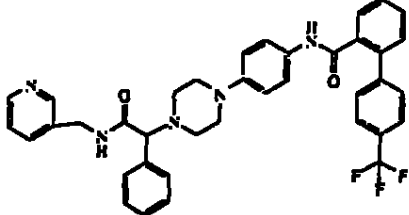
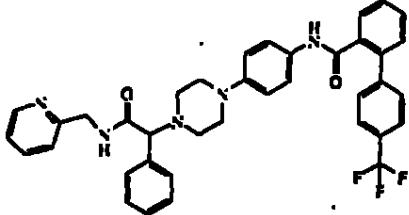
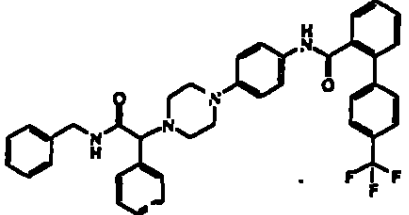
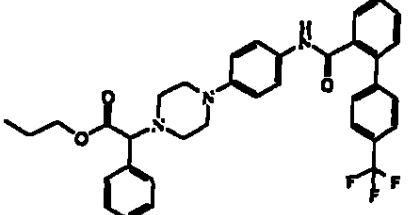
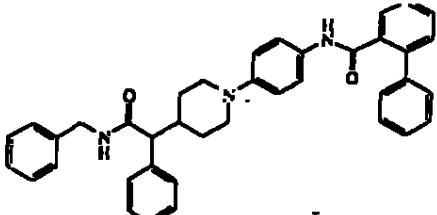
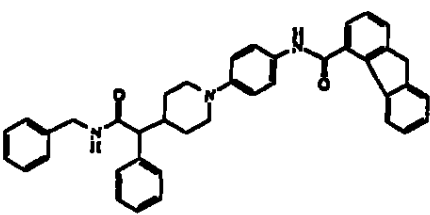
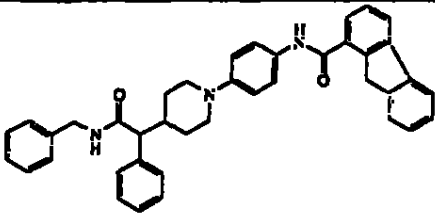
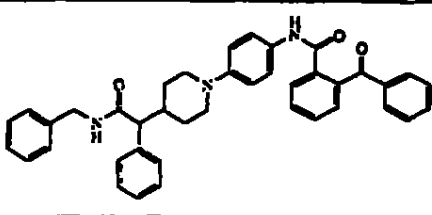
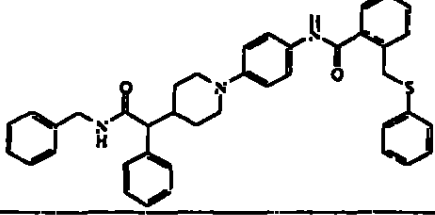
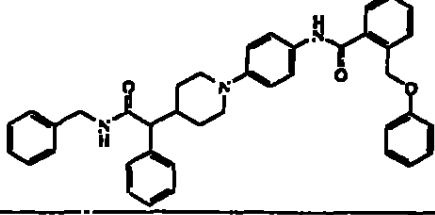
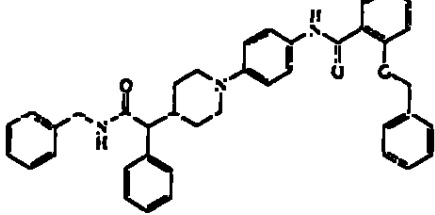
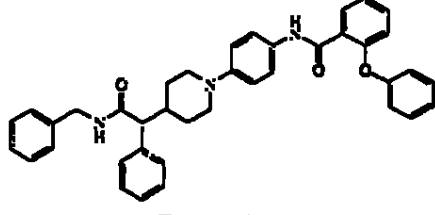
Una mezcla de intermediario (29) (0,0025 mol), ácido 3-piridinilborónico (0,02 mol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,005 mol) y Na_2CO_3 (0,04 mol) en dioxano (30 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 3 horas. Se agregó agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró, y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1), proporcionando el compuesto (270) (pf. 194°C).

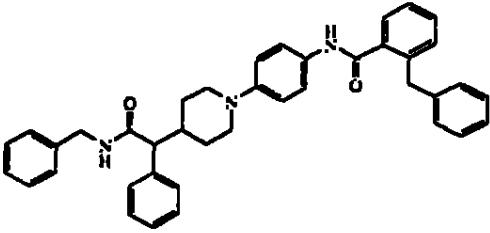
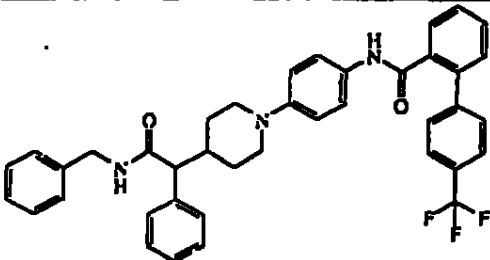
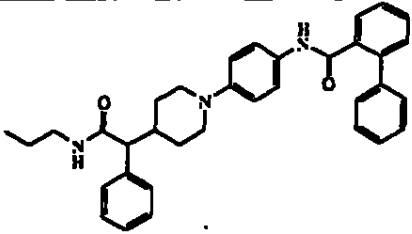
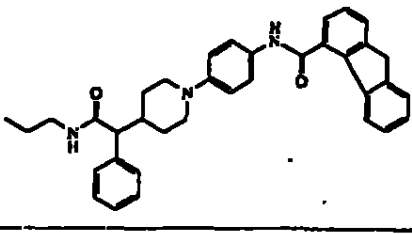
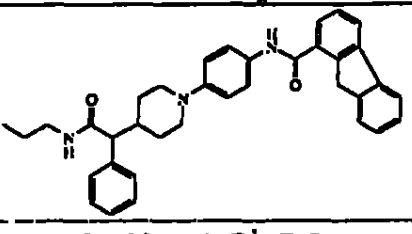
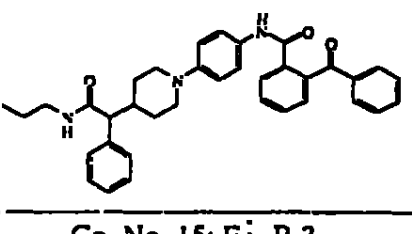
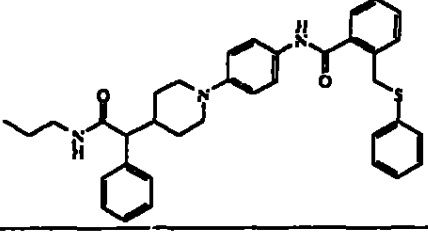
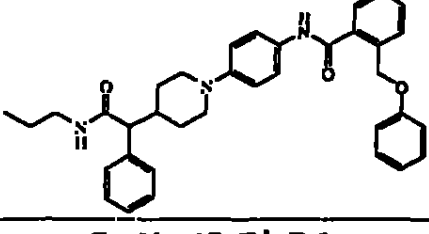
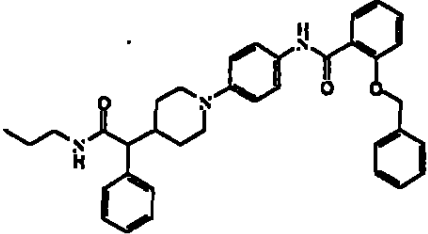
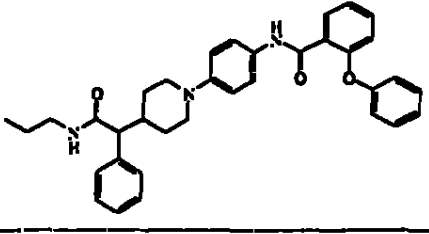
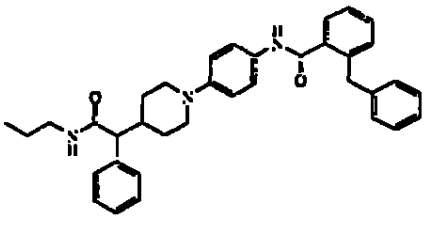
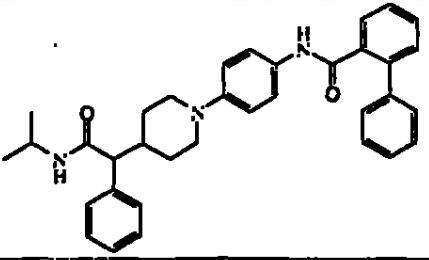
La Tabla F-1 muestra los compuestos de polianilcarboxamida de la presente invención, junto con sus fórmulas detalladas, que se prepararon de

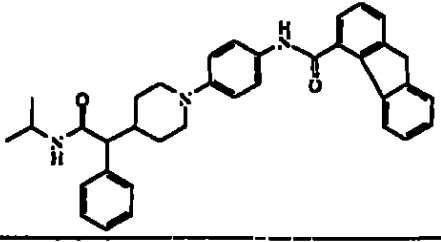
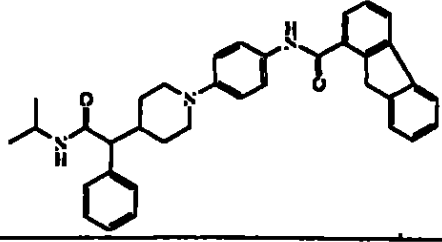
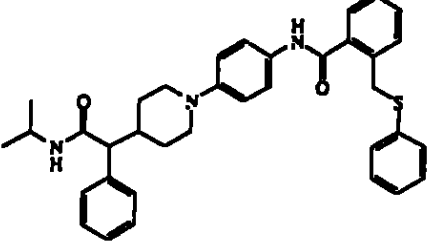
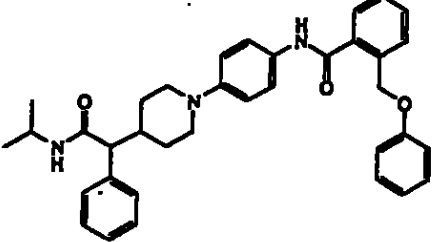
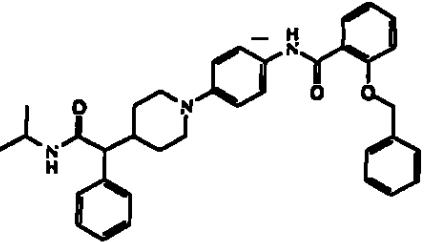
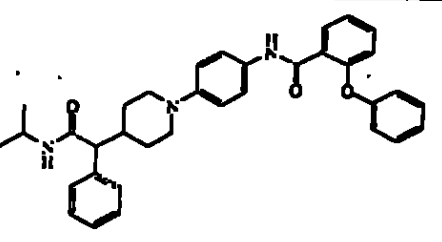
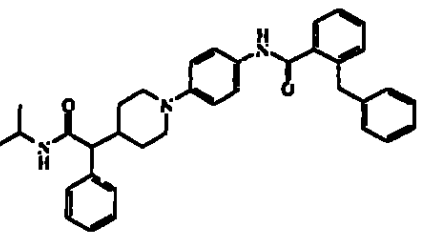
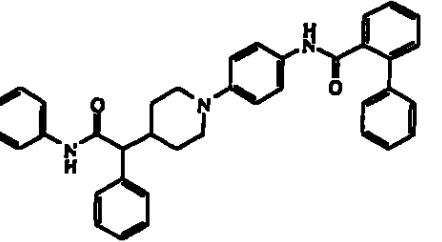
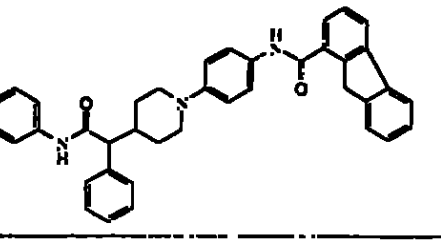
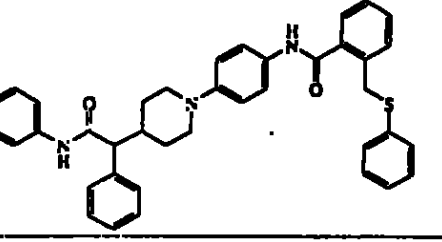
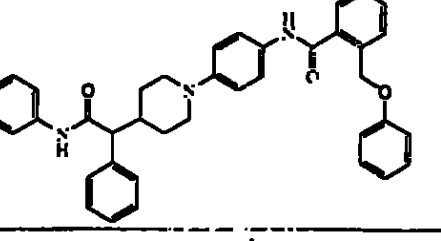
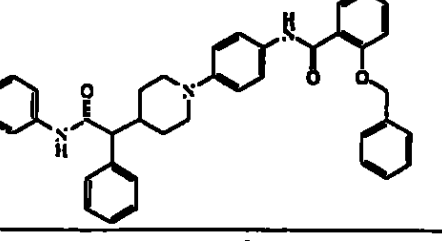
acuerdo con uno de los ejemplos anteriores B.1 a B.20. En esta tabla, la abreviatura ".C₂HF₃O₂" representa la sal de trifluoroacetato; ".C₃H₇O" representa la sal de 2-propanolato, y ".CH₃O" representa la sal de metanolato de dicho compuesto.

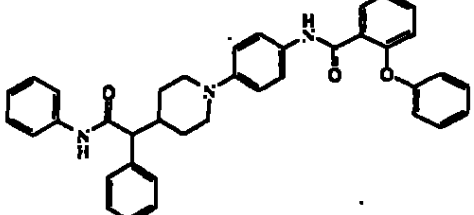
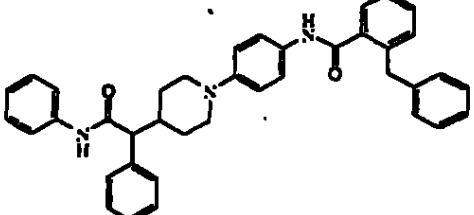
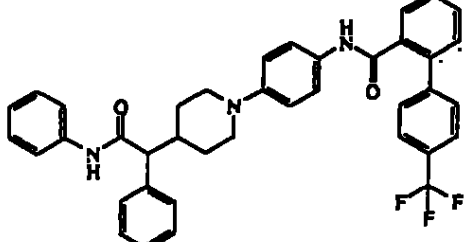
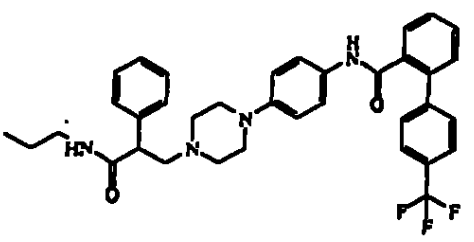
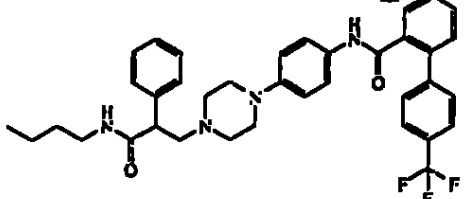
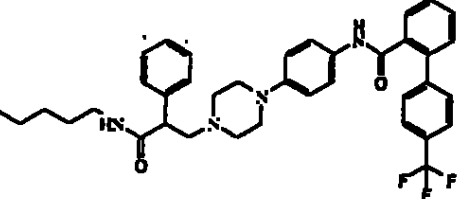
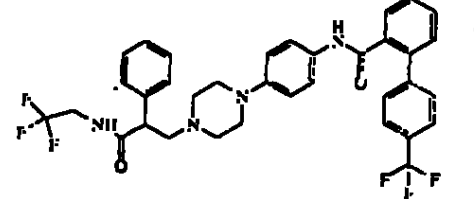
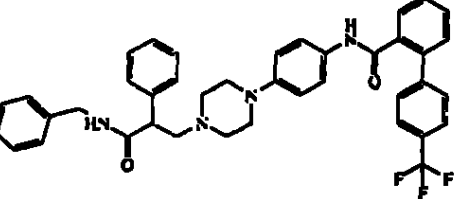
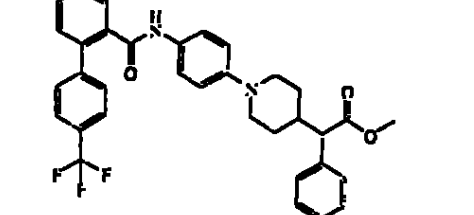
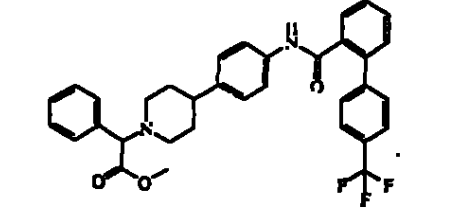
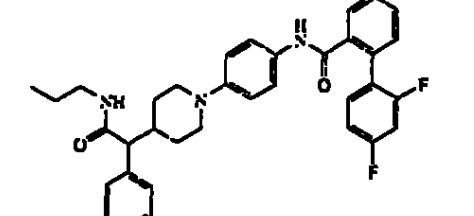
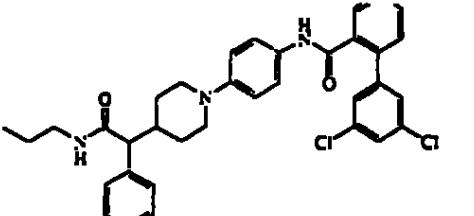
Tabla F-1

