



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

03-879/14

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "BIFENILCARBOXYAMIDAS REDUCTORAS DE LÍPIDOS"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 295/15 ; A61K31/445

71. SOLICITANTE JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO TURNHOUTSEWEG, BEERSE, BELGICA

74. REPRESENTANTE LEGAL JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10.784
Código 231

22. BOGOTÁ, D.C. - 2 OCT 2003

SS. af

PETITORIO



03 087914 00

REFERENCIA: 03407914 40060000
 Fecha (RIB): 2003-10-02 14:25:45
 Folios: 106
 Trámite: 01: PCT-PAYMENT 379 FASE 0003 411 PRESENTE
 Procedimiento 2000 01/02/02 DE NUEVOS CREDITORES

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: Turnhousweg 30, B-2340
 Beerse, Bélgica
 Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Bélgica
 Lugar de Constitución: Bélgica
 Teléfono: 3264270 Fax: 6069701
 E-mail: jlcoo@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION
 C.C. ☐ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐
 Cual _____
 Número _____

③ REPRESENTANTE
 APODERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA
 Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.
 Teléfono: 3264270 Fax: 6069701
 E-mail: jlcoo@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐
 Cual _____
 Número 17.159.681 TP 10.784

④ INVENTOR(ES)
 (72)

Nombre: MEERPOEL, Lieven y VIELLEVOYE, Marcel
 Dirección: Turnhousweg 30, B-2340 Beerse. Janssen Pharmaceutica N.V.
 Nacionalidad o Domicilio: Bélgica

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP 02/03491 Fecha: 27/03/02
 Publicación Internacional No. WO 02/081480 A1 Fecha: 17/10/02

⑥ Título (54) "BIFENILCARBOXAMIDAS REDUCTORAS DE LÍPIDOS"

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 295/16 A61K31/445

⑧ Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	EP	06-04-01	01201270.4

⑨ Comprobante de Pago No. 03-70.197 Fecha: Septiembre 25/03

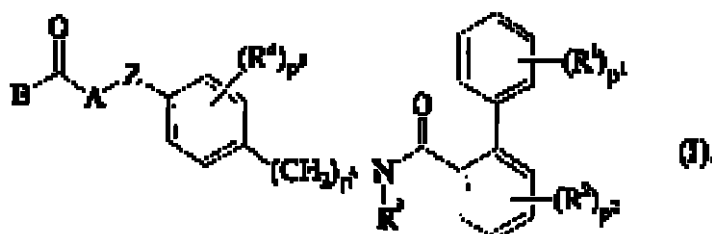
10

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.
- ☒ Ante 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 con su traducción, Publicación con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA:

C.C. 17.165.361 Bta. T.P. 10.764

----- SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO -----
Radicación : 05007914 00360000 Folios: 161
Fecha (RC): 2003-10-02 16:25:45
Tramite : C11 FCI-PATENT 3/9 FASE MGCI 401 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NEGOCIOS CREATIVOS

NIT : 905176099 2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 79,197
FECHA : SEPTIEMBRE 25 DE 2003

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	036 00110-6	7930067	25/09/2003	10.916,000.00

C O N C E P T O

CANT. CONTABILITIVA	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 90009-01-01 SOLICITUDES	: TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	403,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

EN: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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 esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personeria 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			RUM Tecnologías S.A.
Expediente No			03087914	No de Folia	
Item			No de unidades		
1	CD				
2	DVD				
3	REVISTA				
4	LIBRO				
5	PERIÓDICO				
6	DISQUETES				
7	SOBRE DE MANILA	/	2		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA				
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO				
10	OTROS:				
Observaciones: <i>Arte final</i>					

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES PCT REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente JAB 1683-PCT	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el item 5 a continuación.	
Solicitud Internacional No. PCT/EP 02/03491	Fecha de registro internacional (diariable) 27/03/2002	Fecha de Prioridad (Prioridad) (diariable) 06-04/2001
Solicitante JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será remitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 1 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Base del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este item.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelada en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenida en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsecuentemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsecuentemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsecuentemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron insertarse (Ver Recuadro I).

3. ☐ Falta entidad de invención (ver Recuadro II).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No.

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☒ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/JP 02/03491

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC7 C07D299/15 A61K 31/445 C07H21/24 C07D401/12 A61P3/10
C.07H205/14

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

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación impresa buscada (relación de clasificación según de símbolos de clasificación)

IPC7 C07D, A61K, A61P

Documentación buscada fuera de denominación relativa hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónicas consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar símbolos únicos)

EPIS-Intepat, CHEMABS-Data, WPI Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Clasificación de documentos, con indicación, donde sea apropiada, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	WO 00 12982 A (DAUCIAN ALAIN CLAUDE MARIE; CHAXO GROUP LTD (GB); 11 Junio 2000 (2000-06-08) página 19; reivindicación 1	1-10
Y	WO 96 40640 A (QUALITICH GIRONDE J.; DOREY, PETER H.; LIUS); CHANG GIGORGE (US); PFIZER (J) 19 Diciembre 1996 (1996-12-19) citado en la antigüedad página 1-3	1-10

☒ En el registro C se identifican solo documentos.

☒ En el anexo se enumeran referencias de la técnica de prior art.

* Categorías especiales de documentos citados

A* Documento que define el estado general de la técnica al cual no se considera de relevancia

E* Documento anterior para publicado un o después de la fecha de presentación internacional

I* Documento que puede servir como evidencia de prioridad a que se cita para establecer la fecha de publicación de una citación y con razón especial (según se especifica)

U* Documento que se refiere a una revelación oral, una exhibición o otros medios

T* 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 antigüedad para el fin de principio o teoría que sustenta la invención

X* Documento de relevancia prioritaria; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento en cuestión

Y* Documento de relevancia prioritaria; 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

Z* Documento indicativo de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

4 de junio de 2002

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

18/06/2002

Nombre y dirección del oficina de ISA
European Patent Office, P.O. Box 55185 München 2
NL- 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3000, Tx. 31 631 690 00,
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Laurs, P

Forma PCT/ISA/210 (Enero 1999)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL.

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 02/03491

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documentos, con indicación, donde sea apropiado, de las partes relevantes	Relevancia a la reivindicación No.
Y	WITTENAU / R ET AL: "UN INHIBIDOR DE MTP QUE NORMALIZA LOS NIVELES DE LIPOPROTEINA ATEROGENICA EN CONEJOS WHHL" SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE, US, Vol. 262, 23 Octubre 1998 (1998-10-23), Páginas 753-754, XP000922131 ISSN: 0036-8075 Figura 1	1-18
Y	WO 99 64407 A (MERCK PATENT GMBH :MONNET GERHARD (FR)) 16 Diciembre 1999 (1999-12-16) Página 1-3	1-10

12 8 **REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 02/03491

Documentos de Patente citados en el informe 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
			TR	200101513	T2	22-10-2001
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	960262R	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 9964407	A	16-12-1999	FR	2763334	A1	20-11-1998
			WO	9964407	A1	16-12-1999
			AU	8798998	A	30-12-1999
			BR	9816021	A	15-05-2001
			EP	1091947	A1	18-04-2001
			NO	20006214	A	07-12-2000
			PL	344006	A1	10-09-2001
			SK	18592000	A3	10-07-2001

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference JAB 1685-PCT	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP 02/03491	International filing date (day/month/year) 27/03/2002	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 06/04/2001
Applicant JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of, 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (see Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☒ the title is approved as submitted by the applicant.