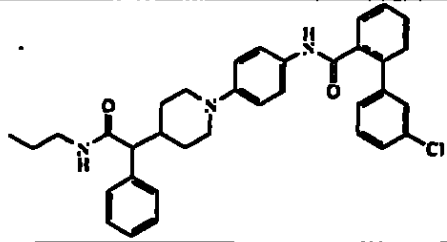
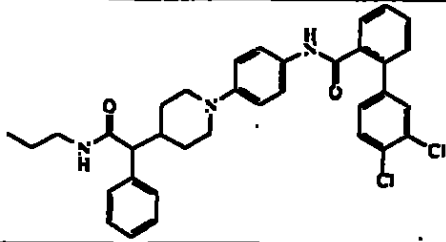
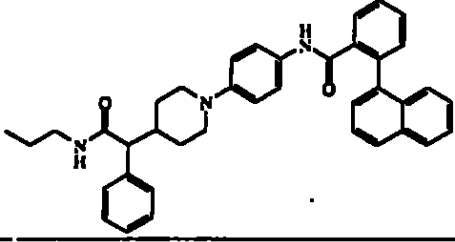
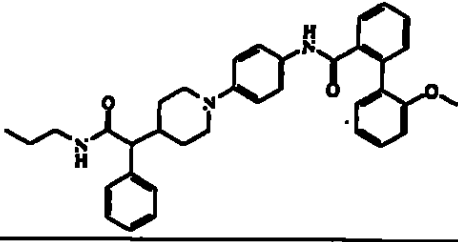
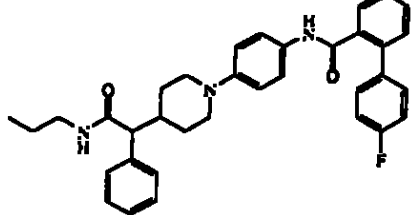
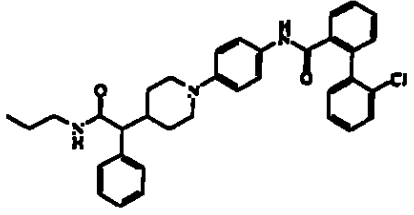
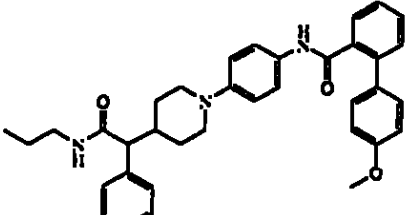
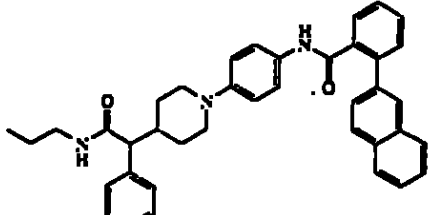
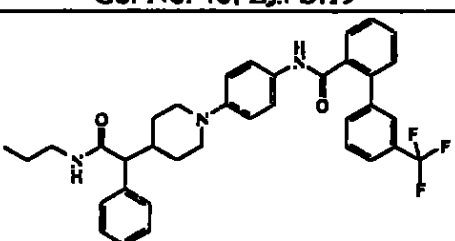
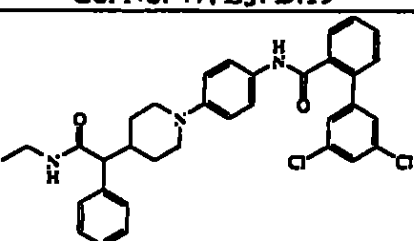
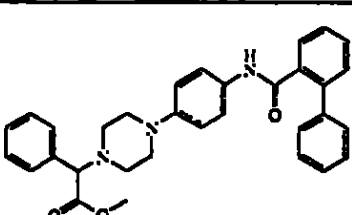
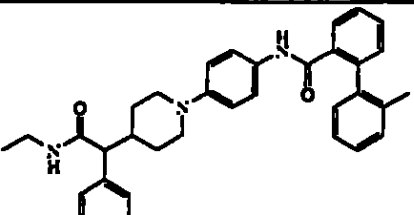
	
Co. No. 1; Ej. B.1; pf. 208°C	Co. No. 38; E. B.7; $C_2HF_3O_2$
	
Co. No. 40; Ej. B.9; pf. 143°C	Co. No. 81; Ej. B.14; pf. 195°C
	
Co. No. 68; Ej. B.17	Co. No. 54; Ej. B.12; pf. 123°C
	
Co. No. 55; Ej. B.12	Co. No. 56; Ej. B.12
	
Co. No. 57; Ej. B.12	Co. No. 58; Ej. B.12

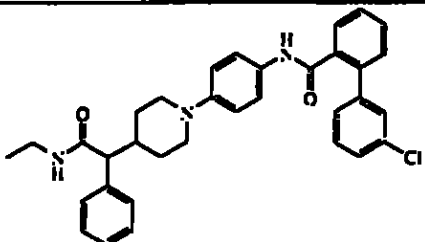
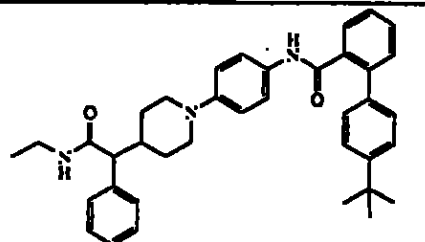
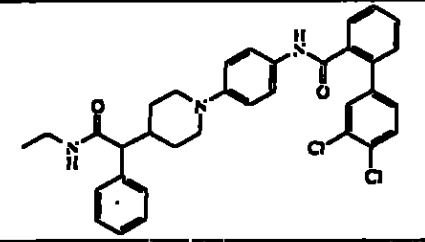
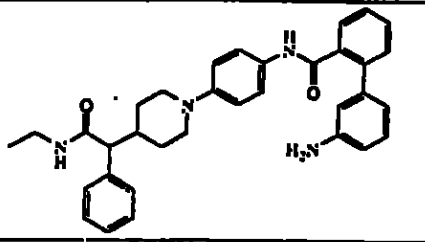
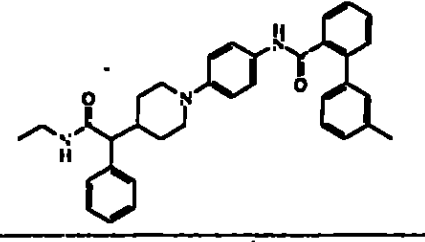
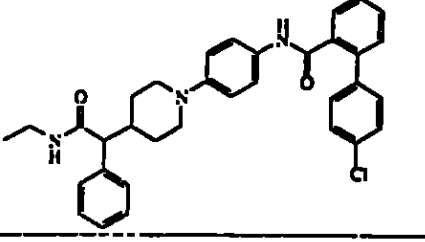
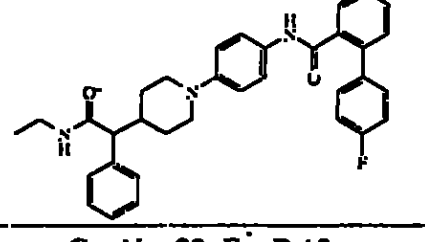
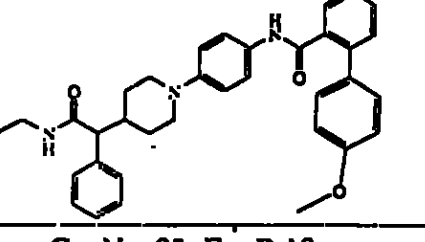
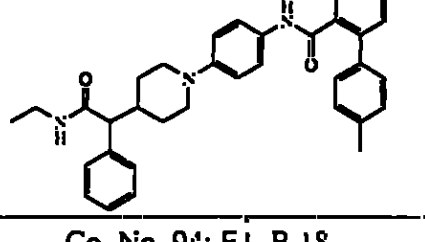
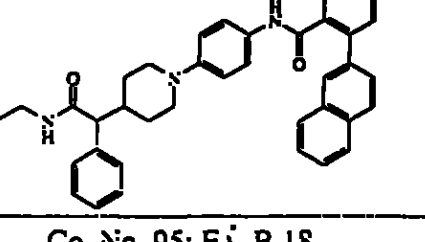
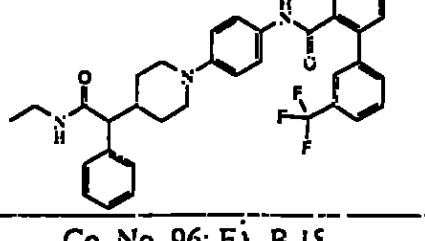
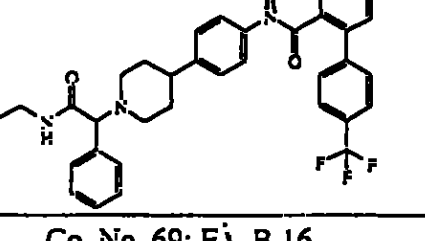
	
Co. No. 59; Ej. B.12	Co. No. 60; Ej. B.12
	
Co. No. 61; Ej. B.12; pf. 142°C	Co. No. 62; Ej. B.13; pf. 151°C
	
Co. No. 3; Ej. B.2	Co. No. 2; Ej. B.2
	
Co. No. 4; Ej. B.2	Co. No. 5; Ej. B.2
	
Co. No. 6; Ej. B.2	Co. No. 7; Ej. B.2
	
Co. No. 8; Ej. B.2	Co. No. 9; Ej. B.2

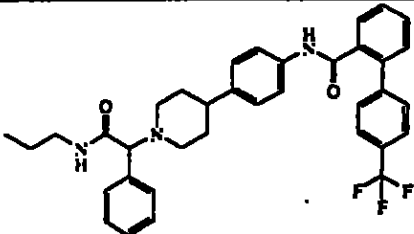
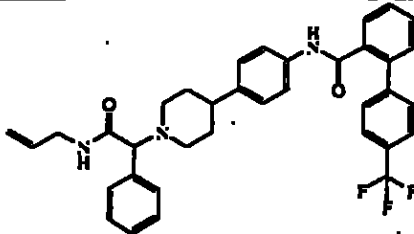
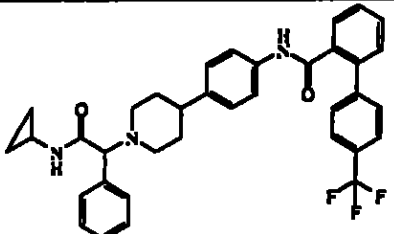
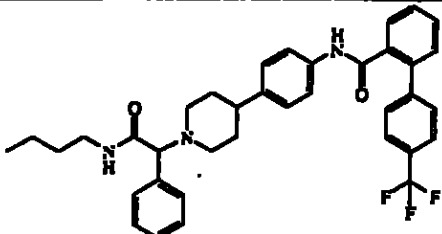
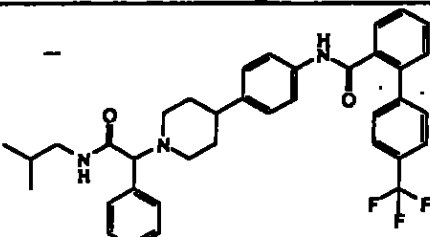
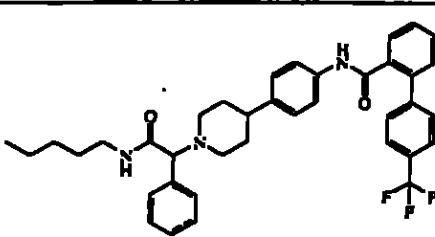
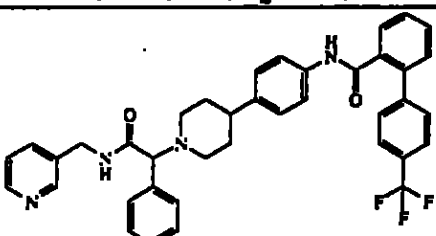
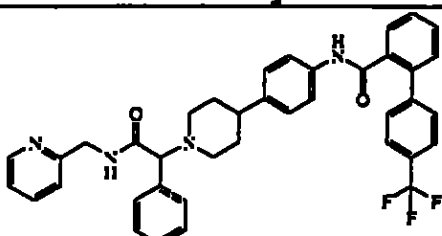
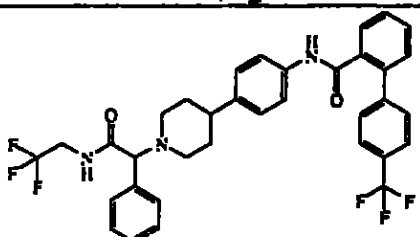
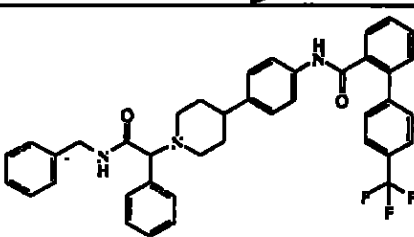
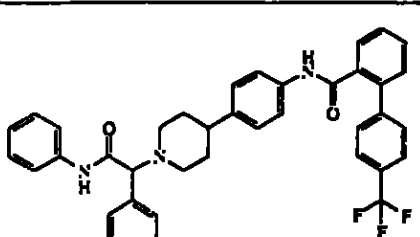
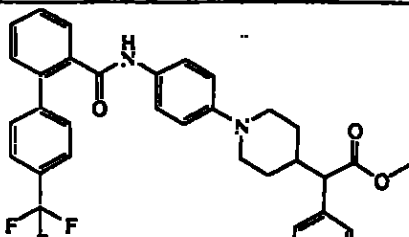
	
Co. No. 10; Ej. B.2	Co. No. 11; Ej. B.2; pf. 218°C
	
Co. No. 13; Ej. B.3	Co. No. 12; Ej. B.3
	
Co. No. 14; Ej. B.3	Co. No. 15; Ej. B.3
	
Co. No. 16; Ej. B.3	Co. No. 17; Ej. B.3
	
Co. No. 18; Ej. B.3	Co. No. 19; Ej. B.3
	
Co. No. 20; Ej. B.3	Co. No. 22; Ej. B.4

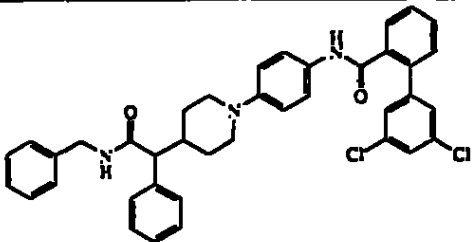
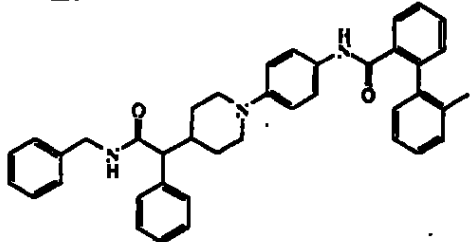
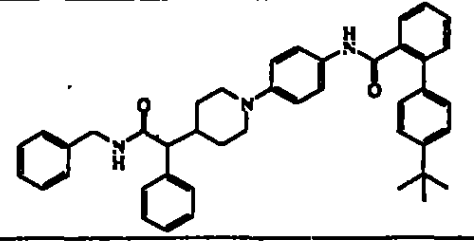
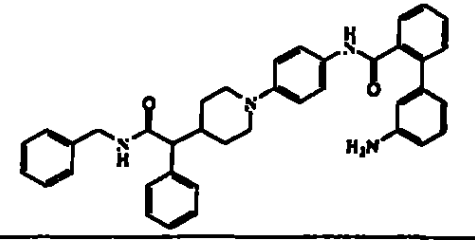
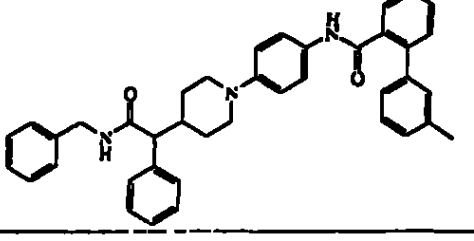
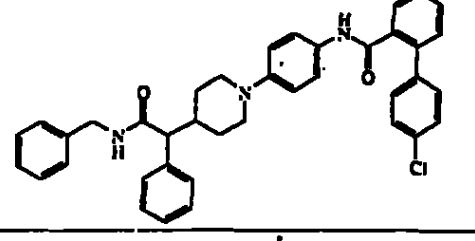
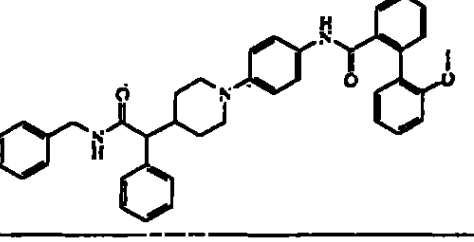
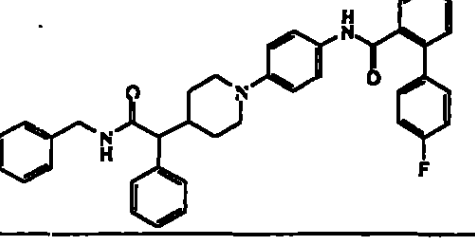
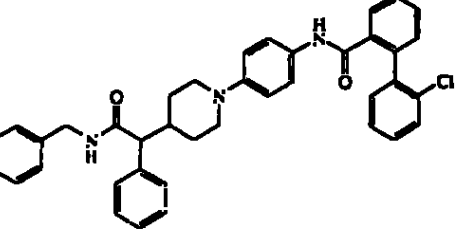
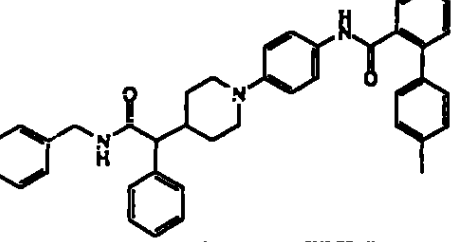
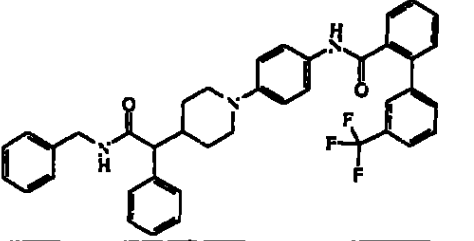
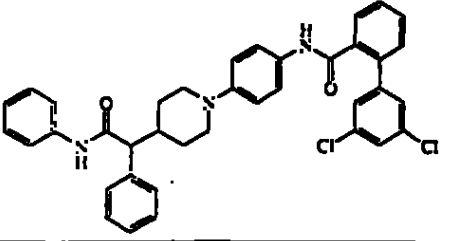
	
Co. No. 21; Ej. B.4	Co. No. 23; Ej. B.4
	
Co. No. 24; Ej. B.4	Co. No. 25; Ej. B.4
	
Co. No. 26; Ej. B.4	Co. No. 27; Ej. B.4
	
Co. No. 28; Ej. B.4	Co. No. 30; Ej. B.5
	
Co. No. 29; Ej. B.5	Co. No. 31; Ej. B.5
	
Co. No. 32; Ej. B.5	Co. No. 33; Ej. B.5

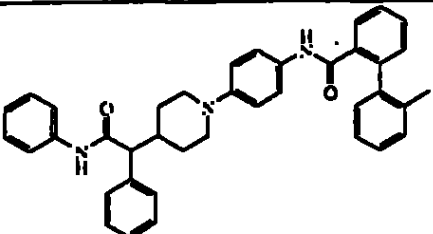
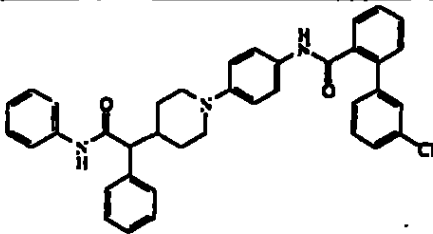
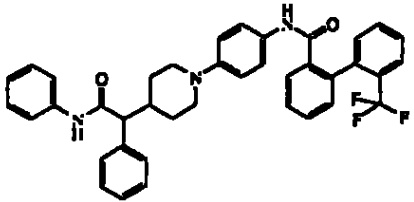
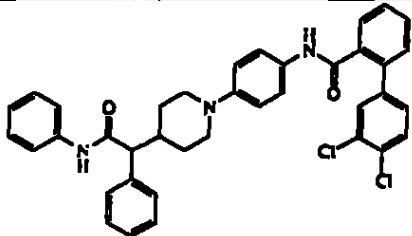
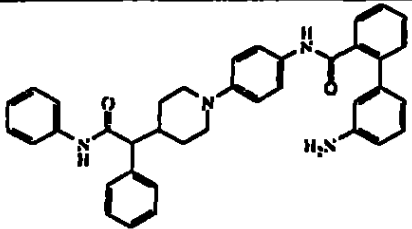
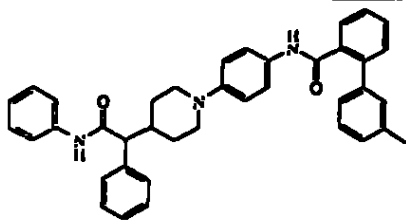
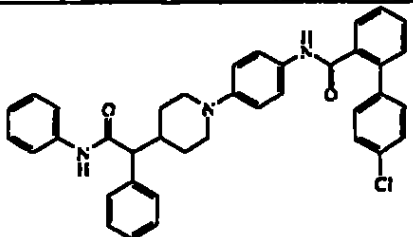
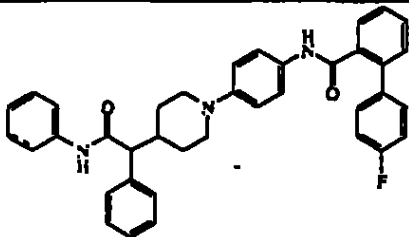
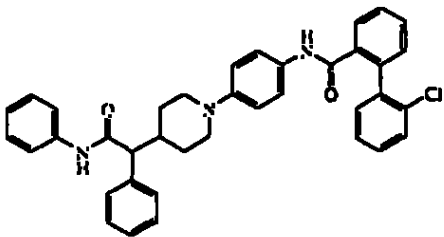
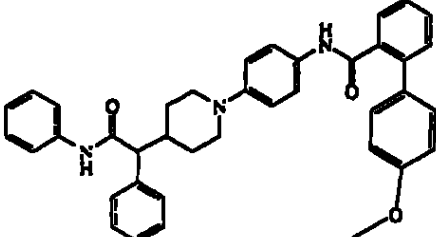
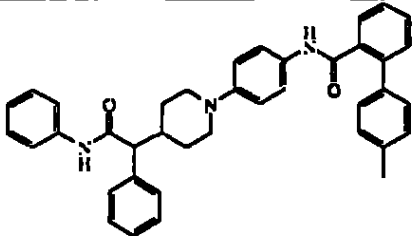
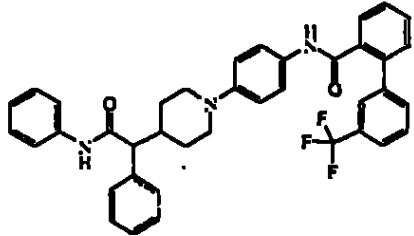
	
Co. No. 34; Ej. B.5	Co. No. 35; Ej. B.5
	
Co. No. 36; Ej. B.5	Co. No. 63; Ej. B.15
	
Co. No. 64; Ej. B.15	Co. No. 65; Ej. B.15
	
Co. No. 66; Ej. B.15	Co. No. 67; Ej. B.15
	
Co. No. 37; Ej. B.6; C ₂ H ₅ HF ₃ O ₂	Co. No. 41; Ej. B.10; pf. 138°C
	
Co. No. 84; Ej. B.17	Co. No. 97; Ej. B.19

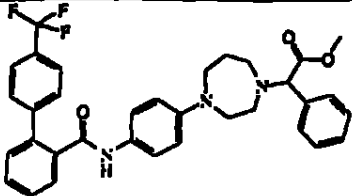
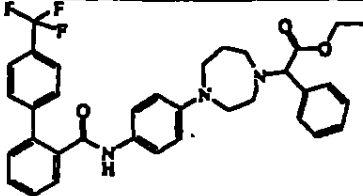
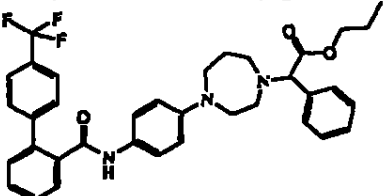
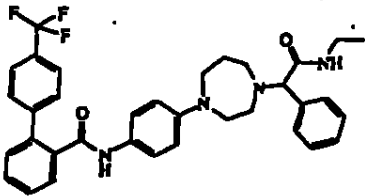
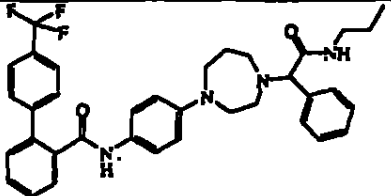
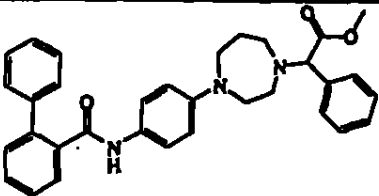
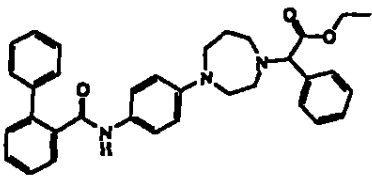
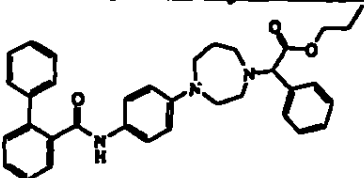
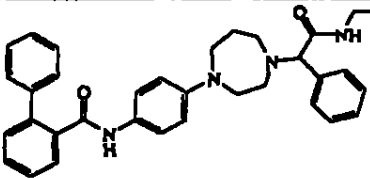
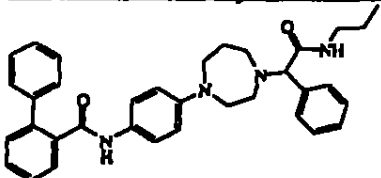
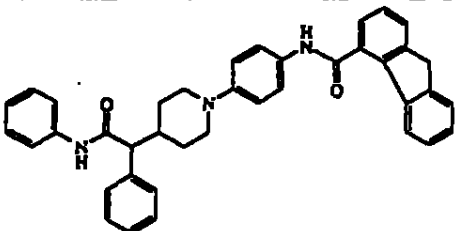
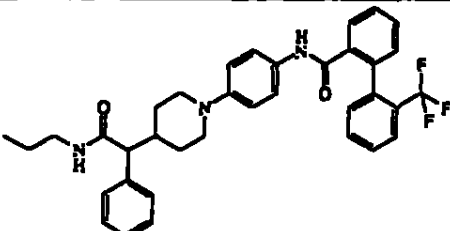
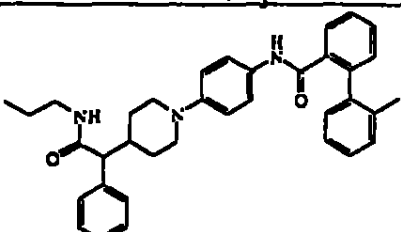
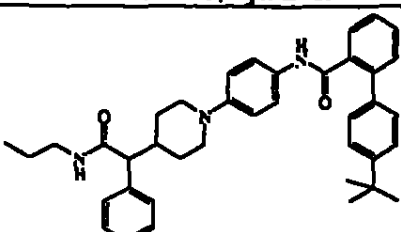
	
Co. No. 82; Ej. B.19	Co. No. 83; Ej. B.19
	
Co. No. 42; Ej. B.19	Co. No. 43; Ej. B.19
	
Co. No. 44; Ej. B.19	Co. No. 45; Ej. B.19
	
Co. No. 46; Ej. B.19	Co. No. 47; Ej. B.19
	
Co. No. 48; Ej. B.19	Co. No. 49; Ej. B.19
	
Co. No. 52; Ej. B.11	Co. No. 85; Ej. B.18

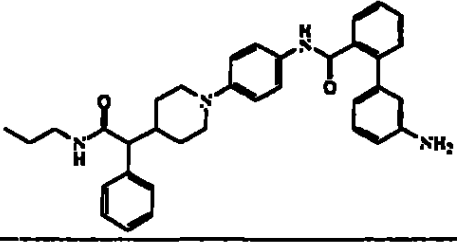
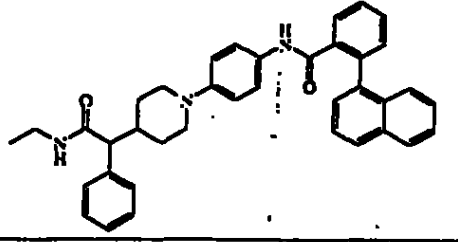
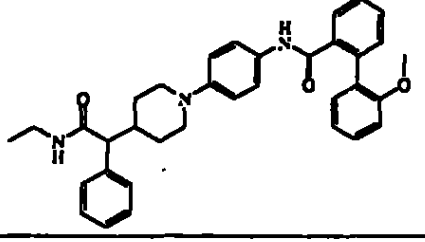
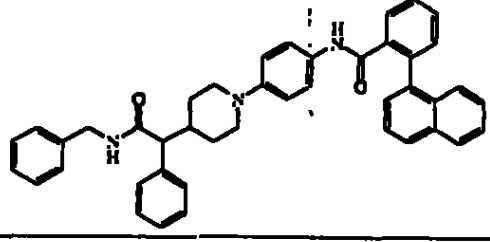
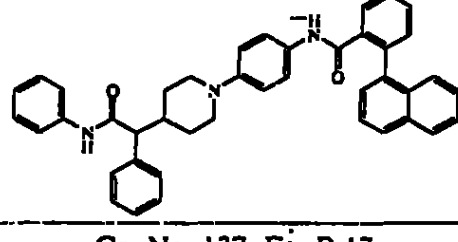
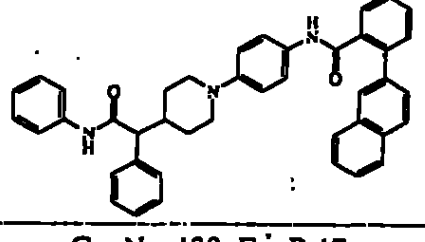
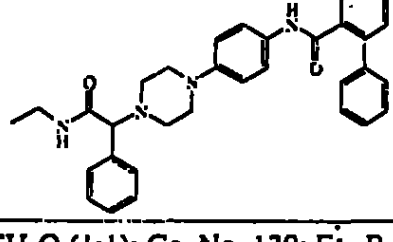
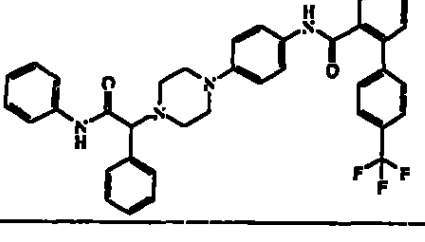
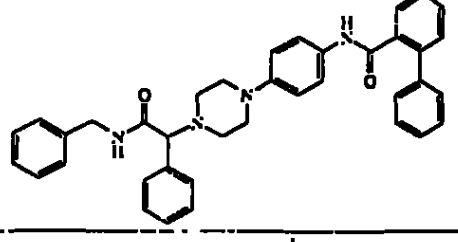
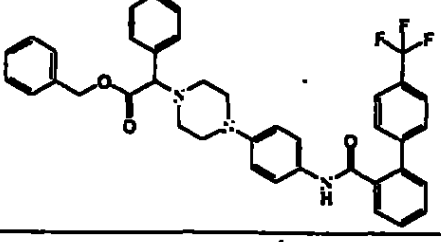
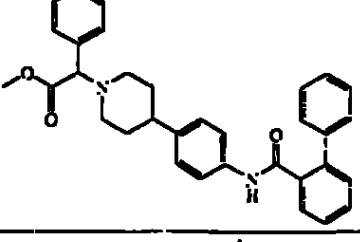
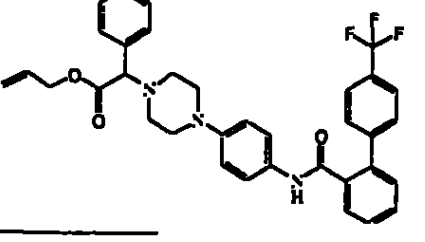
	