☐ the title has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/03491

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D295/15 A61K31/445 C07D211/34 C07D401/12 A61P3/10
C07D295/14

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, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00 32582 A (DAUGAN ALAIN CLAUDE MARIE ;GLAXO GROUP LTD (GB)) 8 June 2000 (2000-06-08) page 19; claim 1	1-10
Y	WO 96 40640 A (QUALTICH GEORGE J ;DORFF PETER H (US); CHANG GEORGE (US); PFIZER ()) 19 December 1996 (1996-12-19) cited in the application page 1-3	1-10

☒ 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 claims or which is cited to establish the publication date of another claim 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

4 June 2002

Date of mailing of the international search report

18/06/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 1615 Palaeum 2
PO - 8000 MV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 apo nl,
Fax (+31-70) 340-3010

Authorized officer

LAURO, P

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WETTERAU J & ET AL: "AN MTP INHIBITOR THAT NORMALIZES ATHEROGENIC LIPOPROTEIN LEVELS IN WHHL RABBITS" SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE,, US, vol. 282, 23 October 1998 (1998-10-23), pages 751-754, XP002922131 ISSN: 0036-8075 figure 1	1-10
Y	WO 99 64407 A (MERCK PATENT GMBH ;MOINET GERARD (FR)) 16 December 1999 (1999-12-16) page 1-3	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/03491

Patent document cited in search report	Publication class	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
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
			TR 200101513 T2	22-10-2001
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 9964407	A	16-12-1999	FR 2763334 A1	20-11-1998
			WO 9964407 A1	16-12-1999
			AU 8798998 A	30-12-1999
			BR 9816021 A	15-05-2001
			EP 1091947 A1	18-04-2001
			NO 20006214 A	07-12-2000
			PL 344006 A1	10-09-2001
			SK 18592000 A3	10-07-2001

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

17 de Octubre de 2002 (17.10.2002)

PCT

(15) Número de Publicación Internacional

WO 02/081460 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: C07D 245/14, A61K 31/445, C07D 211/34, A61P 3/00, C07D 245/14

(21) Número de Solicitud Internacional PCT/EP0203491

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

(22) Fecha de Registro Internacional: 27 Marzo 2002 (27.03.2002)

(25) Idioma de registro Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad: 03201270-4 6 April 2001 (06.04.2001) EP

(71) Solicitante: Janssen Pharmaceutica N.V. (NL98E); Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

Declaraciones según la Regla 4.17:

— de acuerdo a la facultad del solicitante para aplicar y chequear una patente (Regla 4.17 (b)) para los siguientes designaciones: AM, AG, AI, AL, AT, AU, AZ, BA, BB, BF, BG, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, DM, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GR, HU, IE, IL, IN, JP, KR, KG, KP, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UK, VN, YU, ZA, ZM, ZW, Patente ARIPO (GB, GM, KR, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente de Europa (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, EE, FI, FR, GR, HU, IE, IT, LI, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— de la calidad de inventor (Regla 4.17 (iv)) para Estados Unidos de América solamente

(72) Inventores y (73) Inventores/Asociados (para US instituciones): MEERPORE, Lieve (BE98E); Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE); VIELLEVUYE, Marcel (NL98E); Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

Publicados

— con reporte de búsqueda internacional

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

(74) Agente: VERHEIJENHOES, Filip; James Harrington N.V., Patent Department, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(83) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, DM, EE, EG, ES, FI, FR, GR, HU, IE, IL, IN, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(54) Título:

"BIFENILCARBOXAMIDAS REDUCTORAS DE LÍPIDOS"

(57) Resumen: Compuestos de bifenilcarboxamida de fórmula (I), métodos para preparar tales compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos como así también el uso de dichos compuestos como un medicamento para el tratamiento de la hiperlipidemia, la obesidad y la diabetes tipo II.

WO 02/081460 A1

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



PCT NUMBER: WO 02/081460 A1

(43) International Publication Date
17 October 2002 (17.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/081460 A1

(51) International Patent Classification: C07D 295/15,
A61K 31/445, C07D 311/34, 401/12, A61P 3/10, C07D
395/14

SI, SE, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number: PCT/EP02/0491

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
European patent (AM, AZ, BY, KO, 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, CI, CO, CG, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

(22) International Filing Date: 27 March 2002 (17.03.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
01201270.4 6 April 2001 (06.04.2001) EP

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 AR,
AG, AI, 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, GR, GU, ID, IL, IN, IS, JP, KR,
KG, KP, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), European patent
(AM, AZ, BY, 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

(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [NL/BE]; Turn-
houtseweg 30, B-1340 Beerse (BE).

(72) Inventors: and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MEERPOEL,
Lieven [BE/BE]; Turnhoutseweg 30, B-1340 Beerse (BE).
VIELLEVOYF, Marcel [NL/NL]; Janssen Pharmaceutica
N.V., Turnhoutseweg 30, B-1340 Beerse (BE).

(74) Agent: VERBERCKMOEN, Filip; Janssen Pharmaceu-
tica N.V., Patent Department, Turnhoutseweg 30, B-1340
Beerse (BE).

Published:

- with international search report

(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, FI, FR, GB, GR, GU, HK,
IL, IN, IS, JP, KR, KG, KP, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, ME, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NZ, OM, PH,
PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI,

For no-later 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: LIPID LOWERING BIPHENYL CARBOXAMIDES

(57) Abstract: Biphenylcarboxamide compounds of formula (I), methods for preparing such compounds, pharmaceutical compo-
sitions comprising said compounds as well as the use of said compounds as a medicine for the treatment of hyperlipidemia, obesity
and type II diabetes.

WO 02/081460 A1

14
15

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 1685-PCT	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/ISA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP 02/03491	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 27/03/2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 06/04/2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC, C07D 295/15		
Solicitante JANSEN 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 4 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 temas: 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; citas 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 10/09/2002	Fecha de terminación de este reporte 21.01.2003
Nombre y dirección de correo de IPEA European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epara d Fax: (+49-89) 2399-4465	Funcionario autorizado Lauro, P Tel. No. +49 89 2399 8283

REPORTE DE EXAMEN

PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/EP 02/03491

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional (Cartúlas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17)):

Descripción, Páginas:

1-54 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-10 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma: , el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (h)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
☐ las reivindicaciones, Nos.:
☐ los dibujos, páginas:

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

21
17

Re Item V

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 00 32582 A (DAUGAN ALAIN CLAUDE MARIE; GLAXO GROUP LTD (GB))
8 de Junio de 2000 (2000-06-08)

D2: WO 96 40640 A (QUALICH GEORGE J; DORFF PETER H(US); CHANG
GEORGE (US); PFIZER () 19 de Diciembre de 1996 (1996-12-19)

D3: WETTERAU J R ET AL: 'UN INHIBIDOR DE MTP QUE NORMALIZA LOS
NIVELES DE LIPOPROTEINA ATEROGENICA EN CONEJOS WHHL' SCIENCE,
AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE., US, vol. 282, 23
de Octubre de 1998 (1998-10-23), páginas 751-754, XP002922131 ISSN: 0036-8075

D4: WO 99 64407 A (MERCK PATENT GMBH; MOINET GERARD (FR)) 16 de
Diciembre de 1999 (1999-12-16)

2. Novedad

Los compuestos revelados en D1 han sido excluidos de la materia reivindicada por medio de una cláusula. Los compuestos de la presente solicitud difieren de los compuestos revelados en D2 y D3 (ver compuesto 9) en la naturaleza del grupo unido a la mitad difenilcarboxamida. Los compuestos revelados en D4 no tienen la estructura difenilcarboxamida. La novedad es por lo tanto reconocida sobre D1 a D4.

3. Nivel Inventivo

El problema subyacente de la presente solicitud reside en la provisión de compuestos los cuales son activos como agentes para el tratamiento de hiperlipidemia. La misma actividad cualitativa es mostrada por los compuestos revelados en D1 a D4. En vista de las similitudes estructurales con los compuestos revelados en D1 (ver arriba), la actividad de los compuestos de la presente solicitud era esperada, por lo tanto no es reconocido el nivel inventivo.

REPORTE DE EXAMEN

PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/EP 02/03491

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones	1-10
	No:	Reivindicaciones	
Nivel inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones	
	No:	Reivindicaciones	1-10
Aplicabilidad industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones	1-10
	No:	Reivindicaciones	

**2. Citaciones y explicaciones
ver hoja separada**

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference JAB 1085-PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/EP02/03491	International filing date (day/month/year) 27/03/2002	Priority date (day/month/year) 08/04/2001
International Patent Classification (IPC) or relevant classification used IPC G07D205/16		
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 4 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 807 of the Administrative Instructions under the PCT).