Co. No. 86; Ej. B.18	Co. No. 87; Ej. B.18
	
Co. No. 88; Ej. B.18	Co. No. 89; Ej. B.18
	
Co. No. 90; Ej. B.18	Co. No. 91; Ej. B.18
	
Co. No. 92; Ej. B.18	Co. No. 93; Ej. B.18
	
Co. No. 94; Ej. B.18	Co. No. 95; Ej. B.18
	
Co. No. 96; Ej. B.18	Co. No. 69; Ej. B.16

	
Co. No. 70; Ej. B.16	Co. No. 71; Ej. B.16
	
Co. No. 72; Ej. B.16	Co. No. 73; Ej. B.16
	
Co. No. 74; Ej. B.16	Co. No. 75; Ej. B.16
	
Co. No. 76; Ej. B.16	Co. No. 77; Ej. B.16
	
Co. No. 78; Ej. B.16	Co. No. 79; Ej. B.16
	
Co. No. 80; Ej. B.16	Co. No. 39; Ej. B.8

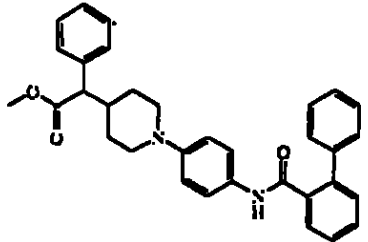
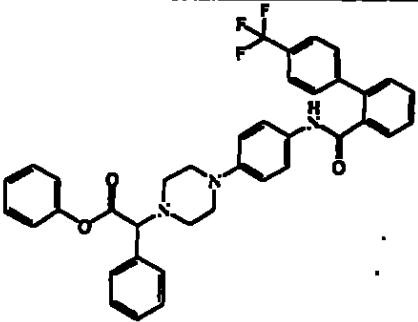
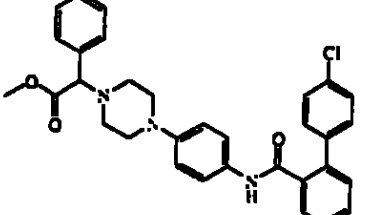
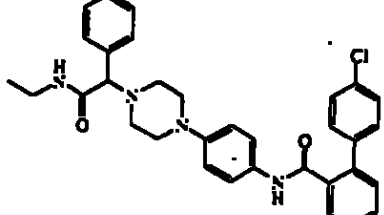
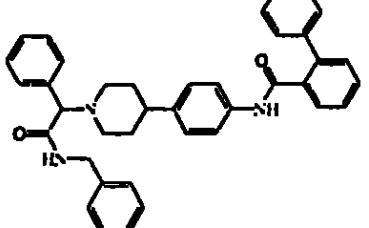
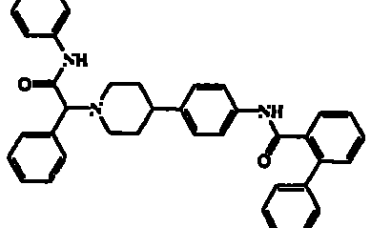
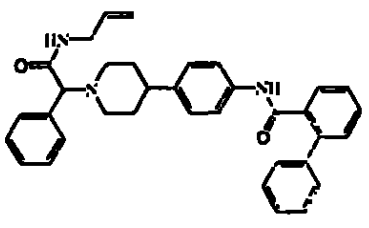
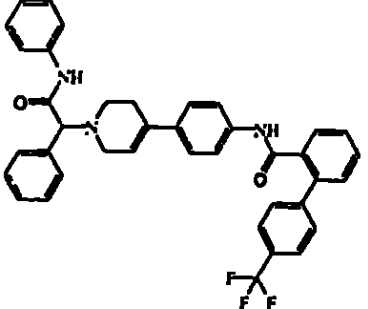
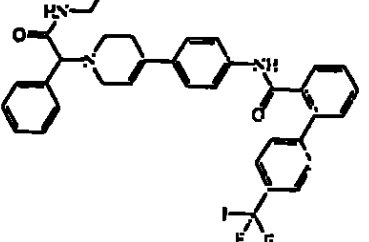
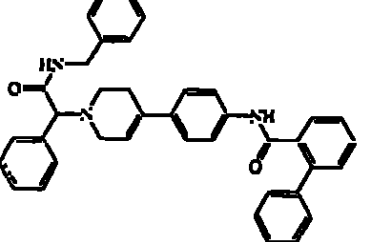
	
Co. No. 50; Ej. B.19	Co. No. 51; Ej. B.19
	
Co. No. 53; Ej. B.19	Co. No. 98; Ej. B.19
	
Co. No. 99; Ej. B.19	Co. No. 100; Ej. B.19
	
Co. No. 101; Ej. B.19	Co. No. 102; Ej. B.19
	
Co. No. 103; Ej. B.19	Co. No. 104; Ej. B.19
	
Co. No. 105; Ej. B.19	Co. No. 106; Ej. B.19

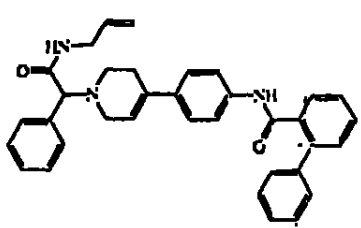
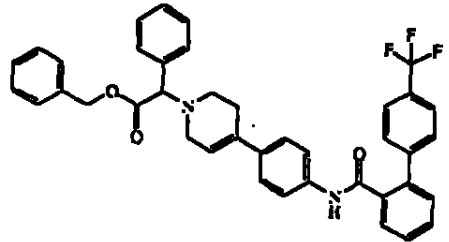
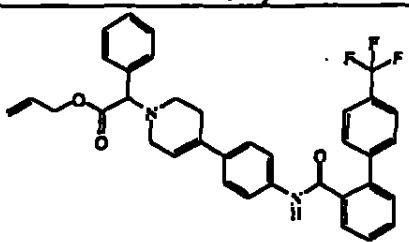
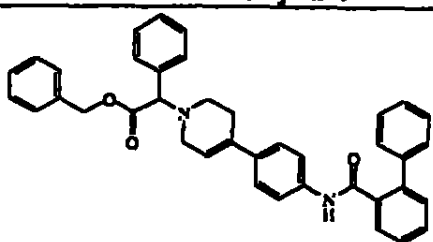
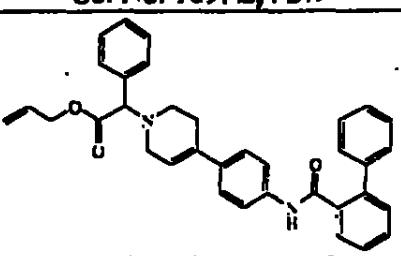
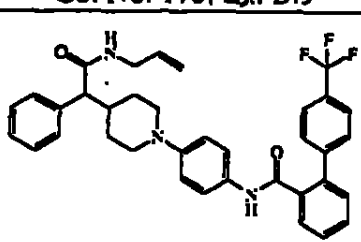
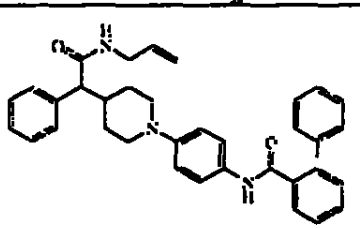
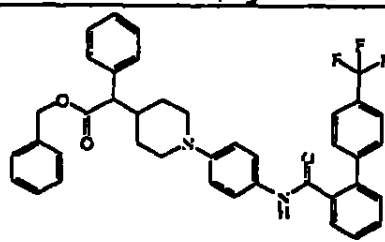
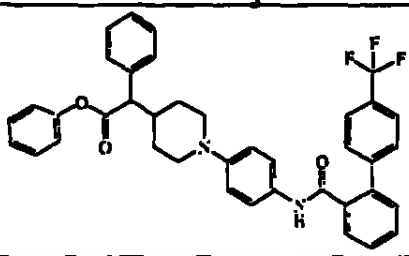
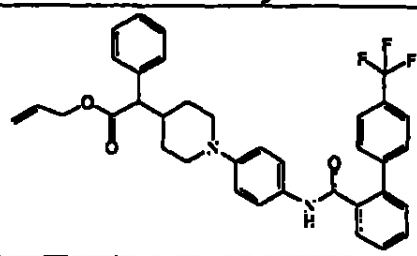
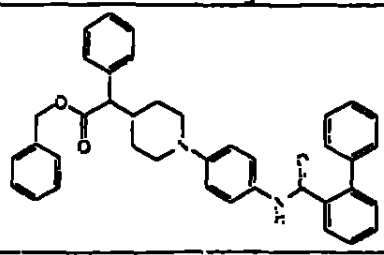
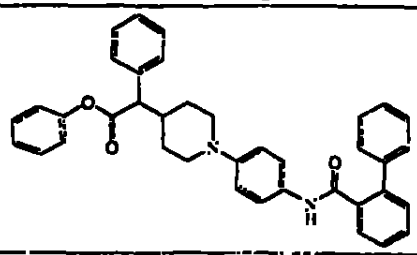
	
Co. No. 107; Ej. B.19	Co. No. 108; Ej. B.19
	
Co. No. 109; Ej. B.19	Co. No. 110; Ej. B.19
	
Co. No. 111; Ej. B.19	Co. No. 112; Ej. B.19
	
Co. No. 113; Ej. B.19	Co. No. 114; Ej. B.19
	
Co. No. 115; Ej. B.19	Co. No. 116; Ej. B.19
	
Co. No. 117; Ej. B.19	Co. No. 118; Ej. B.19

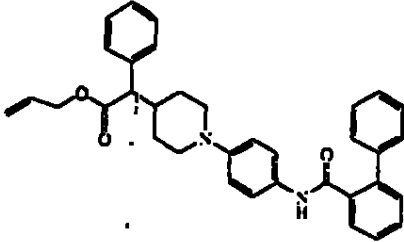
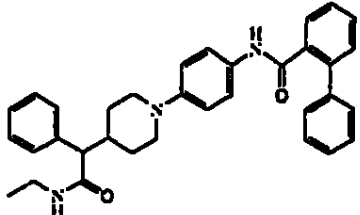
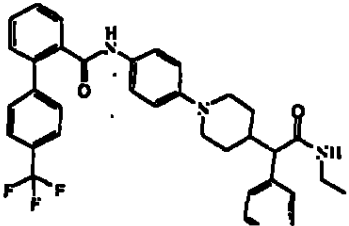
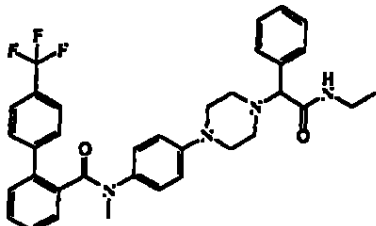
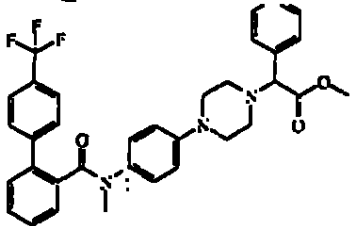
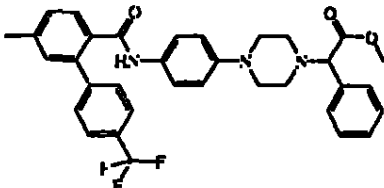
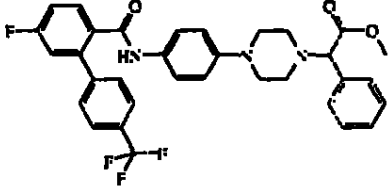
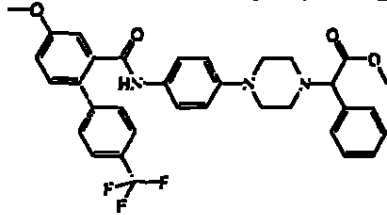
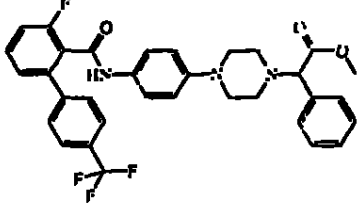
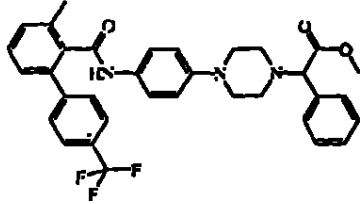
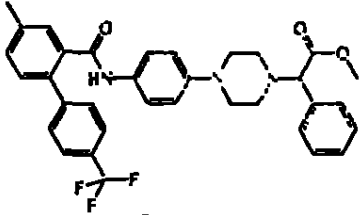
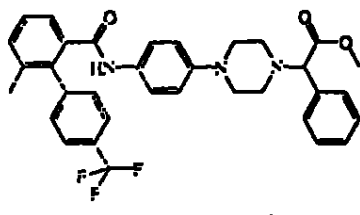
	
Co. No. 119; Ej. B.20	Co. No. 120; Ej. B.20
	
Co. No. 121; Ej. B.20	Co. No. 122; Ej. B.20
	
Co. No. 123; Ej. B.20	Co. No. 124; Ej. B.20
	
Co. No. 125; Ej. B.20	Co. No. 126; Ej. B.20
	
Co. No. 127; Ej. B.20	Co. No. 128; Ej. B.20
	
Co. No. 129; Ej. B.3	Co. No. 130; Ej. B.19
	
Co. No. 131; Ej. B.17	Co. No. 132; Ej. B.17

	
Co. No. 133; Ej. B.17	Co. No. 134; Ej. B.18
	
Co. No. 135; Ej. B.18	Co. No. 136; Ej. B.17
	
Co. No. 137; Ej. B.17	Co. No. 138; Ej. B.17
	
.CH ₂ O (1:1); Co. No. 139; Ej. B.9; pf. 152°C	Co. No. 140; Ej. B.9; pf. 231°C
	
Co. No. 141; Ej. B.9	Co. No. 142; Ej. B.9
	
Co. No. 143; Ej. B.9	Co. No. 144; Ej. B.9; pf. 138°C

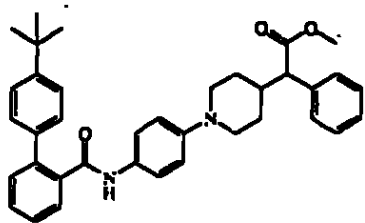
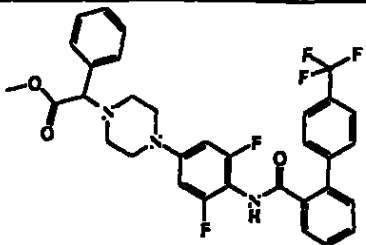
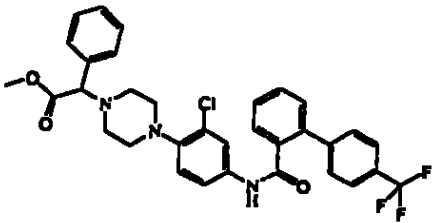
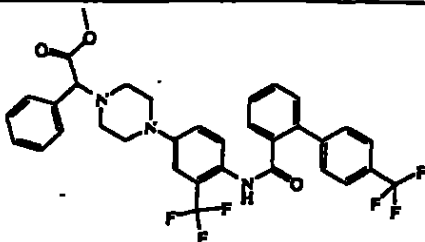
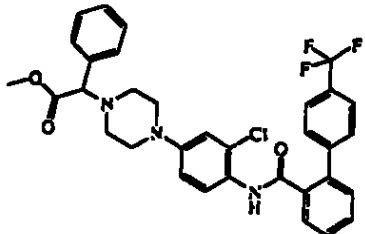
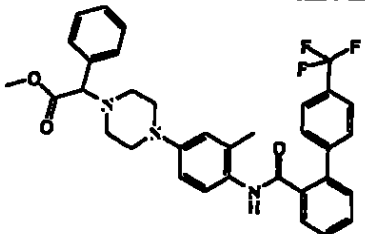
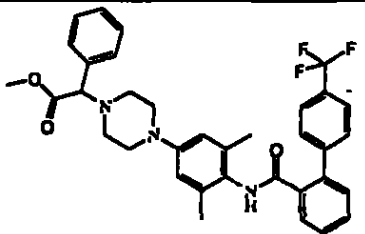
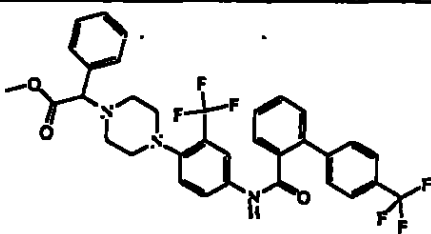
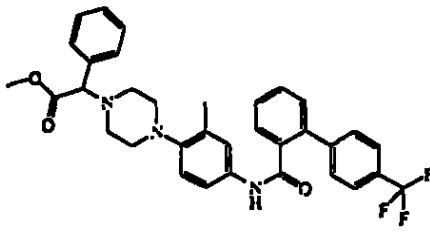
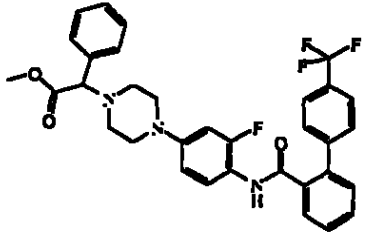
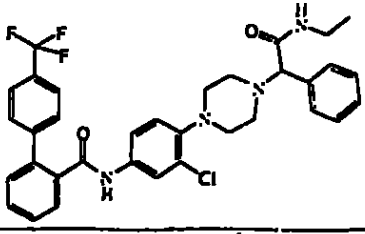
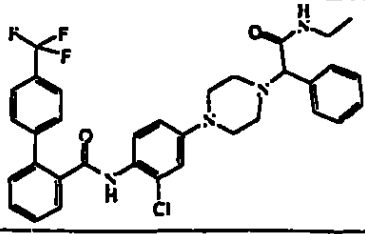
Co. No. 145; Ej. B.9; pf. 217°C	Co. No. 146; Ej. B.9; pf. 136°C
Co. No. 147; Ej. B.9; pf. 132°C	.C ₇ H ₈ O (1:1); Co. No. 148; Ej. B.9
Co. No. 149; Ej. B.9; pf. 125°C	.HCl (1:2); Co. No. 150; Ej. B.9; pf. 151°C
Co. No. 151; Ej. B.9	Co. No. 152; Ej. B.9
Co. No. 153; Ej. B.9	Co. No. 154; Ej. B.9
Co. No. 155; Ej. B.9	Co. No. 156; Ej. B.9

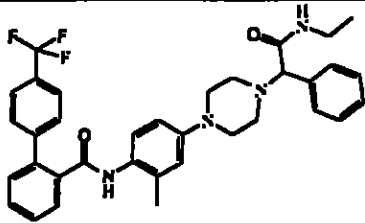
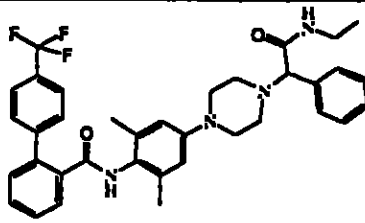
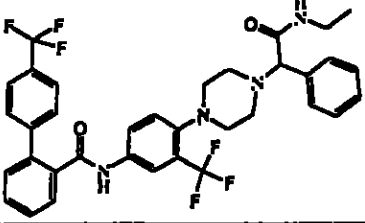
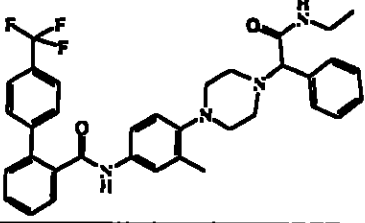
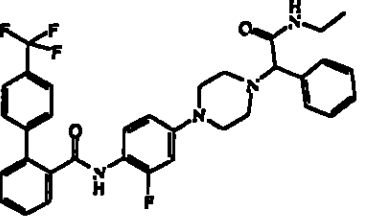
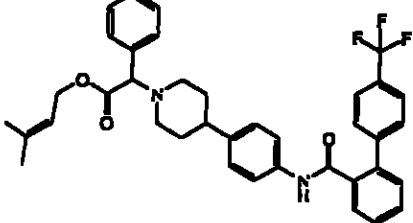
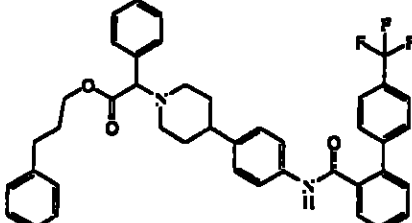
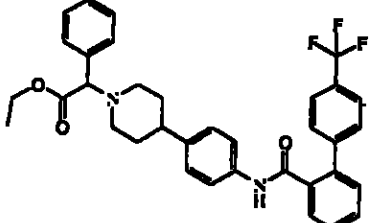
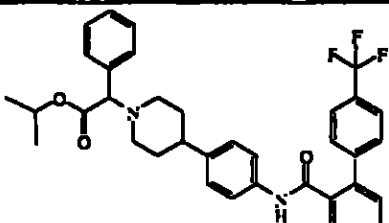
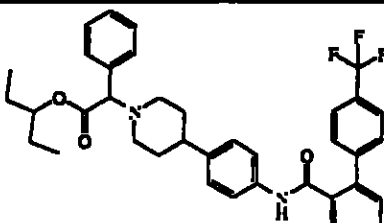
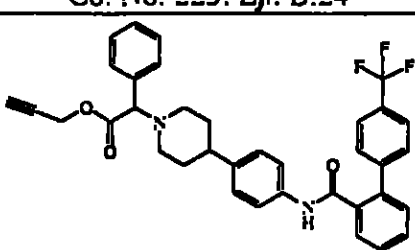
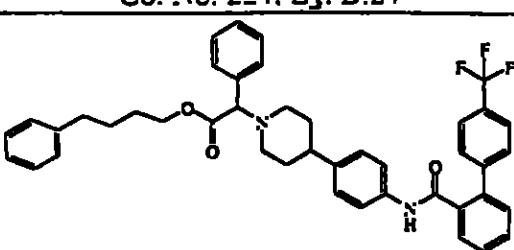
	
Co. No. 157; Ej. B.8; pf. 174°C	HCl (1:2) .H ₂ O (1:1); Co. No. 158; Ej. B.9
	
Co. No. 159; Ej. B.22	Co. No. 160; Ej. B.22
	
Co. No. 161; Ej. B.9	Co. No. 162; Ej. B.9
	
Co. No. 163; Ej. B.9	Co. No. 164; Ej. B.9
	
Co. No. 165; Ej. B.9	Co. No. 166; Ej. B.9

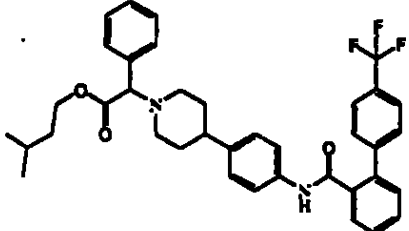
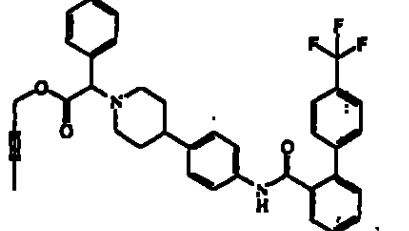
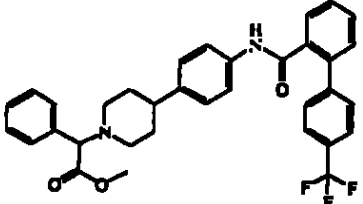
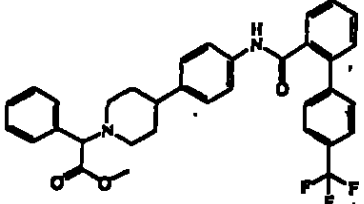
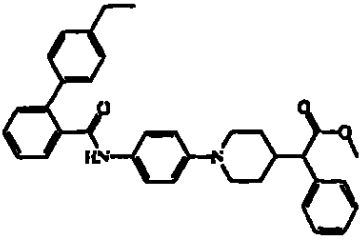
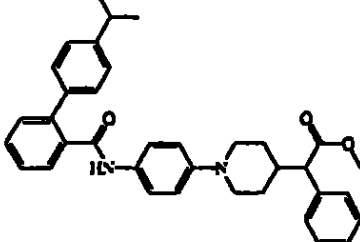
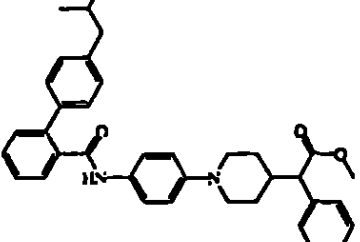
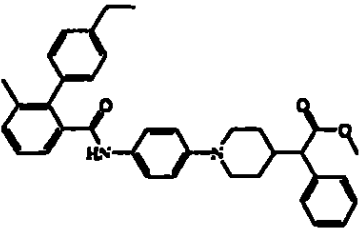
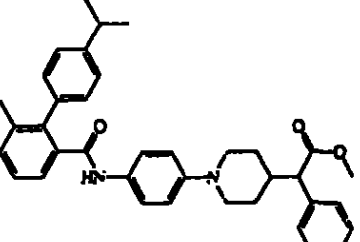
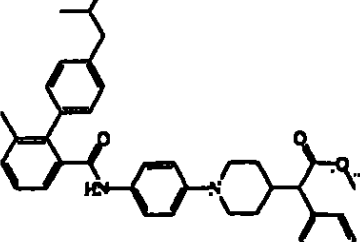
	
Co. No. 167: Ej. B.9	Co. No. 168: Ej. B.9
	
Co. No. 169: Ej. B.9	Co. No. 170: Ej. B.9
	
Co. No. 171: Ej. B.9	Co. No. 172: Ej. B.12
	
Co. No. 173: Ej. B.12	Co. No. 174: Ej. B.12
	
Co. No. 175: Ej. B.12	Co. No. 176: Ej. B.12
	
Co. No. 177: Ej. B.12	Co. No. 178: Ej. B.12

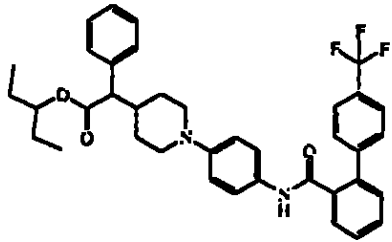
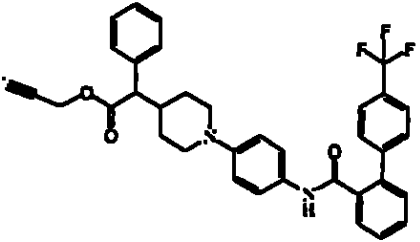
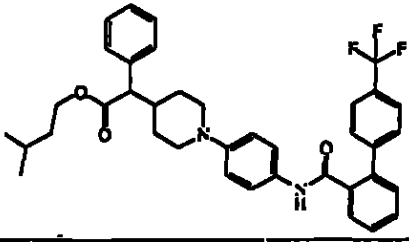
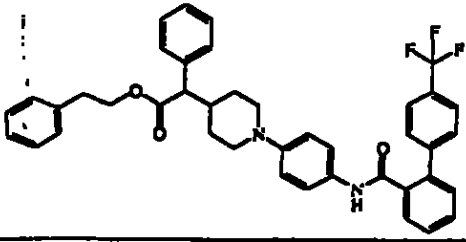
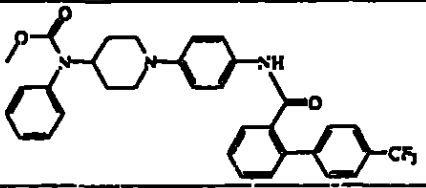
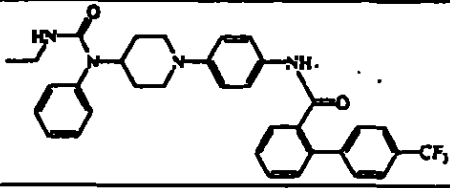
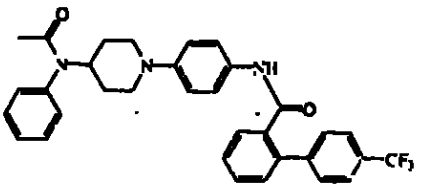
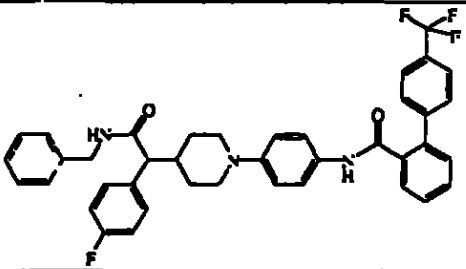
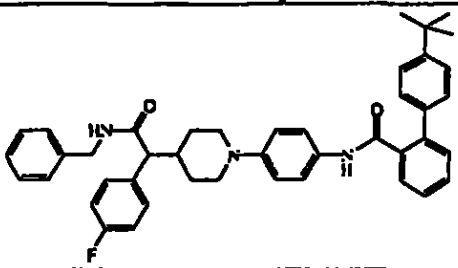
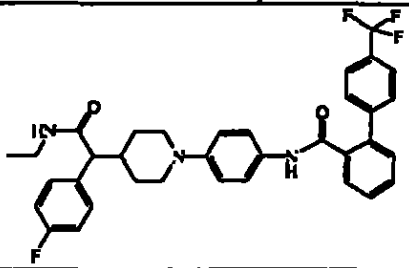
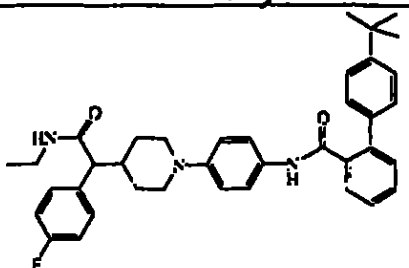
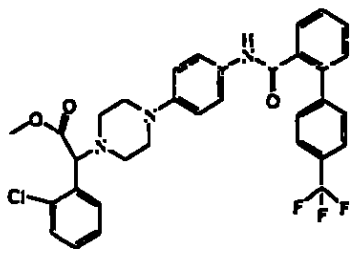
	
Co. No. 179: Ej. B.12	Co. No. 180: Ej. B.16; pf. 192°C
	
Co. No. 181: Ej. B.16; pf. 142°C	.HCl (1:1); Co. No. 182: Ej. B.9
	
.HCl (1:1); Co. No. 183: Ej. B.9	Co. No. 184: Ej. B.22
	
Co. No. 185: Ej. B.22	Co. No. 186: Ej. B.22
	
Co. No. 187: Ej. B.22	Co. No. 188: Ej. B.22
	
Co. No. 189: Ej. B.22	Co. No. 190: Ej. B.22

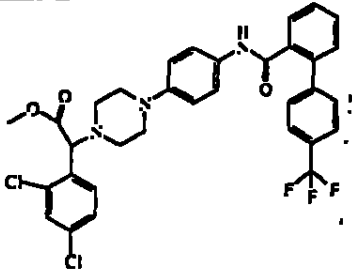
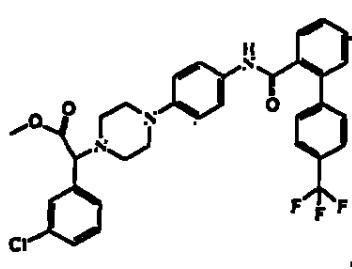
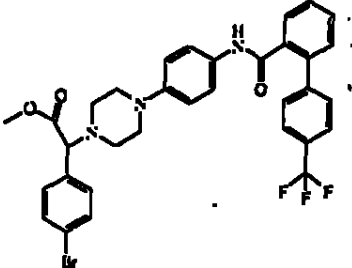
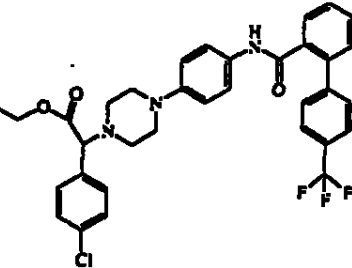
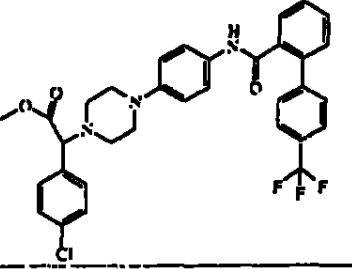
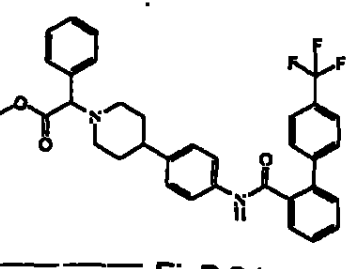
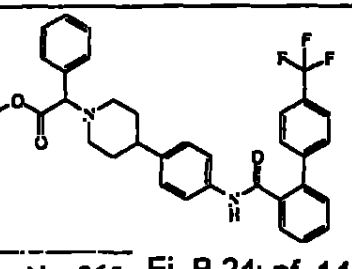
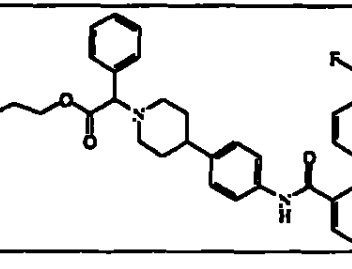
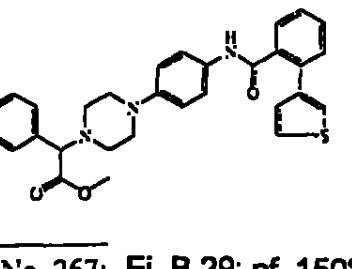
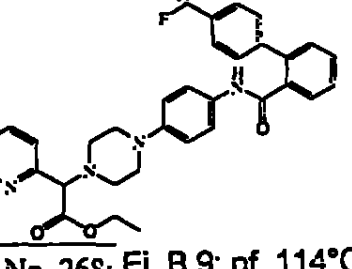
Co. No. 191; Ej. B.22	Co. No. 192; Ej. B.22
Co. No. 193; Ej. B.22	Co. No. 194; Ej. B.22
Co. No. 195; Ej. B.22	Co. No. 196; Ej. B.22
Co. No. 197; Ej. B.22	Co. No. 198; Ej. B.22
Co. No. 199; Ej. B.22	Co. No. 200; Ej. B.22
Co. No. 201; Ej. B.22	Co. No. 202; Ej. B.22