 These annexes consist 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 10/08/2002	Date of completion of this report 21.01.2003
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80299 Munich Tel. +49 89 2369-0 Fax: +49 89 2369-4465	Authorized officer Lauro, P Telephone No. +49 89 2369 8269 

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP02/03491

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, pages:

1-54 as originally filed

Claims, No.:

1-10 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

Re Item V

1. Reference is made to the following documents:

D1: WU 00 32582 A (DAUGAN ALAIN CLAUDE MARIE ;GLAXO GROUP LTD (GB)) 8 June 2000 (2000-06-08)

D2: WO 96 40640 A (QUALLICH GEORGE J ;DORFF PETER H (US); CHANG GEORGE (US); PFIZER () 19 December 1996 (1996-12-19)

D3: WETTERAU J R ET AL: 'AN MTP INHIBITOR THAT NORMALIZES ATHEROGENIC LIPOPROTEIN LEVELS IN WHHL RABBITS' SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE., US, vol. 282, 23 October 1998 (1998-10-23), pages 751-754, XP002922131 ISSN: 0036-8075

D4: WO 99 64407 A (MERCK PATENT GMBH ;MOINET GERARD (FR)) 16 December 1999 (1999-12-16)

2. Novelty

The compounds disclosed in D1 have been excluded from the claimed matter by means of a proviso. The compounds of the present application differ from the compounds disclosed in D2 and D3 (see compound 9) in the nature of the group attached to the biphenylcarboxamide moiety. The compounds disclosed in D4 do not have the biphenylcarboxamide structure. Novelty is therefore acknowledged re D1 to D4.

3. Inventive step

The problem underlying the present application resides in the provision of compounds which are active as agents for the treatment of hyperlipidaemia. The same qualitative activity is shown by the compounds disclosed in D1 to D4. In view of the structural similarities with the compounds disclosed in D1 (see above), the activity of the compounds of the present application was to be expected, therefore no inventive step is acknowledged.

26
22

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP02/03491

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-10
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-10
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-10
	No:	Claims	

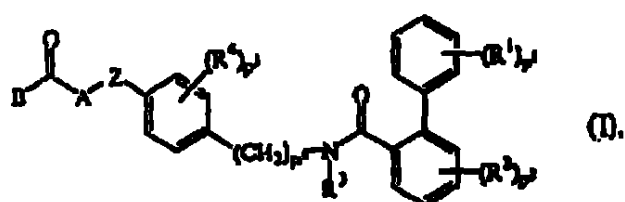
2. Citations and explanations
see separate sheet

24
73

BIFENILCARBOXAMIDAS REDUCTORAS DE LÍPIDOS

RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Compuestos de bifenilcarboxamida de fórmula (I)



métodos para preparar tales compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos como así también el uso de dichos compuestos como un medicamento para el tratamiento de la hiperlipidemia, la obesidad y la diabetes tipo II.

28
24

BIFENILCARBOXAMIDAS REDUCTORAS DE LÍPIDOS

La presente invención se refiere a novedosos compuestos de bifenilcarboxamida 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 composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos como también al uso de ese tipo de compuestos como un medicamento para el tratamiento de la hiperlipidemia, la obesidad y la diabetes tipo II.

La obesidad es la causa de innumerables problemas de salud serios como es 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 prematura y/o enfermedad cardiovascular es, hoy en día, ampliamente reconocida. Sin embargo, una cantidad limitada de fármacos está 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 son colestiramina y colestipol, derivados de ácidos fibrícos como son bezafibrato, clofibrato, fenofibrato, ciprofibrato y gemfibrozil, ácido nicotínico e inhibidores de la síntesis de colesterol como son 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 (molestias gastrointestinales y constipación) de las resinas secuestrantes de ácidos biliares constituyen las principales desventajas. Los derivados de ácido fibríco inducen

una disminución moderada (en 5 a 25%) del colesterol LDL (salvo en pacientes hipertriglicéridémicos 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 warfarina 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 asociada con el fármaco, tal como dolor de cabeza, acaloramiento, palpitaciones, taquicardia y síncope ocasionales, como también otros efectos secundarios tal como molestia gastrointestinal, hiperurcemia 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 mecanismos diferentes a 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. Se han identificado diez apolipoproteínas en plasma humanas principales. 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 la 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% del tamaño de apo B-100 en geles de dodecilsulfato de sodio-policrilamida, 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.

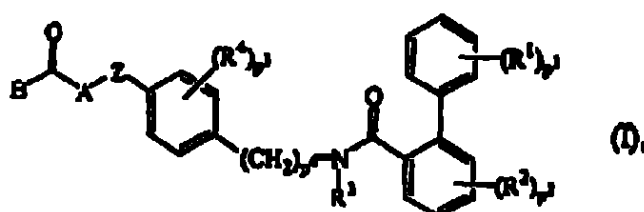
La proteína de transferencia de triglicéridos microsómica (en adelante denominada MTP) se sabe que cataliza el transporte de triglicérido y éster de colesterol mediante preferencia a fosfolípidos tales como fosfatidilcolina. Se ha demostrado por D. Sharp y otros, *Nature* (1993) 365:65 que el defecto que causa abetalipoproteinemia está en el gen MTP. Esto indica que MTP es requerida para la síntesis de lipoproteínas que contienen Apo B tales como 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 reportado 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 reportados en la Patente de los Estados Unidos No. 5,760,246 como 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, tales como enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad vascular periférica y enfermedad vascular cerebral. Otro

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

La presente invención está basada en el descubrimiento inesperado de que una clase de novedosos compuestos de bifenilcarboxamida 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, es 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 bifenilcarboxamida, como 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 bifenilcarboxamida terapéuticamente activos, como 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 bifenilcarboxamida terapéuticamente activo a un mamífero.

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



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

p^1 , p^2 y p^3 son números enteros cada uno en forma independiente de 1 a 3;

p^4 es un entero cero o 1;

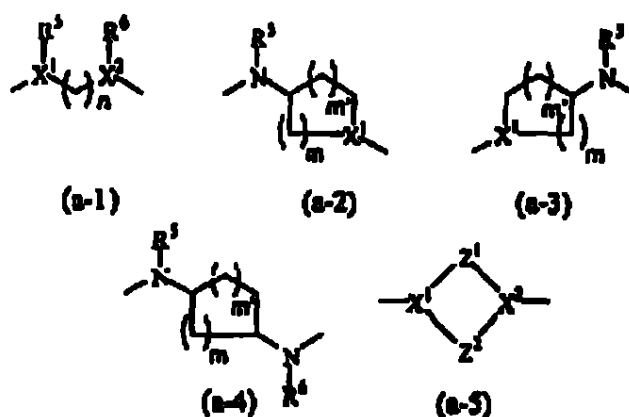
cada R^1 se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} , halo, hidroxil, mercapto, ciano, nitro, alquilio C_{1-4} o polihaloalquilo C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} y di(alquil C_{1-4})amino;

cada R^2 se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} , halo o trifluorometilo;

R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

cada R^4 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} , halo o trifluorometilo;

Z es un radical bivalente de fórmula



en donde n es un número entero de 2 a 4;

m y m' son números enteros de 1 a 3;

R^5 y R^6 son independientemente seleccionados, en forma individual, entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} o arilo;

X^1 y X^2 son independientemente seleccionados, en forma individual, entre CH, N o un átomo de carbono hibridizado sp^2 y en el radical (a-1) por lo menos uno de X^1 ó X^2 es N;

Z^1 se selecciona entre CH_2 , CH_2CH_2 , $CH_2CH_2CH_2$, CH_2CH_2O y OCH_2CH_2

Z^2 es CH_2 ó CH_2CH_2 ;

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

siempre y cuando el radical bivalente Z es de fórmula (a-5) entonces A representa alcanodilo C_{1-3} sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre arilo, heteroarilo y cicloalquilo C_{3-6} ;

B representa un radical de fórmula

$\text{R}^1-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{alcanodiloC}_{1-3}-\text{Y}-$	(b-1)	$\text{R}^1-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{alcanodiloC}_{2-6}-\text{Y}-$	(b-2)
$\text{R}^2-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{alcanodiloC}_{2-6}-\text{Y}-$	(b-3)	$\text{R}^2-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{alcanodiloC}_{2-6}-\text{Y}-$	(b-4)
$\text{R}^2-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{C}(=\text{O})-\text{alcanodiloC}_{1-3}-\text{Y}-$	(b-5)	$\text{R}^2-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{alcanodiloC}_{2-6}-\text{Y}-$	(b-6)
$\text{R}^2-\text{C}(=\text{O})-\text{alcanodiloC}_{1-3}-\text{Y}-$	(b-7)	$\text{R}^{10}-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{S}(=\text{O})_k-\text{alcanodiloC}_{1-3}-\text{Y}-$	(b-8)
$\text{R}^2-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{S}(=\text{O})_k-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{alcanodiloC}_{2-6}-\text{Y}-$	(b-9)	$\text{R}^2-\text{S}(=\text{O})_k-\text{alcanodiloC}_{1-3}-\text{Y}-$	(b-10)
$\text{R}^2-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-\text{alcanodiloC}_{2-6}-\text{Y}-$	(b-11)	$\text{R}^2-\text{O}-\text{alcanodiloC}_{1-3}-\text{Y}-$	(b-12)
$\text{R}^2-\text{S}-\text{alcanodiloC}_{1-3}-\text{Y}-$	(b-13)	$\text{NC}-\text{alcanodiloC}_{1-3}-\text{Y}-$	(b-14)
$\text{R}^{10}-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{alcanodiloC}_{2-6}-\text{Y}-$	(b-15)	$\text{R}^{10}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{11}-\text{alcanodiloC}_{1-3}-\text{Y}-$	(b-16)
$\text{R}^{10}-\text{O}-\text{CH}(\text{R}^{11})-\text{alcanodiloC}_{1-3}-\text{Y}-$	(b-17)	$\text{R}^1-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{alcanodiloC}_{1-3}-\text{S}-$	(b-18)
$\text{R}^2-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{alcanodiloC}_{1-3}-\text{S}-$	(b-19)	$\text{R}^1-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{R}^{10})-\text{O}-$	(b-20)
$\text{R}^2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{R}^{10})-\text{S}-$	(b-21)	$\text{R}^2-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{R}^{10})-\text{O}-$	(b-22)
$\text{R}^2-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{R}^{10})-\text{S}-$	(b-23)	$\text{R}^1-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{X}$	(b-24)

	(b-25)		(b-26)
	(b-27)		(b-28)
	(b-29)		(b-30)
	(b-31)		(b-32)
	(b-33)	$R^{12} \text{ alcanodifloC}_{1-4} \text{ Y}$	(b-34)
	(b-35)	$R^7 \text{ "aminoácido"}$	(b-36)
$R^8 \text{ O-alcanodifloC}_{1-4} \text{ O-alcanodifloC}_{1-4} \text{ Y}$			(b-36)

en donde i es un número entero de 1 a 4;

j es un número entero de 1 a 4;

K es un número entero 1 ó 2;

Y es O ó NR⁹ en donde R⁹ es hidrógeno, C₁₋₅ ó alquilaminocarbonilo C₁₋₄;

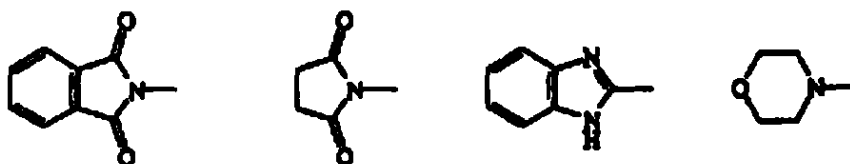
R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , fenilo o fenilo sustituido con alquilo C_{1-4} , halo, hidroxilo o trifluorometilo;

R^8 es alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , fenilo o fenilo sustituido con alquilo C_{1-4} , halo, hidroxilo o trifluorometilo;

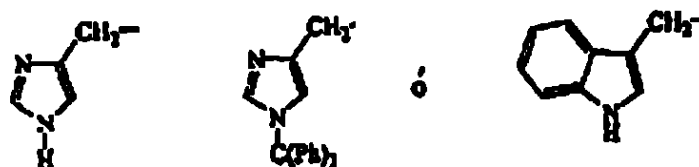
R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

optativamente R^7 y R^8 pueden ser tomados en conjunto para formar un radical bivalente de fórmula $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$ o $-(CH_2)_6-$;

R^{12} es un radical de fórmula



Y optativamente en el radical (b-1) la porción alcanodillo C_{1-6} puede ser adicionalmente sustituida con fenilo, fenilalquilo C_{1-4} , hidroxifenilalquilo C_{1-4} , alquilo carbonilo C_{1-4} , alquilo oxo C_{1-4} alquilo C_{1-4} , alquilo tio C_{1-4} alquilo C_{1-4} , fenilalquilo C_{1-4} alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , tioalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} alquilo C_{1-4} o un radical de fórmula



A menos que se indique lo contrario, como se utiliza en las definiciones que anteceden y siguientes:

- halo es genérico de fluor, cloro, bromo y yodo;
- alquilo C_{1-4} define radicales de hidrocarburo saturados de cadena recta y ramificada que tienen entre 1 y 4 átomos de carbono tales como por ejemplo,

metilo, etilo, propilo, n-butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo y similares;

- alquilo C_{1-6} tiene el propósito de incluir alquilo C_{1-4} (como se definió en lo que antecede) y sus homólogos superiores que tienen 5 ó 6 átomos de carbono, como son por ejemplo 2-metilbutilo, n-pentilo, dimetilpropilo, n-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo y similares;

- alqueno C_{2-6} define radicales de hidrocarburos insaturados de cadena recta y ramificada que tienen entre 2 y 6 átomos de carbono, como son etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo o hexenilo;

- alquino C_{2-6} define radicales de hidrocarburos insaturados de cadena recta y ramificada que tienen entre 2 y 6 átomos de carbono, como son etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo o hexinilo;

- cicloalquilo C_{3-6} es genérico de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

- polihaloalquilo C_{1-6} es definido como alquilo C_{1-6} polihalosustituido, en particular alquilo C_{1-6} (según lo definido anteriormente en la presente) sustituido con 2 a 13 átomos de halógeno como son difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, octafluoropentilo y similares;

- arilo es definido como grupos mono- y poliaromáticos como son fenilo optativamente sustituido cada uno a tres sustituyentes con uno independientemente seleccionado entre nitro, azido, ciano, halo, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{1-4} , polihaloalquilo C_{1-6} , amino, mono- o di(alquilo C_{1-4})amino;

- heteroarilo es definido como grupos mono- y poliheteroaromáticos como son aquellos que incluyen uno o más heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo, en particular piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirdazinilo, triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirrolilo,

luranilo, lionilo y similares, incluyendo todas las formas isoméricas posibles de los mismos y optativamente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre nitro, azido, clano, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₄, polihaloalquilo C₁₋₆, amino, mono- o di(alquilo C₁₋₆)amino;

- alquilamino C₁₋₄ define radicales amino primarios que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono como son por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino y similares;

- di(alquilo C₁₋₆)amino define radicales amino secundarios que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono como son por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, N-etil-N'-etilamino, N-etil-N'-propilamino y similares;

- alquiltio C₁₋₄ define un grupo alquilo C₁₋₄ adherido a un átomo de azufre, tal como metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio y similares;

- como se utiliza en la presente, el término "aminoácido" se utiliza en su sentido más amplio para significar los aminoácidos que ocurren naturalmente de fórmula general R-CH(COOH)-NH₂ (es decir, glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, prolina, fenilalanina, triptofano, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, ácido aspártico, ésteres de ácido aspártico, ácido glutámico, ésteres de ácido glutámico, lisina, arginina e histidina) como también aminoácidos que no ocurren naturalmente, incluyendo análogos de aminoácidos. Por consiguiente, cuando se hace referencia en la presente a un aminoácido incluye, por ejemplo, (L)-aminoácidos proteogénico que ocurren naturalmente, como también (D)-aminoácidos, aminoácidos químicamente modificados tales como norleucina, homocisteína o similares, y compuestos químicamente sintetizados que tienen

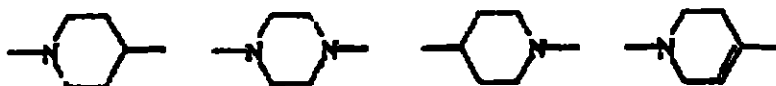
propiedades conocidas en la técnica como características de un amino pueden incorporarse en una proteína en una célula a través de una ruta metabólica.