	
.HCl (1:1) .C ₃ H ₈ O (1:1); Co. No. 203; Ej. B.8	Co. No. 204; Ej. B.22
	
Co. No. 205; Ej. B.22	Co. No. 206; Ej. B.22
	
Co. No. 207; Ej. B.22	Co. No. 208; Ej. B.22
	
Co. No. 209; Ej. B.22	Co. No. 210; Ej. B.22
	
Co. No. 211; Ej. B.22	Co. No. 212; Ej. B.22
	
Co. No. 213; Ej. B.22	Co. No. 214; Ej. B.22

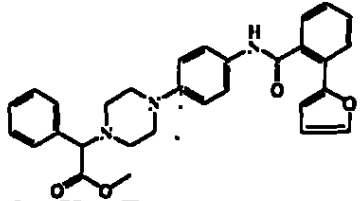
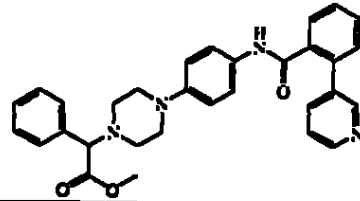
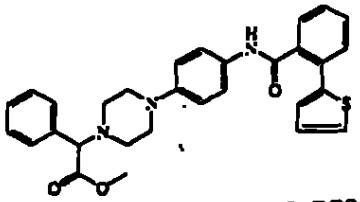
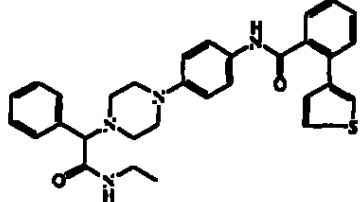
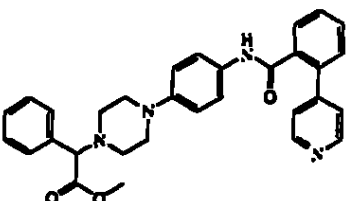
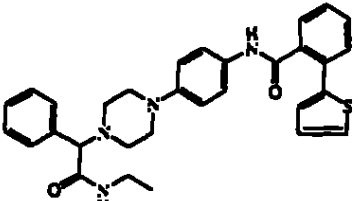
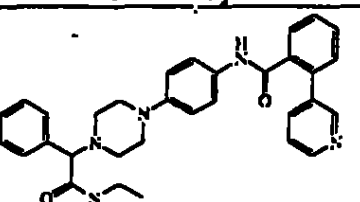
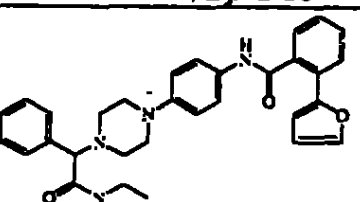
	
Co. No. 215; Ej. B.22	Co. No. 216; Ej. B.22
	
Co. No. 217; Ej. B.22	Co. No. 218; Ej. B.22
	
Co. No. 219; Ej. B.22	Co. No. 220; Ej. B.23
	
Co. No. 221; Ej. B.23	Co. No. 222; Ej. B.24
	
Co. No. 223; Ej. B.24	Co. No. 224; Ej. B.24
	
Co. No. 225; Ej. B.24	Co. No. 226; Ej. B.24

	
Co. No. 227; Ej. B.24	Co. No. 228; Ej. B.24
	
(-); Co. No. 229; Ej. B.21; pf. 158°C $[\alpha]_D^{20} = -28.86^\circ$ (c = 24.95 mg/5 ml en CH ₃ OH)	(+); Co. No. 230; Ej. B.21; pf. 160°C $[\alpha]_D^{20} = +27.69^\circ$ (c = 24.38 mg/5 ml en CH ₃ OH)
	
Co. No. 231; Ej. B.17	Co. No. 232; Ej. B.17
	
Co. No. 233; Ej. B.17	Co. No. 234; Ej. B.17
	
Co. No. 235; Ej. B.17	Co. No. 236; Ej. B.17

	
Co. No. 247; Ej. B.25	Co. No. 248; Ej. B.25
	
Co. No. 249; Ej. B.25	Co. No. 250; Ej. B.25
	
Co. No. 251; Ej. B.27	Co. No. 252; Ej. B.27
	
Co. No. 253; Ej. B.26	Co. No. 254; Ej. B.2
	
Co. No. 255; Ej. B.2	Co. No. 256; Ej. B.2
	
Co. No. 257; Ej. B.2	Co. No. 258; Ej. B.9

	
Co. No. 259; Ej. B.9	Co. No. 260; Ej. B.9
	
Co. No. 261; Ej. B.9	Co. No. 262; Ej. B.9
	
Co. No. 263; Ej. B.9	(-); Co. No. 264; Ej. B.24; pf. 147°C [α] _D ²⁰ = -18.03° (c = 25.51 mg/5 ml in CH ₃ OH)
	
(+); Co. No. 265; Ej. B.24; pf. 142°C [α] _D ²⁰ = +15.76° (c = 25.70 mg/5 ml in CH ₃ OH)	Co. No. 266; Ej. B.24
	
Co. No. 267; Ej. B.29; pf. 150°C	Co. No. 268; Ej. B.9; pf. 114°C

161
157

 Co. No. 269; Ej. B.29; pf. 90°C	 Co. No. 270; Ej. B.30; pf. 194°C
 Co. No. 271; Ej. B.29; pf. 60°C	 Co. No. 272; Ej. B.28; pf. 114°C
 Co. No. 273; Ej. B.30	 Co. No. 274; Ej. B.28
 Co. No. 275; Ej. B.28	 Co. No. 276; Ej. B.28

C. Ejemplos farmacológicos.

C.1. Cuantificación de la secreción de ApoB.

Se cultivaron células HepG2 en placas de 24 receptáculos en Medio Minimal Essential Medium Rega 3 que contenía suero de ternero fetal al 10 %. Rega 3 tiene la siguiente composición: CaCl_2 (264 ug/ml), KCl (400 ug/ml), $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (200 ug/ml), NaCl (6800 ug/ml), NaHCO_3 (850 ug/ml), $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (158 ug/ml), D-glucosa (1000 ug/ml), rojo fenol (10 ug/ml), L-alanina (8,9 ug/ml), L-arginina HCl (12 ug/ml), L-asparagina $\cdot \text{H}_2\text{O}$ (15 ug/ml), ácido L-aspártico (13,3 ug/ml), L-cistina (24 ug/ml), ácido L-glutámico (14,7 ug/ml), glicina (7,5 ug/ml), L-histidina $\cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (42 ug/ml), L-isoleucina (52 ug/ml), L-leucina (52 ug/ml), L-lisina $\cdot \text{HCl}$ (72,5 ug/ml), L-metionina (15 ug/ml), L-fenilalanina (32 ug/ml), L-prolina (11,5 ug/ml), L-serina (10,5 ug/ml), L-treonina (48 ug/ml), L-triptofano (10 ug/ml), L-tirosina (36 ug/ml), L-valina (46 ug/ml), D-Ca pantotenato (1 ug/ml), cloruro de colina (1 ug/ml), ácido fólico (1 ug/ml), 1-enositol (2 ug/ml), nicotinamida (1 ug/ml), piridoxal HCl (1 ug/ml), riboflavina (0,1 ug/ml) y tiamina HCl (1 ug/ml).

A 70% de confluencia, el medio se cambió y se agregó el compuesto de ensayo o portador (dimetilsulfóxido, 0,4 % concentración final). Después de 24 horas de incubación, el medio fue transferido a tubos Eppendorf y se aclaró por centrifugación. Un anticuerpo de oveja dirigido contra apo B se agregó al sobrenadante y la mezcla se mantuvo a 8°C durante 24 horas. Luego, se agregó anticuerpo de anti-oveja de conejo y el complejo inmune se dejó precipitar durante 24 horas a 8°C. El inmunoprecipitado se peletizó mediante centrifugación durante 25 minutos a 1320 g y se lavó dos veces con un buffer que contenía 40 mM de ácido 4-morfolinpropanosulfónico, 40 mM NaH_2PO_4 , 100 mM NaF, 0,2 mM ditioneitol, 5 mM de ácido etilendiamina tetraacético, 5 mM ácido etilenbis (oxietilennitrilo) tetraacético, 1 % Triton-X-100, desoxicolato de sodio al 0,5 %, dodecilsulfato de sodio al 0,1 %, 0,2 uM leupeptina y 0,2 uM

fenilmetilsulfonilfluoruro. La radioactividad en el pellet se cuantificó mediante recuento por centelleo líquido.

Los valores Cl_{50} resultantes son enumerados en la Tabla C.1 para una cantidad de compuestos No. 1 a No. 123.

TABLA C.1

Co. No.	pIC_{50}
1	8,103
2	6,974
3	7,591
4	5,523
5	6,802
6	6,967
7	6,583
8	7,221
9	6,655
10	6,618
11	8,335
12	6,636
13	7,523
14	5,523
15	6,688
16	7,077
17	6,702

Co. No.	pIC_{50}
18	6,687
19	6,578
20	6,005
21	6,611
22	6,984
23	5,523
24	6,072
25	6,542
26	6,561
27	5,885
28	6,115
29	5,523
30	6,782
31	5,894
32	5,621
33	5,523
34	5,809

Co. No.	pIC_{50}
35	5,523
36	7,523
37	7,507
38	8,179
39	7,791
40	7,586
41	7,666
42	5,523
43	5,751
44	5,981
45	5,523
46	6,336
47	6,702
48	6,198
49	6,627
50	7,028
51	7,163

469
160

Co. No.	pIC ₅₀
52	6,531
53	8,736
54	8,103
55	7,523
56	7,523
57	8,121
58	7,523
59	7,523
60	7,523
61	8,414
62	7,19
63	6,912
64	6,799
65	6,62
66	7,099
67	6,808
68	7,523
69	8,051
70	7,523
71	7,987
72	7,523
73	8,216
74	7,523
75	7,943
76	7,286
77	7,523
78	7,488
79	7,301
80	6,448
81	6,749
82	7,011
83	7,364
84	7,1
85	6,888
86	7,075
87	8,688

Co. No.	pIC ₅₀
88	7,523
89	6,44
90	7,851
91	8,061
92	7,199
93	7,141
94	7,356
95	7,523
96	7,493
97	6,63
98	7,237
99	7,523
99	8,062
100	7,935
101	6,684
102	7,732
103	7,133
104	8,1
105	7,043
106	6,6
107	6,535
108	6,725
109	5,833
110	6,8
111	6,655
112	6,363
113	6,938
114	6,078
115	5,766
116	6,414
117	6,916
118	6,895
119	6,757
120	6,447
121	5,676
122	6,383

Co. No.	pIC ₅₀
123	6,618
129	5,557
130	6,444
131	6,38
132	7,299
133	< 5,523
134	7,185
135	6,826
136	6,829
137	5,752
138	7,003
139	7,065
140	7,693
141	7,601
142	6,944
143	6,631
144	6,695
145	6,732
146	6,467
147	6,542
148	7,219
149	7,38
150	6,761
151	6,213
152	7,025
153	5,809
154	5,634
156	6,915
157	6,97
158	7,671
159	6,973
160	7,489
161	7,162
162	7,015
163	6,602
164	7

Co. No.	pIC ₅₀
165	7,482
166	7,444
167	> 7,523
168	6,881
174	7,035
175	> 7,523
176	6,873
177	6,583
178	7,465
179	6,395
180	6,945
181	8,48
182	8,118
183	7,666
184	8,505
185	7,312
186	6,698
187	7,386
188	8
189	6,979
190	8,193
191	8,143
192	6,802
193	6,629
194	7,367
195	7,047
196	6,999
197	7,783
198	7,136
200	7,096
201	> 7,523

Co. No.	pIC ₅₀
202	6,736
203	8,333
204	6,369
205	7,323
206	6,106
207	> 7,523
208	8,126
209	8,099
210	6,316
211	7,702
212	> 7,523
213	> 7,523
214	> 7,523
215	> 7,523
216	7,327
217	5,57
218	> 7,523
219	7,105
220	> 7,523
221	> 7,523
222	7,716
223	6,432
224	6,254
225	7,17
227	6,727
229	7,409
230	8,31
231	> 7,523
232	> 7,523
233	> 7,523
234	> 7,523

Co. No.	pIC ₅₀
235	> 7,523
236	7,663
237	> 7,523
238	7,824
239	7,855
240	7,982
241	7,578
242	8,133
243	> 7,523
245	6,28
246	6,762
247	< 5,523
248	7,164
249	< 5,523
250	6,632
251	8,016
252	7,915
253	6,887
254	7,541
255	8,298
256	7,821
257	7,857
258	6,856
259	6,377
260	> 7,523
261	6,129
262	6,253
263	6,555
266	7,591

C.2. Ensayo MTP

Se midió la actividad de MTP utilizando un ensayo similar al descrito por J.R. Wetterau y D.B. Zilversmit en *Chemistry and Physics of Lipids* (1985) 38, 205-222. A fin de preparar las vesículas donadoras y aceptoras, se colocaron los lípidos apropiados en cloroformo en un tubo de ensayo de vidrio y se secaron bajo una corriente de nitrógeno. Un buffer que contiene 15 mM Tris-HCl (pH 7,5), 1 mM ácido etilendiamina tetra-acético, 40 mM NaCl, 0,02 % NaN_3 (buffer de ensayo) se agregó al lípido secado. La mezcla se sometió a vórtice brevemente y los lípidos se dejaron hidratar durante 20 minutos en hielo. Luego, las vesículas fueron preparadas mediante sonicación de baño (utilizando un dispositivo Branson 2200) a temperatura ambiente durante como mucho 15 minutos. Se incluyó hidroxitolueno butilado en todas las preparaciones de vesículas a una concentración de 0,1%. La mezcla de ensayo de transferencia de lípidos contenía vesículas donadoras (40 nmol fosfatidilcolina, 7,5% mol cardiolipina y 0,25 mol % glicerol tri [1- ^{14}C]-oleato, vesículas aceptoras (240 nmol de fosfatidilcolina) y 5 mg de seroalbúmina bovina en un volumen total de 675 μl en un tubo de microcentrifugación de 1,5 ml. Los compuestos de ensayo fueron disueltos en dimetilsulfóxido (concentración final del 0,13 %). Después de 5 minutos de pre-incubación a 37°C, la reacción se comenzó mediante la adición de MTP en 100 μl de un buffer de diálisis. La reacción se detuvo mediante la adición de 400 μl de dietilaminoalquilo (DEAE)-52 celulosa (Sephadex) pre-equilibrada en 15 mM Tris-HCl (pH 7,5), 1 mM de ácido etilendiamina tetra-acético y NaN_3 0,02% (1:1 volumen/ volumen). La mezcla se agitó durante 4 minutos y se centrifugó durante 2 minutos a velocidad máxima en una centrífuga Eppendorf (4°C) para pelletizar las vesículas donadoras unidas a DEAE-52. Una alícuota del sobrenadante que contenía los liposomas aceptores se contó y se utilizaron recuentos [^{14}C] para

calcular la transferencia de triglicéridos porcentual de vesículas donadoras a aceptoras.

Los valores de IC_{50} resultantes son enumerados en la Tabla C.2 para algunos de los compuestos antes referidos.