Dichos "aminoácidos" están ligados mediante su grupo carbonilo al radical R^1 Y mediante el átomo de nitrógeno al resto de la molécula (es decir, R^1 -OOC-CR^H-NH-),

Ejemplos del radical bivalente Z de fórmula (a-1) en donde uno de X^1 ó X^2 representa un átomo de carbono sp^2 hibridizado son:



Ejemplos del radical bivalente Z de fórmula (a-5) son:



Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables como se mencionó en lo que antecede tienen el propósito de incluir las formas de sales de adición ácida no tóxicas terapéuticamente activas las cuales son capaces de formar los compuestos de fórmula (I). Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse convenientemente tratando la forma de base con un ácido apropiado. Ácidos apropiados incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos como son ácidos halhídricos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y ácidos similares; o ácidos orgánicos como son, por ejemplo, ácido acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico,

etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y ácidos similares

A la inversa, dichas formas de sales pueden ser convertidas mediante tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

El término sal de adición como se ha usado aquí anteriormente también incluye los solvatos los cuales son capaces de formar los compuestos de fórmula (I) como también sus sales. Tales solvatos son, por ejemplo hidratos, alcoholatos y similares.

Las formas de N-óxido de los compuestos de fórmula (I), las cuales se pueden preparar de las maneras conocidas en la técnica, tienen el propósito de incluir aquellos compuestos de fórmula (I) en donde un átomo de nitrógeno es oxidado al N-óxido.

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 o mencione lo contrario, la designación química de los compuestos denota la mezcla de todas formas las isoméricas posibles, 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 (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener la configuración cis- o trans. A menos que se indique o mencione lo contrario, la designación química de los compuestos denota la mezcla de todas las formas estereoisoméricas posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. La misma definición es aplicable a los intermediarios según lo descrito en la presente, los cuales se utilizan para preparar los productos finales de la fórmula (I).

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 fórmula (I) y de los intermediarios utilizados en su preparación puede determinarse fácilmente por los expertos en la técnica utilizando métodos bien conocidos como son, por ejemplo, difracción por rayos X.

Adicionalmente, algunos compuestos 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, terbutilo o trifluorometilo;
- b) R^2 es hidrógeno;
- c) R^3 es hidrógeno;
- d) R^4 es hidrógeno;
- e) p^1 es 1;
- f) p^2 es 1;
- g) p^3 es 1;
- h) Z es un radical bivalente de fórmula (a-1) en donde X^1 y X^2 son individualmente nitrógeno;
- i) Z es un radical bivalente de fórmula (a-2) en donde X^1 es nitrógeno y m y m' son el número entero 1;
- j) Z es un radical bivalente de fórmula (a-2) en donde X^1 es nitrógeno, m es el número entero 2 y m' es el número entero 1 ;

k) Z es un radical bivalente de fórmula (a-3), en donde $\overset{\cdot\cdot}{\underset{\cdot}{X^1}}$ es nitrógeno y m y m' son el número entero 1;

l) Z es un radical bivalente de fórmula (a-3) en donde X^1 es nitrógeno, m es el número entero 2 y m' es el número entero 1;

m) Z es un radical bivalente de fórmula (a-4) en donde m es el número entero 2 y m' es el número entero 1;

n) Z es el radical bivalente de fórmula (a-5) en donde Z^1 y Z^2 representan CH_2CH_2 ;

o) R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno o metilo;

p) el radical bivalente A es alcanodilio C_{1-6} sustituido con un grupo arilo, en particular A es un grupo metileno sustituido con fenilo;

q) B es un radical de fórmula (b-1).

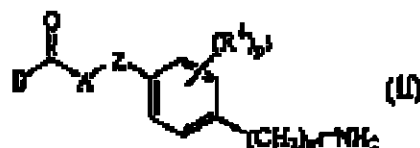
Un grupo particular de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) en la cual el radical bivalente A representa un grupo metileno sustituido con fenilo.

Otro grupo particular de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) en la cual Z es un radical bivalente de fórmula (a-5) en donde Z^1 y Z^2 representan CH_2CH_2 y X^1 es N y X^2 es CH.

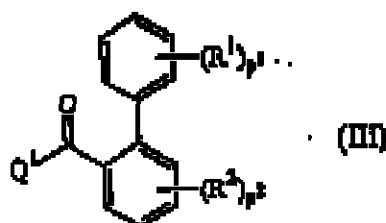
Aun otro grupo particular de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) en la cual Z es un radical bivalente de fórmula (a-5) en donde Z^1 y Z^2 representan CH_2CH_2 y X^1 es CH y X^2 es N.

Aun otro grupo particular de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) en la cual Z es un radical bivalente de fórmula (a-5) en donde Z^1 y Z^2 representan CH_2CH_2 y X^1 y X^2 son N.

Un primer proceso para preparar un compuesto de bifenilcarboxamida de acuerdo con esta invención es un proceso en el cual una fenilénamina intermedia que tiene la fórmula



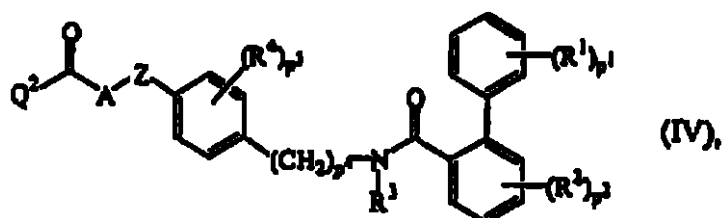
en la cual B, A, Z y R⁴ son como se definieron en la fórmula (I), se hace reaccionar con un ácido bifenilcarboxílico o haluro que tiene la fórmula (II),



en la cual R¹ y R² son como se definieron en la fórmula (I) y Q' se selecciona entre hidroxil 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 estereocquímicamente isoméricas. En el caso en que Q' es hidroxil, puede ser conveniente activar el ácido bifenilcarboxílico de fórmula (II) agregando una cantidad efectiva de un promotor de la reacción. Los ejemplos no limitativos de tales promotores de la reacción incluyen carbonildimidazol, diimidaz tales como N,N'-diciclohexilcarbodiimida o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y sus derivados funcionales. Para este tipo de procedimiento de acilación, se prefiere utilizar un solvente aprótico polar

tal como por ejemplo, cloruro de metileno. Las bases adecuadas para llevar a cabo este primer proceso incluyen aminas terciarias tales como 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.

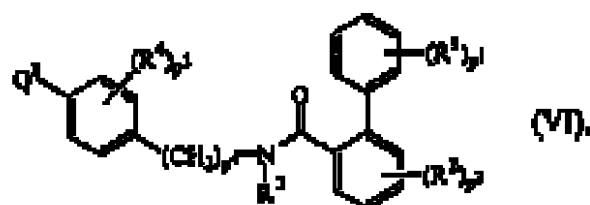
Un segundo proceso para preparar un compuesto de bifenilcarboxamida de acuerdo con esta invención, es un proceso en el cual un intermediario que tiene la fórmula (IV)



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A y Z son como se definieron en la fórmula (I) y Q^2 se selecciona entre halo e hidroxilo, se hace reaccionar con un intermediario (V) de la fórmula B-H 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 las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos. Cuando Q^2 es hidroxilo, puede ser conveniente activar el ácido carboxílico de fórmula (IV) agregando una cantidad efectiva de un promotor de la reacción. Los ejemplos no limitativos de ese tipo de promotores de la reacción incluyen carbonildimidazol, diimidazoles tales como N,N'-diciclohexilcarbodiimida o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, y sus derivados funcionales. En el caso en que se utiliza un

reactivo químicamente puro de fórmula (V), puede llevarse a cabo una rápida reacción libre de enantiomerización del intermediario de fórmula (IV) con dicho intermediario (V) en presencia adicional de una cantidad efectiva de un compuesto tal como hidroxibenzotriazol, hexafluorofosfato de benzotriazoliloxitris (dimetilamino)fosfonio, hexafluorofosfato de tetrapirrolidinofosfonio, hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio o su derivado funcional, como es el descrito por D. Hudson, J. Org. Chem. (1988), 53:617.

Un tercer proceso para preparar un compuesto de bifenilcarboxamida de acuerdo con la invención es un proceso en el cual un intermediario que tiene la fórmula (VI)



en la cual R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 son como se definieron en la fórmula (I) y Q^1 se selecciona entre halo, $B(OH)_2$, alquilboronatos y sus análogos cíclicos, se hace reaccionar con un reactivo que tiene la fórmula (VII)

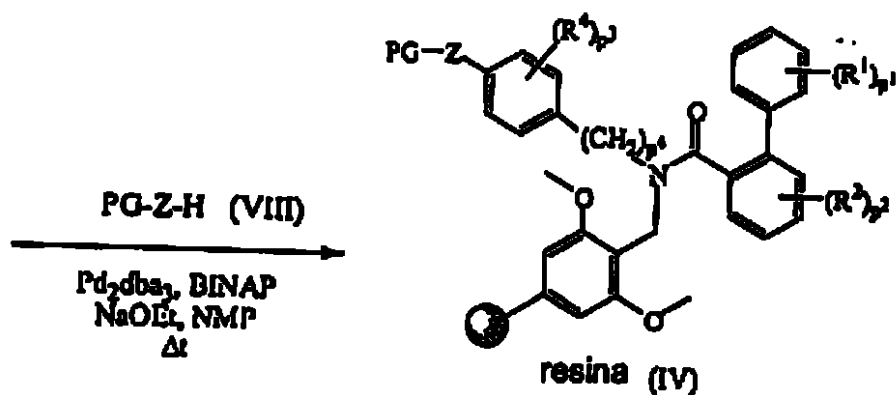
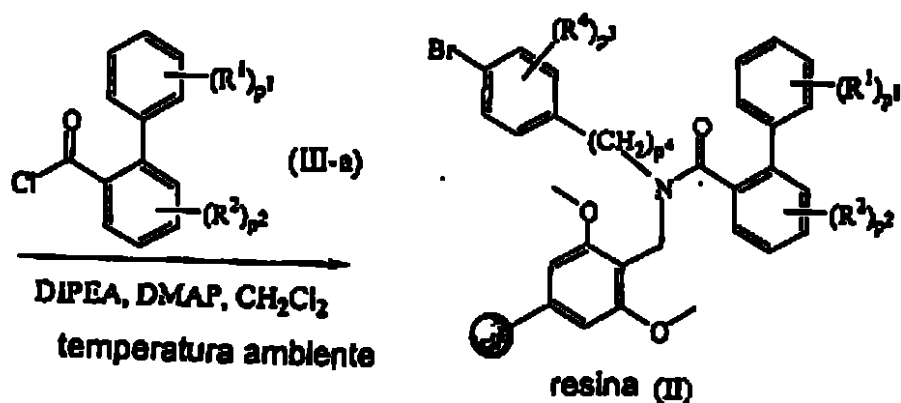
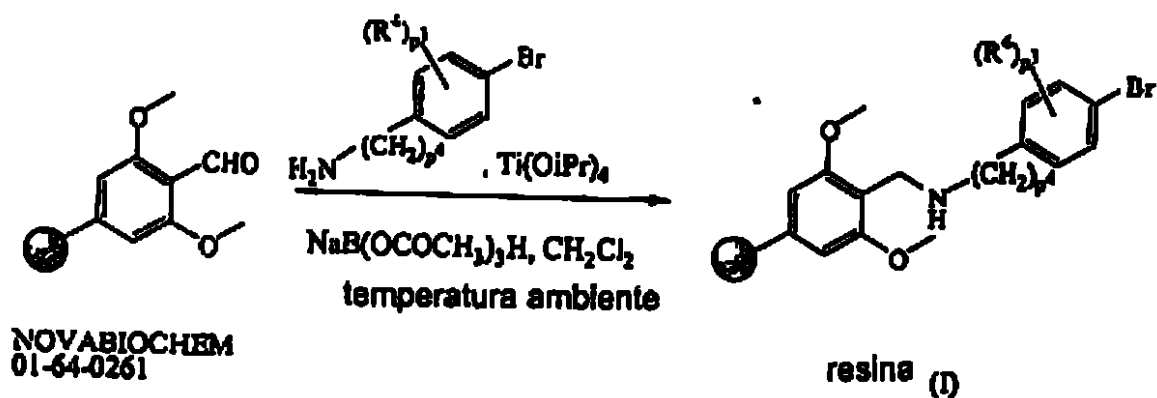


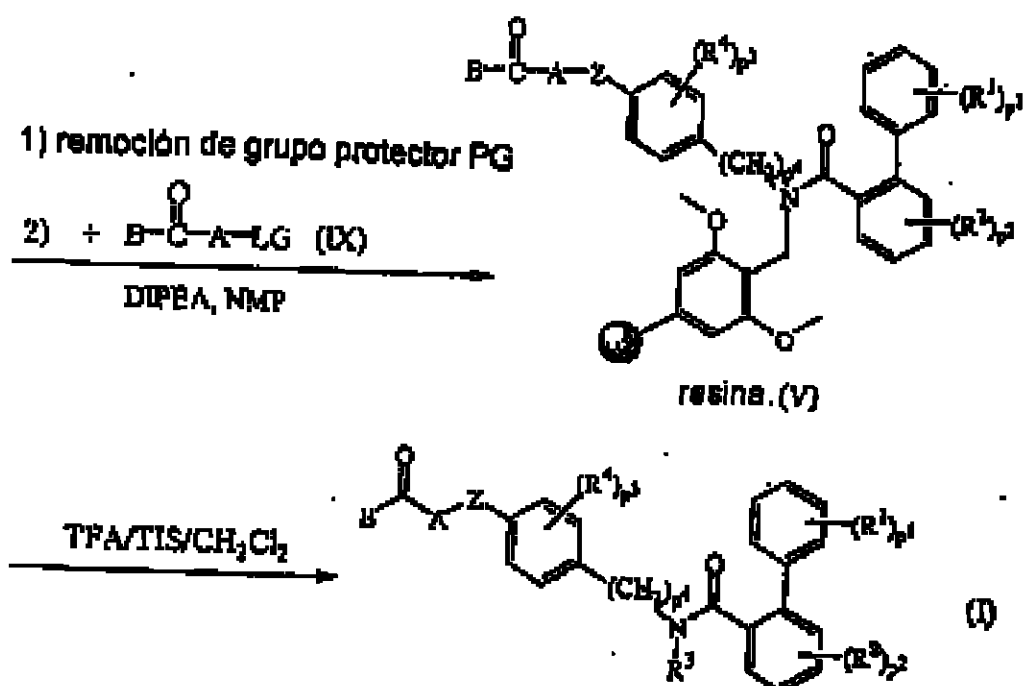
en la que B, A y Z son como se definieron en la fórmula (I), en por lo menos un solvente inerte a la reacción y optativamente en presencia de por lo menos un reactivo de acoplamiento de metales de transición y/o al menos un ligando adecuado, comprendiendo dicho proceso además optativamente convertir

un compuesto de fórmula (I) en su sal de adición, y/o preparar 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 tales como tetra(trifenilfosfina) de paladio, dipaladio de tris(dibenciliden-acetona), 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftil (BINAP) y similares, por ejemplo, en *Tetrahedron Letters* 1996) 37(40) 7181-7184 Y J. Am. Chem. Soc. (1998) 118:7216. Si Q^3 es $B(OH)_2$, un alquilboronato o su análogo cíclico, entonces acetato cúprico debería utilizarse como el reactivo de acoplamiento, de acuerdo con *Tetrahedron Letters* (1998) 39:2933-6.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados, en forma conveniente, utilizando técnicas de síntesis en fase sólida según lo ilustrado en el Esquema I que aparece a continuación. 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, Sulza) ambas incorporadas en la presente como referencia.