TABLA C.2

Co. No.	pIC_{50}
1	7,864
3	7,735
6	6,703
7	6,44
10	< 5,523
11	8,136
16	6,682
39	7,922
40	8,344
41	8,063

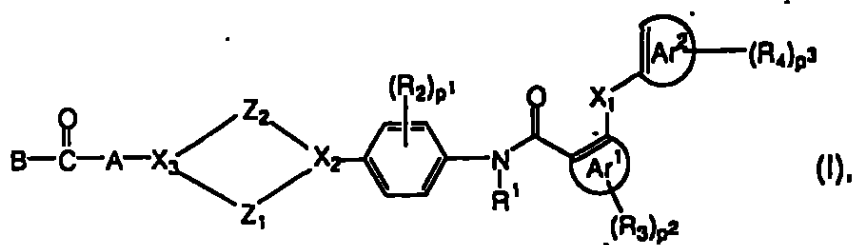
Co. No.	pIC_{50}
54	8,269
55	8,37
57	8,163
58	7,799
60	8,082
61	8,32
62	7,98
75	8,077
87	8,495
199	8,334

Co. No.	pIC_{50}
203	8,682
222	8,075
229	7,279
230	8,439
232	7,602
239	8,703
241	7,985
242	7,94
264	7,497
285	8,25

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma cómo la misma ha de ser llevada a la práctica se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Los compuestos de poliarilcarboxamida de fórmula (I)



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

- Z_1 se selecciona entre $(CH_2)_n$ en donde n es 1 a 3, CH_2CH_2O y OCH_2CH_2 ;

- Z_2 es $(CH_2)_m$ en donde m es 1 ó 2;

- X_1 representa O, CH_2 , CO, NH, CH_2O , OCH_2 , CH_2S , SCH_2 o un enlace directo;

- X_2 y X_3 son individualmente independientemente seleccionados entre CH, N y un átomo de carbono sp^2 ;

- R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

- Ar^1 es un anillo aromático seleccionado entre fenilo, naftalenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, furanilo y tienilo, optativamente sustituido con uno o dos sustituyentes R_3 ;

- Ar^2 es un anillo aromático seleccionado entre fenilo, naftalenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, furanilo y tienilo, optativamente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R_4 ;

- cada R_2 y R_3 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} , halo, trifluorometilo;

- cada R_4 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} , halo, hidroxilo, mercapto, ciano, nitro, alquiltio C_{1-4} o polihaloalquilo C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} y di(alquil C_{1-4})amino;

- p^1 y p^2 son cada uno 0 a 2;

- p^3 es 0 a 3;

- X_1 y R_4 tomados conjuntamente con los anillos aromáticos Ar^1 y Ar^2 a los cuales están unidos pueden formar un grupo fluoren-1-ilo o un grupo fluoren-4-ilo;

- A representa un alcanodiilo C_{1-8} sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre arilo, heteroarilo y cicloalquilo C_{3-10} ; o cuando X_3 es CH, A también puede representar un átomo de nitrógeno sustituido con hidrógeno, alquilo C_{1-10} , arilo, heteroarilo, aril-alquilo C_{1-10} , heteroarilalquilo C_{1-10} o cicloalquilo C_{3-10} ;

- B representa hidrógeno; alquilo C_{1-10} ; arilo o heteroarilo cada uno optativamente sustituido con un grupo seleccionado entre halo, ciano, nitro, alquiloxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-10} , di(alquil C_{1-10})amino, acilo C_{1-10} , alquiltio C_{1-10} , alcoxycarbonilo C_{1-10} , alquilaminocarbonilo C_{1-10} y di(alquil C_{1-10})aminocarbonilo; arilalquilo C_{1-10} ; heteroarilalquilo C_{1-10} ; cicloalquilo C_{3-10} ; polihaloalquilo C_{1-8} ; alquenilo C_{3-8} ; alquinilo C_{3-8} ; NR_6R_7 ; o OR_6 ;

- R_6 y R_7 cada uno representa independientemente hidrógeno; alquilo C_{1-10} , arilo o heteroarilo cada uno optativamente sustituido con un grupo seleccionado entre halo, ciano, alquiloxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-10} , di(alquil C_{1-10})amino, acilo C_{1-10} , alquiltio C_{1-10} , alquilaminocarbonilo C_{1-10} y di(alquil C_{1-10})aminocarbonilo; arilalquilo C_{1-10} ; heteroarilalquilo C_{1-10} ; cicloalquilo C_{3-10} ; policicloalquilo C_{7-10} , polihaloalquilo C_{1-8} , alquenilo C_{3-8} , alquinilo C_{3-8} , benzo-cicloalquilo- C_{5-8} fusionado, y en donde R_6 y R_7 tomados conjuntamente con el

átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un radical heterocíclico saturado C₄₋₆;

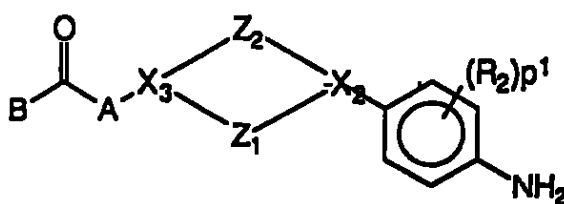
- R₃ representa alquilo C₁₋₁₀, arilo o heteroarilo cada uno optativamente sustituido con un grupo seleccionado entre halo, ciano, nitro, alquiloxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₁₀, di(alquil C₁₋₁₀)amino, acilo C₁₋₁₀, alquiltio C₁₋₁₀, alquilaminocarbonilo C₁₋₁₀ y di(alquil C₁₋₁₀)aminocarbonilo; arilalquilo C₁₋₁₀; heteroarilalquilo C₁₋₁₀; cicloalquilo C₃₋₁₀; policicloalquilo C₇₋₁₀, polihaloalquilo C₁₋₈, alquenilo C₃₋₈, alquinilo C₃₋₈ o benzo-cicloalquilo-C₅₋₈ fusionado.

2. Los compuestos de poliarilcarboxamida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Z₁, Z₂, X₂ y X₃ tomados juntos forman un heterociclo de seis miembros.

3. Los compuestos de poliarilcarboxamida de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde Z₁, Z₂, X₂ y X₃ tomados juntos forman un grupo piperidina o piperazina y X₁ es un enlace directo.

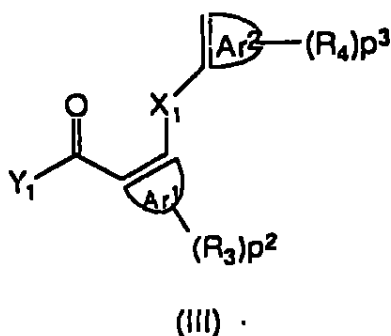
4. Los compuestos de poliarilcarboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R₂ y R₃ son cada uno hidrógeno y R₄ es hidrógeno, trifluorometilo, cloro o ter-butilo.

5. Un proceso para preparar un compuesto de poliarilcarboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde una fenilnamina intermediaria que tiene la fórmula (II)



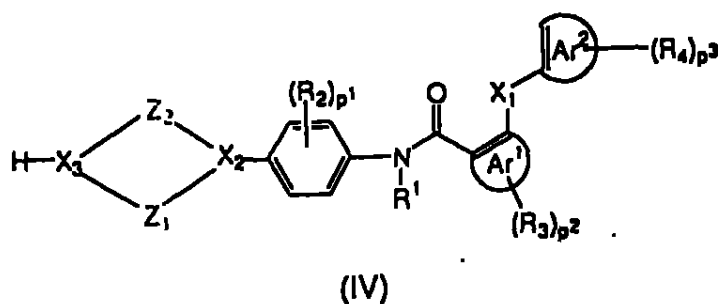
(II)

en la cual Z_1 , Z_2 , X_3 , p^1 , R_1 , R_2 , A y B son como se definieron en la fórmula (I), se hace reaccionar con un ácido poliarilcarboxílico o haluro que tiene la fórmula (III),

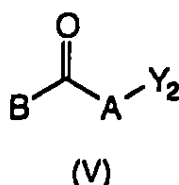


en la cual X_1 , Ar^1 , Ar^2 , p^2 , p^3 , R_3 y R_4 son como se definieron en la fórmula (I) e Y_1 se selecciona entre hidroxilo y halo, en por lo menos un solvente inerte a la reacción y optativamente en presencia de una base adecuada, comprendiendo dicho proceso adicionalmente en forma optativa convertir un compuesto de fórmula (I) en su sal de adición, y/o preparar sus formas estereoquímicamente isoméricas.

6. Un proceso para preparar un compuesto de poliarilcarboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde X_3 es nitrógeno, en donde un intermediario que tiene la fórmula (IV)

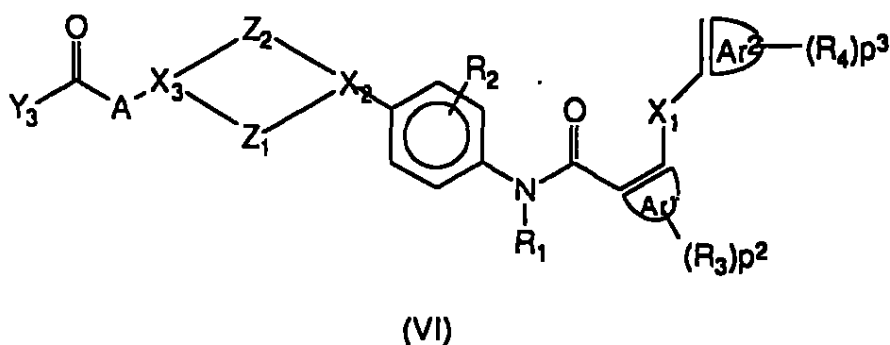


en la cual Z_1 , Z_2 , X_1 , X_2 , p^1 , p^2 , p^3 , Ar^1 , Ar^2 , R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se definieron en la fórmula (I) y X_3 es nitrógeno, se hace reaccionar con un reactivo que tiene la fórmula (V)



en donde A y B son como se definieron en la fórmula (I) e Y_2 se selecciona entre halo, tosiloxi, mesiloxi, naftilsulfoniloxi o $-A-Y_2$ es R'_5COR_5 , en donde R_5 y R'_5 son tales que el radical R'_5CHR_5 es abarcado por la definición de A en la fórmula (I), en por lo menos un solvente inerte a la reacción y optativamente en presencia de por lo menos un activador de la sustitución nucleófila adecuado y/o una base adecuada, comprendiendo dicho proceso además optativamente convertir un compuesto de fórmula (I) en su sal de adición, y/o preparar las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos.

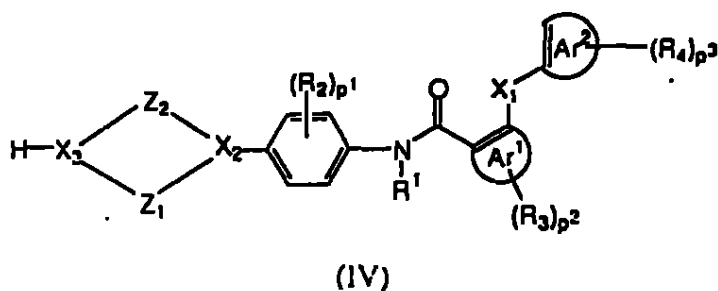
7. Un proceso para preparar un compuesto de poliarilcarboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde un intermediario que tiene la fórmula



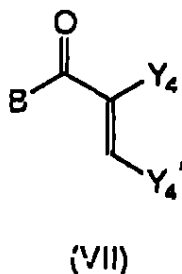
en la cual Z_1 , Z_2 , X_1 , X_2 , X_3 , p^1 , p^2 , p^3 , Ar^1 , Ar^2 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y A son como se definieron en la fórmula (I) e Y_3 se selecciona entre halo e hidroxilo, se

hace reaccionar con un reactivo de la fórmula BH, en donde B es NR_6R_7 u OR_8 y R_6 , R_7 y R_8 son como se definieron en la fórmula (I), en por lo menos un solvente inerte a la reacción y optativamente en presencia de por lo menos un reactivo de acoplamiento adecuado y/o una base adecuada, comprendiendo dicho proceso además optativamente convertir un compuesto de fórmula (I) en su sal de adición, y/o preparar sus formas estereoquímicamente isoméricas.

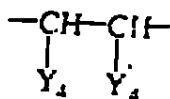
8. Un proceso para preparar un compuesto de polianilcarboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde X_3 es nitrógeno y en donde A es un grupo adecuado para una reacción de adición Michael, en donde un intermediario que tiene la fórmula



en la cual Z_1 , Z_2 , X_1 , X_2 , Ar^1 , Ar^2 , R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se definieron en la fórmula (I) y X_3 es nitrógeno, se hace reaccionar con un reactivo de la fórmula (VII)

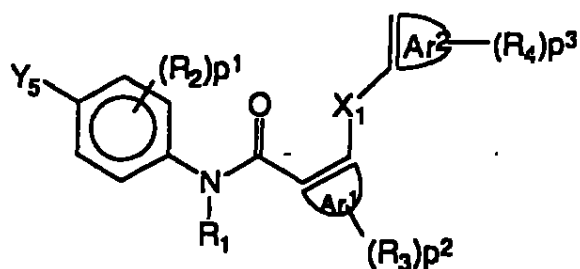


en la cual B es como se definió en la fórmula (I), e Y_4 e Y_4' son tales que el radical



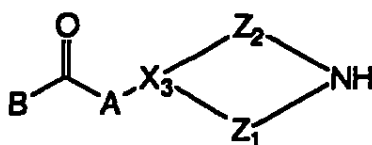
es abarcado por la definición de A en la fórmula (I), en por lo menos un solvente inerte a la reacción, comprendiendo dicho proceso además optativamente convertir un compuesto de fórmula (I) en su sal de adición, y/o preparando sus formas estereoquímicamente isoméricas.

9. Un proceso para preparar un compuesto de poliarilcarboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde un intermediario que tiene la fórmula (VIII)



(VIII)

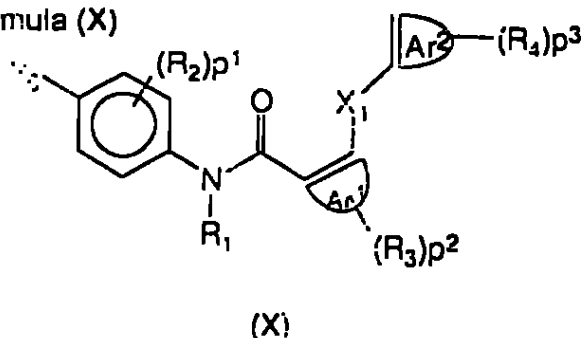
en la cual X_1 , p^1 , p^2 , p^3 , Ar^1 , Ar^2 , R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se definieron en la fórmula (I) e Y_5 se selecciona entre halo, $B(OH)_2$, alquilboronatos y sus análogos cíclicos, se hace reaccionar con un reactivo que tiene la fórmula (IX)



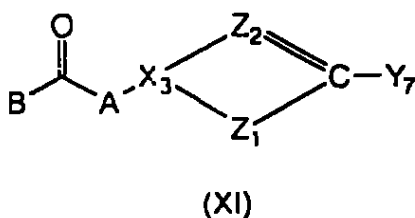
(IX)

en la cual Z_1 , Z_2 , X_3 , A y B son como se definieron en la fórmula (I), en por lo menos un solvente inerte a la reacción y optativamente en presencia de por lo menos un reactivo de acoplamiento de metales de transición y/o por lo menos un ligando adecuado, comprendiendo dicho proceso además optativamente convertir un compuesto de fórmula (I) en su sal de adición, y/o preparando sus formas estereoquímicamente isoméricas.

10. Un proceso para preparar un compuesto de poliarilcarboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde un intermediario que tiene la fórmula (X)



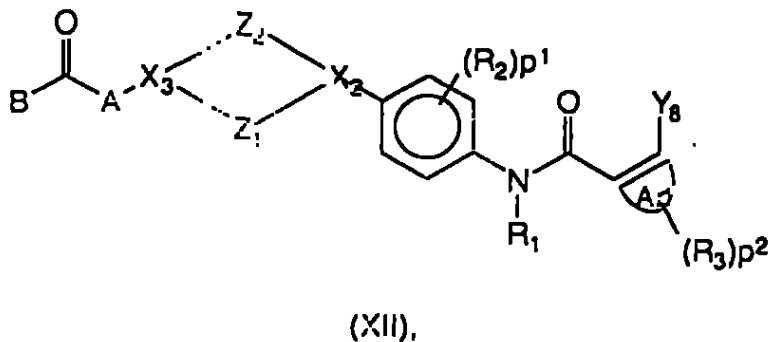
en la cual p^1 , p^2 , p^3 , Ar^1 , Ar^2 , X_1 , R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se definieron en la fórmula (I), se hace reaccionar con un reactivo que tiene la fórmula (XI)



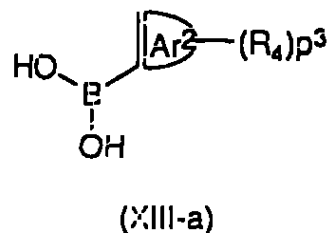
en la cual Z_1 , Z_2 , X_3 , A y B son como se definieron en la fórmula (I), uno de Y_6 e Y_7 se selecciona entre bromo, yodo y trifluorometilsulfonato y el otro de Y_6 e Y_7 se selecciona entre tri(alquil C_{1-4})estaño, $B(OH)_2$, alquilboronatos y sus análogos cíclicos, en por lo menos un solvente inerte a la reacción y optativamente en presencia de por lo menos un reactivo de acoplamiento de

metales de transición y/o por lo menos un ligando adecuado, comprendiendo dicho proceso además optativamente convertir un compuesto de fórmula (I) en su sal de adición, y/o preparando sus formas estereoquímicamente isoméricas.