Esquema 1:





Las abreviaturas utilizadas en el Esquema 1 son explicadas en la Parte Experimental. Los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, B y Z son como se definieron para los compuestos de fórmula (I). PG representa un grupo protector tal como por ejemplo, t-butoxicarbonilo, alquiloxicarbonilo C_{1-6} , fenilmetiloicarbonilo, Fmoc y similares.

Los compuestos de fórmula (I) como se preparan en los procesos descritos en lo que antecede pueden ser sintetizados en la forma de mezclas racémicas de enantiómeros los cuales se pueden separar uno del otro siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos

de fórmula (I) pueden ser convertidos en las formas de sales diastereoméricas correspondientes mediante reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sales diastereoméricas son posteriormente separadas, por ejemplo. Mediante cristalización selectiva o fraccional y los enantiómeros son liberados de los mismos por medio de un álcali. Una forma alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) involucra la cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral. Dichas formas puras estereoquímicamente isoméricas también pueden ser derivadas de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales iniciales apropiados siempre que la reacción se produzca estereoespecíficamente. Preferentemente si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto será sintetizado mediante métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplean en forma ventajosa materiales de partida enantioméricamente puros.

Los compuestos de bifenilcarboxamida 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), 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

SD
46

prematura y enfermedad cardiovascular 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 un 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

sufrir de obesidad o de aterosclerosis, especialmente aterosclerosis coronaria y más en general trastornos los cuales están relacionados con aterosclerosis, tales como 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 sigue 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 muy 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, tales como 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 bifenilcarboxamida los cuales actúan como inhibidores de MTP selectivos en el nivel de la pared intestinal.

Adicionalmente, la presente invención presente composiciones provee composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de bifenilcarboxamida 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 farmacéuticas están, para 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, tales como por ejemplo agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o portadores farmacéuticos sólidos tales como 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 farmacéuticos 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 pueda 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

53
44

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 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 refiere unidades se 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 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 tales como 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 tales como 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 enmascarantes 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 tal como aspartame, 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 tal como 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 tales como 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 tales como 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 bifenilcarboxamida de esta invención pueden ser formulados para la administración parenteral inyección, para 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 tales como 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 bifenilcarboxamida de esta invención también pueden ser formulados en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao y/u otros glicéridos.

Los compuestos de bifenilcarboxamida 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 tal como 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 adecuados 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

53

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. 4.348.227 (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. 5.064.858 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 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 colesteroilo (CETP) de diversos ésteres de colesteroilo 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.

59
5

catalizada por la enzima escualeno sintetasa. Ese tipo de inhibición puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica de acuerdo con métodos 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 bifenilcarboxamida 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 bifenilcarboxamida 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 de la otra medicación (incluyendo los agentes que bajan los lípidos adicionales antes mencionados), que el paciente pudiere 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 bifenilcarboxamida 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; "PyBOP" significa un complejo de (T-4)-hexafluorofosfato(¹⁻) (1-hidroxil-1H-benzotriazolato-O)tri-1-pirrolidinil-fósforo(¹⁺); y "DIPEA" significa diisopropiletilamina.

De algunos compuestos de fórmula (I) no se determinó la configuración estereoquímica absoluta experimentalmente. En aquellos casos, la forma estereoquímicamente isomérica que fue primero aislada es designada "A" y la segunda "B", sin más referencia a la configuración estereoquímica real.

57

A. Síntesis de los intermediarios

Ejemplo A.1

a) Una mezcla de 4-[4-(fenilmetil)-1-piperazinil]-benzenamina (0,3 mol) y trietilamina (0,36 mol) en DCM (1500 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó por goteo cloruro de 4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonilo (0,36 mol) durante 30 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se lavó dos veces con agua, luego se lavó con solución de NaCl saturada. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se agitó en DIPE (800 ml). El precipitado se separó por filtración, se lavó dos veces con DIPE y se secó in vacuo a 50°C, proporcionando 140,2 g de N-[4-[4-(fenilmetil)-1-piperazinil]fenil]-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida (intermediario 1, pf. 180°C).

b) Una mezcla de intermediario (1) (0,19 mol) en metanol (800 ml) y THF (600 ml) se hidrogenó durante la noche con paladio sobre carbón (10%; 3 g) como catalizador. Después de captación 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 disolvió en agua. La mezcla se alcalinizó con Na₂CO₃ y luego 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 N-[4-(1-piperazinil)fenil]-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida (intermediario 2).

c) Una mezcla de intermediario (2) (0,007 mol) y Na₂CO₃ (0,007 mol) en DMF (50 ml) se agitó. Se agregó por goteo 2-bromo-2-fenilacetato de metilo (0,007 mol). La mezcla se agitó durante 4 horas. 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 2-propanol. El precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 3,34 g de α-fenil-4-[4-[[4'-

(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenil]-1-piperazinacetato de metilo (intermediario 3).

d) Una mezcla de intermediario (3) (0,19 mol) en HCl (35%; 100 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 5 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 de monoclóhidrato de ácido α -fenil-4-[4'-[[[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenil]-1-piperazinacético (intermediario 4).

Ejemplo A.2

a) Se agregó por goteo 2-bromo-2-fenilacetato de metilo (0,1 mol) a una mezcla de 4-(1-piperazinil)benzonitrilo (0,1 mol) y Na_2CO_3 (90,15 mol) en DMF (250 ml), se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. El solvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM, se lavó, se secó, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se trituró bajo DIPE, se separó por filtración y se secó, proporcionando 26,5 g de ácido 1-piperazinacético, 4-(4-cianofenil) α -fenil-, éster metílico (intermediario 5).

b) Una mezcla de intermediario (5) (0,079 mol) en una mezcla de metanol saturada con NH_3 (600 ml) se hidrogenó a 14°C durante la noche con níquel Raney (1 g) como catalizador. Después de captación de hidrógeno (2 equivalentes), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en 2-propanol. La mezcla se acidificó con una mezcla HCl/ 2-propanol y luego se agitó durante la noche. El precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 26,7 g de ácido 1-piperazinacético, 4-[4-(aminometil)fenil]- α -fenil-, metiléster clorhidrato (1:3) 2-propanolato (1:1) (intermediario 6).

c) Se agitó una mezcla del intermediario (6) (0,024 mol) en THF (250 ml) y trietilamina (50 ml). Se agregó por goteo cloruro de 4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-

2-carbonilo (0,026 mol). La mezcla se agitó durante la noche. El solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2 / CH_3OH 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 7,7 g de ácido 1-piperazinacético, α -fenil-4-[4-[[[4'-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]metil]fenil]-, metiléster (intermediario 7).

d) Una mezcla de intermediario (7) (0,012 mol) en HCl (36%; 100 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante la noche, luego se enfrió, se decantó y el residuo se disolvió en metanol. El solvente se evaporó. El residuo se trituró bajo DIPE, se separó por filtración y se secó, proporcionando 6,2 g de ácido 1-piperazinacético, α -fenil-4-[4-[[[4'-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]metil]fenil]- clorhidrato (1:1) (intermediario 8).

EJEMPLO A.3

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 etandiollo (0,09 mol). La mezcla se agitó durante 1 hora para dar la mezcla (A). Una mezcla de 4-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-benzenamina (0,045 mol) en DCM (500 ml) y trietilamina (20 ml) se agitó en un baño de hielo. Se agregó por goteo mezcla (A). 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: CH_2Cl_2 / CH_3OH 98/2). 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 5,6 g de N-[4-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]fenil]-4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-carboxamida (intermediario 9, pf. 134°C).

b) Una mezcla de intermediario (9) (0,025 mol) en metanol (250 ml) se hidrogenó a 50°C durante la noche con paladio sobre carbón (10%; 2 g) como catalizador. Después de captación 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 7,7 g de N-[4-(4-piperidinil)fenil]-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida (intermediario 10).

c) Una mezcla de intermediario (10) (0,007 mol) y Na_2CO_3 (0,007 mol) en DMF (50 ml) se agitó a temperatura ambiente. Se agregó por goteo 2-bromo-2-fenilacetato de metilo (0,007 mol). La mezcla se agitó durante 3 horas. El solvente se evaporó. El residuo se trituró bajo hexano, se separó por filtración y se secó, proporcionando 3,37 g de α -fenil-4-[4-[[[4'-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]-fenil]-1-piperidinacetato de metilo (intermediario 11, pf. 138°C).

d) Una mezcla de intermediario (11) (0,012 mol) en HCl (36%, 100 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 6 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 de monohidrato de ácido α -fenil-4-[4-[[[4'-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]-fenil]-1-piperidinacético (intermediario 12).