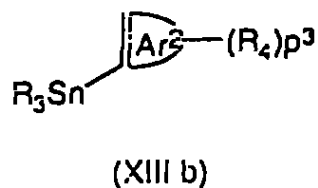
11. Un proceso para preparar un compuesto de poliarilcarboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde un intermediario que tiene la fórmula (XII)



en la cual Z_1 , Z_2 , X_2 , X_3 , p^1 , p^2 , Ar^1 , R_1 , R_2 , R_3 , A y B son como se definieron en la fórmula (I) y Y_8 se selecciona entre bromo, yodo y trifluorometilsulfonato, se hace reaccionar con un ácido aril-bórico que tiene la fórmula (XIII a)



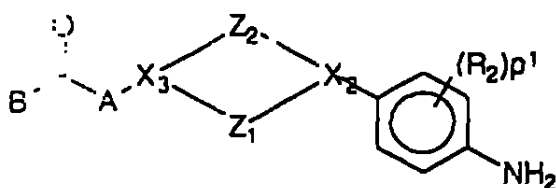
en la cual p^3 , Ar^2 y R_4 son como se definieron en la fórmula (I), o con un reactivo de aril-estaño que tiene la fórmula (XIII b)



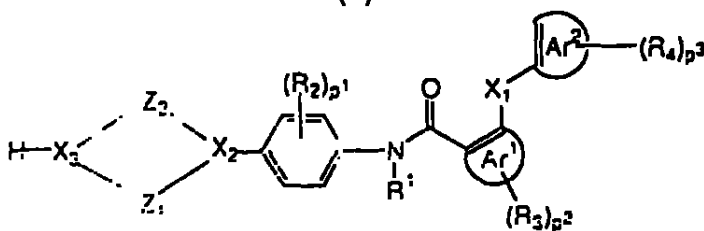
en la cual R_3 , R_4 , Ar^2 y p^3 son como se definieron en la fórmula (I), en por lo menos un solvente inerte a la reacción y optativamente en presencia de por lo menos un reactivo de acoplamiento de metales de transición y/o por lo menos un ligando adecuado, comprendiendo dicho proceso además optativamente convertir un compuesto de fórmula (I) en su sal de adición, y/o preparando sus formas estereoquímicamente isoméricas.

12. Un proceso para preparar un compuesto de poliarilcarboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde B es NR_6R_7 , a partir de un compuesto de poliarilcarboxamida de acuerdo con la reivindicación 1 en la cual B es OR_5 , que comprende en un primer paso hidrolizar este último y en un segundo paso hacer reaccionar el ácido carboxílico correspondiente resultante con una amina que tiene la fórmula HNR_6R_7 en por lo menos un solvente inerte a la reacción y además optativamente comprende convertir el compuesto resultante de fórmula (I) en la cual B es NR_6R_7 en su sal de adición, y/o preparar sus formas estereoquímicamente isoméricas.

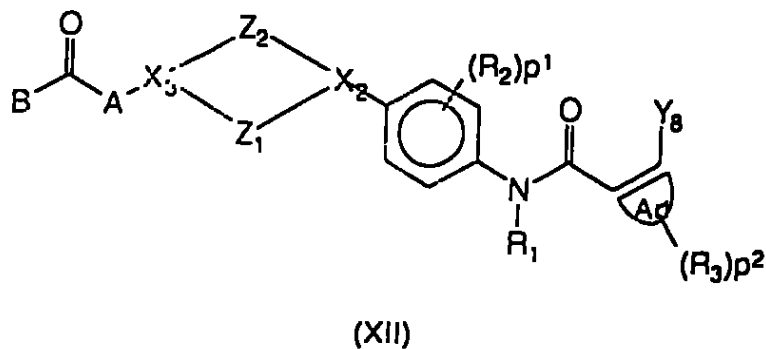
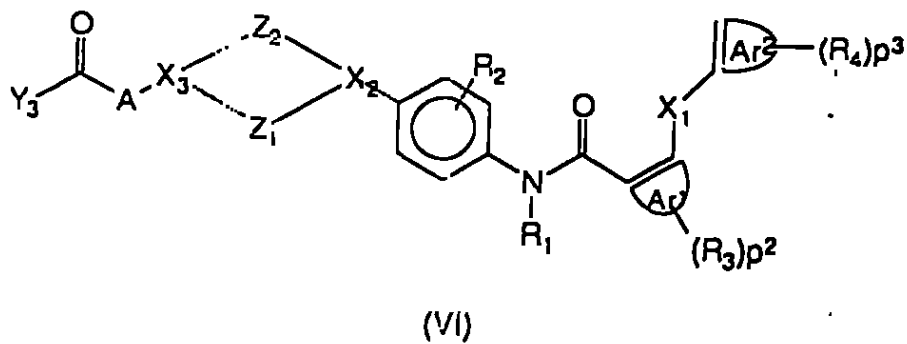
13. Los compuestos de cualquiera de las fórmulas:



(II)



(IV)



en donde

- Z_1 se selecciona entre $(CH_2)_n$ en donde n es 1 a 3, CH_2CH_2O y OCH_2CH_2 ;
- Z_2 es $(CH_2)_m$ en donde m es 1 ó 2;
- X_1 representa O , CH_2 , CO , NH , CH_2O , OCH_2 , CH_2S , SCH_2 o un enlace directo;
- X_2 y X_3 son individualmente independientemente seleccionados entre CH , N y un átomo de carbono sp^2 ;
- R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- Ar^1 es un anillo aromático seleccionado entre fenilo, naftalenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, furanilo y tienilo, optativamente sustituido con uno o dos sustituyentes R_3 ;

- Ar^2 es un anillo aromático seleccionado entre fenilo, naftalenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, furanilo y tienilo, optativamente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R_4 ;

- cada R_2 y R_3 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} , halo y trifluorometilo;

- cada R_4 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} , halo, hidroxilo, mercapto, ciano, nitro, alquiltio C_{1-4} o polihaloalquilo C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} y di(alquil C_{1-4})amino;

- p^1 y p^2 son cada uno 0 a 2;

- p^3 es 0 a 3;

- X_1 y R_5 tomados conjuntamente con los anillos aromáticos Ar^1 y Ar^2 a los cuales están unidos pueden formar un grupo fluoren-1-ilo o un grupo fluoren-4-ilo;

- A representa un alcanodiilo C_{1-8} sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre arilo, heteroarilo y cicloalquilo C_{3-10} ; oxígeno; o un enlace directo;

- B representa hidrógeno; alquilo C_{1-10} ; arilo o heteroarilo cada uno optativamente sustituido con un grupo seleccionado entre halo, ciano, nitro, alquiloxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-10} , di(alquil C_{1-10})amino, acilo C_{1-10} , alquiltio C_{1-10} , alcoxicarbonilo C_{1-10} , alquilaminocarbonilo C_{1-10} y di(alquil C_{1-10})aminocarbonilo; arilalquilo C_{1-10} ; heteroarilalquilo C_{1-10} ; cicloalquilo C_{3-10} ; polihaloalquilo C_{1-6} ; alquenilo C_{3-8} ; alquinilo C_{3-6} ; NR_6R_7 ; o OR_6 ;

- R_6 y R_7 cada uno representa independientemente hidrógeno; alquilo C_{1-10} , arilo o heteroarilo cada uno optativamente sustituido con un grupo seleccionado entre halo, ciano, alquiloxi C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-10} , di(alquil C_{1-10})amino, acilo C_{1-10} , alquiltio C_{1-10} , alquilaminocarbonilo C_{1-10} y di(alquil C_{1-10})aminocarbonilo; arilalquilo C_{1-10} ; heteroarilalquilo C_{1-10} ; cicloalquilo C_{3-10} ;

polícicloalquilo C₇₋₁₀, polihaloalquilo C₁₋₈, alqueno C₃₋₈, alquino C₃₋₈, benzo-cicloalquilo-C₅₋₈ fusionado, y en donde R₆ y R₇ tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un radical heterocíclico saturado C₄₋₈;

- R₈ representa alquilo C₁₋₁₀, arilo o heteroarilo cada uno optativamente sustituido con un grupo seleccionado entre halo, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₁₀, di(alquil C₁₋₁₀)amino, acilo C₁₋₁₀, alquiltio C₁₋₁₀, alquilaminocarbonilo C₁₋₁₀ y di(alquil C₁₋₁₀)aminocarbonilo; arilalquilo C₁₋₁₀; heteroarilalquilo C₁₋₁₀; cicloalquilo C₃₋₁₀; polícicloalquilo C₇₋₁₀, polihaloalquilo C₁₋₈, alqueno C₃₋₈, alquino C₃₋₈ o benzo-cicloalquilo-C₅₋₈ fusionado.

- cuando X₃ es CH, A también puede representar un átomo de nitrógeno sustituido con hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, arilo, heteroarilo, arilalquilo C₁₋₁₀, heteroarilalquilo C₁₋₁₀ o cicloalquilo C₃₋₁₀;

- Y₁ e Y₃ son cada uno independientemente seleccionado entre hidroxi y halo;

Y₅ se selecciona entre halo, B(OH)₂, alquilboronatos y análogos cíclicos de los mismos; y

- Y₆ e Y₈ son cada uno independientemente seleccionado entre bromo, yodo y trifluorometilsulfonato,

los cuales son útiles como intermediarios para la preparación de los compuestos de poliarilcarboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

14. Una composición farmacéutica que comprende por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

15. Un compuesto de poliarilcarboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para uso como un medicamento.

16. Un compuesto de poliarilcarboxamida de acuerdo con la reivindicación 13 para uso en el tratamiento de la hiperlipidemia, obesidad, diabetes tipo II, aterosclerosis, enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad vascular periférica, enfermedad vascular cerebral, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, pancreatitis o enfermedad arterial coronaria.

17. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende además por lo menos un agente reductor de lípidos adicional.

**Traducción oficial Nr. 068/ 03 del holandés al español por Sylvia E.
van Uden P., traductora oficial**

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: BELGICA

Esta Acta pública

2. ha sido firmada por Mr J. Coppens

3. actuando en calidad de Notario

4. y está prevista del sello/timbre de Vosselaar

Atestada

5. en Bruselas

6. el 13-02-2003

**7. por el Servicio estatal federal de Asuntos Exteriores, Comercio
Exterior y Cooperación al Desarrollo**

8. bajo el nr: 000779-8

9. sello/timbre

10. firma

[fue firmado]

**Sello redondo: Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y Cooperación
al Desarrollo**

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.

Bogotá, 3 marzo 2003

**SYLVIA E. VAN UDEN PEBET
TRADUCTOR E INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCION No. 1116
MINJUSTICIA 1998**

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

420422

2003 MAR 10 P 12:05

Sylvia Van Veen

[Signature]

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

ASSIGNMENT

TRASPASO

484
179

The undersigned,

abajo firmado

Lieven Meerpoel,
Peter W. M. Roevens,
Leo J. J. Backx,
Louis J. E. Van der Veken and
Marcel Viellevoys

Lieven Meerpoel,
Peter W. M. Roevens,
Leo J. J. Backx,
Louis J. E. Van der Veken y
Marcel Viellevoys

domiciled in

domiciliado en

Janssen Pharmaceutica N.V.
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium



hereby state under oath to be the sole and true inventor
of
POLYARYLCARBOXAMIDES USEFUL AS LIPID LOWERING
AGENTS

declaramos bajo juramento ser únicos y verda-
deros inventores de
POLIARILCARBOXAMIDAS ÚTILES COMO AGENTES
REDUCTORES DE LÍPIDOS

state as well that assign, without reservations
or limitation, in favor of Janssen Pharmaceutica N.V.

Declaramos asimismo que cedemos y
transferimos sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad Janssen Pharmaceutica N.V.

a corporation organized and existing under the laws of
Belgium

organizada y existente de conformidad con las leyes de
Bélgica

domiciled in Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

domiciliada en Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre
la patente correspondiente en la República de Colombia.

Lieven Meerpoel

Peter W. M. Roevens

Leo J. J. Backx

Louis J. E. Van der Veken

Marcel Viellevoys

CERTIFICADO NOTARIAL**(INDIVIDUO)**

A los días del mes de
de 19 , comparecí personalmente ante mí,
Notario Público,

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarando ante mí que otor-
ga el mismo para los fines y propósitos que en él se
expresan.

NOTARY PUBLIC (Notario Público)

NOTARIAL CERTIFICATE**(INDIVIDUAL)**

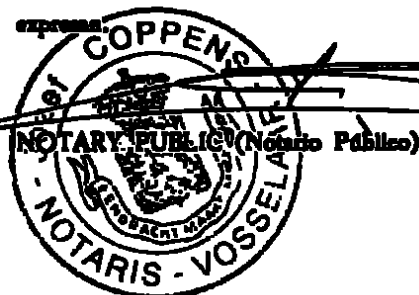
On this day of
19 personally appeared before me, a Notary Public,

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and duly acknowledged to me that
executed the same for the uses and purposes
therein expressed.

CERTIFICADO NOTARIAL**(INDIVIDUO)**

A los días del mes de
de 19 , comparecí personalmente ante mí,
Notario Público,

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarando ante mí que otor-
ga el mismo para los fines y propósitos que en él se
expresan.

**NOTARIAL CERTIFICATE****(INDIVIDUAL)**

On this day of
19 personally appeared before me, a Notary Public,

to me known, and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and duly acknowledged to me that
executed the same for the uses and purposes
therein expressed.



180 A07

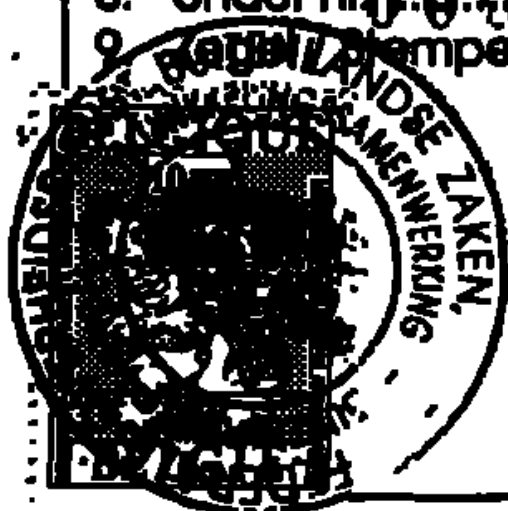
APOSTILLE

(Conventie van Den Haag van 5 oktober 1961)

1. Land : *België*
Deze openbare akte
2. is ondertekend door *Minister*
3. handelsnaam de hoedanigheid van *NATURALIS*
4. is voorzien van het zegel / de stempel van *Koninkrijk*

Voor echt verklaard

5. te Brussel
6. Op *13-02-2003*
7. door de Federale Overheidsdienst Buitenlandse Zaken,
Buitenlandse Handel en Ontwikkelingssamenwerking
8. onder nr. *000750*
9. Stempel:
10. Ondertekening:



[Handwritten signature]

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays : Belgique

Le présent acte public

2. A été signé par :

3. Agissant en qualité de :

.....

4. Est revêtu du sceau / timbre de :

.....

.....

Attesté

5. A Bruxelles le

6. Par le Ministère des Affaires Etrangères, du Commerce Extérieur
et de la Coopération internationale

7. Sous le n°

8. Sceau / timbre :

9. Signature :

181

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒ PCT MODELO DE UTILIDAD ☐

- Indicacion de que se solicita la concesion de una patente ☒ 1
- Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- Descripcion de la invencion ☒ 50
- Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- Comprobante de Pago de las lasas establecidas ☒ 2 y 3

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

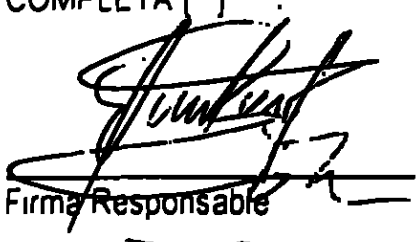
- Indicacion de que se solicita el registro de Diseño Industrial. ☐
- Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representacion grafica y fotografica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- Indicacion de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. ☐
- Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representacion grafica del esquema de trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

186
182

EXPEDIENTE 03-27152

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

SISTEMA DE REGISTRO

Fecha 30/09/2003

MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS

Numero : 18901

Fecha : 03/12/1998

Conferido: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

Pais : BR BRASIL

Ciudad : 5 VELO HORIZONTE

scncia			Codigo	Ctr	Nombre
1	231	A	LLOREDAMACHO JOSE		
2	231	B	LLOREDAMACHO JOSE ANTONIO		
3	4023		DUENAS RODRIGUEZ AURA		



183

Folio 187

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado(a)
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

REFERENCIA:	Radicación No.	03-27152
	Solicitud Internacional	PCT/EP2001/09926
	Fecha Inicio fase nacional	04/04/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1246
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 07 OCT. 2003.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202056