Ejemplo A.4

a) Se agitó una mezcla de 4-[4-(fenilmetil)-1-piperazinil]-bencenammina (0,12 mol) en THF (300 ml) y trietilamina (50 ml). 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, proporcionando 46,5 g de N-[4-(4-(fenilmetil)-1-piperazinil)fenil]-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida (intermediario 13, pf. 162°C).

b) Una mezcla de Intermediario (13) (0,1 mol) en metanol (500 ml) se hidrogenó durante 2 horas con paladio sobre carbón (10%, 10 g) como catalizador. Después de captación de hidrógeno (1 equivalente), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se trituró 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 14, pf. 176°C).

Ejemplo A.5

a) Una mezcla de monodlorhidrato de α -fenil-4-piperidinacetonitrilo (0,05 mol), 1-fluoro-4-nitrobenceno (0,06 mol) y K_2CO_3 (0,15 mol) en DMF (200 ml) se agitó a 50°C durante 4 horas, se enfrió, se volcó en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se cristalizó a partir de DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 10,7 g de ($\pm$)-1-(4-nitrofenil)- α -fenil-4-piperidinacetonitrilo (Intermediario 15, pf. 118°C).

b) Una mezcla de Intermediario (15) (0,036 mol) en HBr (48%; 100 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 3 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 trituró 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 16, pf. 216°C).

c) Se agregó cloruro de tionilo (0,01 mol) a una mezcla de Intermediario (16) (0,0029 mol) en DCM (10 ml). La mezcla se agitó durante la noche y luego el solvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM (10 ml). Se agregó metanol (10 ml). La mezcla se dejó en reposo durante 4 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 trituró en hexano/ DIPE. El

precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 0,9 g de 1-(4-nitrofenil)- α -fenil-4-piperidinacetato de ($\pm$)-metilo (intermediario 17, pf. 124 °C).

d) Una mezcla del intermediario (17) (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 (4%; 0,1 ml). Después de captación de hidrógeno (3 equivalentes), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se trituró en hexano. El precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 0,7 g de 1-(4-aminofenil)- α -fenil-4-piperidinacetato de ($\pm$)-metilo (intermediario 18, pf. 125°C).

e) Una mezcla de ácido 2-(4-ter-butilfenil)benzoico (0,02 mol) y cloruro de tionilo (0,04 mol) y DMF (5 gotas) en DCM (50 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 1 hora. El solvente se evaporó y se agregó DCM (2 x 50 ml) y nuevamente el solvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM (50 ml) y se agregó a una solución de intermediario (18) (0,02 mol) y DIPEA (0,04 mol) en DCM (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílica (eluyente: CH₂Cl₂/ CH₃OH 99,5/ 0,5). Las fracciones de producto se recogieron y el solvente se evaporó. El residuo se disolvió en 2-propanol y DIPE y se convirtió en la sal de ácido clorhídrico (1:1) con HCl/2-propanol. El residuo se separó por filtración y se secó, proporcionando 8,7 g de ácido 4-piperidinacético, 1-[4-[[[4'-(1,1-dimetiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenil]- α -fenil-, metiléster clorhidrato (1:1) 2-propanolato (1:1) (intermediario 19).

f) El intermediario (19) (0,0097 mol) en una solución de HCl concentrada (30 ml) y dioxano (40 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 5 horas, luego se enfrió. El precipitado se filtró, se lavó con agua y una pequeña cantidad de 2-propanol y se secó, proporcionando 5 g de ácido 4-piperidinacético, 1-[4-[[[4'-(1,1-

dimetil[1,1'-bifenil-2-il]carbonil]amino]fenil]- α -fenil-, clorhidrato (1:1)
(intermediario 20).

Ejemplo A.6

a) Se agregó DMF (0,5 ml) a una solución de ácido 2-bifenilcarboxílico (0,077 mol) en DCM (250 ml). Se agregó cloruro de tionilo (0,154 mol). La mezcla se agitó y se sometió a reflujo durante 1 hora. El solvente se evaporó y luego se evaporó dos veces en conjunto con DCM (100 ml). El residuo se disolvió en DCM (100 ml) para dar la solución (A). El intermediario (18) (0,077 mol) y DIPEA (0,154 mol) se agitaron en DCM (400 ml). Se agregó la solución (A). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y el solvente se evaporó, proporcionando 44 g de ácido 4-piperidinacético, 1-[4-[[[1,1'-bifenil]-2-ilcarbonil]amino]fenil]- α -fenil-, metiléster (intermediario 21).

b) Una mezcla del intermediario (21) (0,013 mol) en HCl (36%; 200 ml) y dioxano (150 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se agregó agua (300 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora y se filtró. El residuo se disolvió en DCM y MeOH y el solvente se evaporó. El residuo se trituró en DIPE y 2-propanol, proporcionando 3,5 g de ácido 4-piperidinacético, 1-[4-[[[1,1'-bifenil]-2-ilcarbonil]amino]fenil]- α -fenil- clorhidrato (1:1) (intermediario 22).

Ejemplo A.7

Se agregó cloruro de tionilo (3,6 ml) a una solución clara de ácido 4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (0,025 mol) en DMF (1 ml) y DCM (100 ml). La mezcla se agitó y se sometió a reflujo durante una hora. El solvente se evaporó. Se agregó DCM (50 ml) al residuo y luego se evaporó. El residuo se disolvió en DCM (50 ml) y la solución se agregó por goteo a una solución del intermediario (18) (0,025 mol) en DCM (150 ml) y DIPEA (0,049 mol). La mezcla

de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se agregó agua y esta mezcla se extrajo dos veces. La capa orgánica separada se secó, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se agitó en DIPE, se filtró, se secó y cristalizó a partir de 2-propanol 150 ml; luego, se agregaron 300 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración, se lavó con 2-propanol y se secó, proporcionando 8,58 g de α -fenil-1-[4-[[[4'-(trifluorometil)(1,1'-bifenil)-2-yl]carbonil]amino]fenil]-4-piperidinacetato de metilo (Intermediario 23),

b) Una mezcla del intermediario (23) (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 monoclóhidrato de ácido α -fenil-1-[4-[[[4'-(trifluorometil)(1,1'-bifenil)-2-yl]carbonil]amino]fenil]-4-piperidinacético (intermediario 24, pf. 196°C).

Ejemplo A.8

a) Se separó el intermediario (23) (y se purificó) en sus enantiómeros mediante cromatografía en columna quiral sobre Chiralcel OD (1000 Å, 20 μ m, Daicel; eluyente: (80/13/7) hexano/ etanol/ metanol).

La primera fracción fue adicionalmente purificada mediante cromatografía líquida de alto rendimiento sobre RP BDS (Hyperprep C18 (100 Å, 8 μ m; eluyente: [(0,5% NH₄OAc en H₂O)/ CH₃CN 90/10)]/ CH₃OH/ CH₃CN (0 min) 30/70/0, (24 min) 0/100/0, (24,01 min) 0/0/100, (32 min) 30/70/0) y cristalización a partir de 2-propanol, proporcionando (A)- α -fenil-1-[4-[[[4'-(trifluorometil)(1,1'-bifenil)-2-yl]carbonil]amino]fenil]-4-piperidinacetato (intermediario 25).

La segunda fracción se purificó adicionalmente mediante cromatografía líquida de alto rendimiento sobre RP BDS (Hyperprep C18 (100 Å, 8 μ m;

65

eluyente: [(0,5% NH₄OAc en H₂O)/ CH₃CN 90/10)]/ CH₃OH/ CH₃CN (0 min) 30/70/0, (24 min) 0/100/0, (24,01 min) 0/0/100, (32 min) 30/70/0) y cristalización a partir de 2-propanol, proporcionando (B)- α -fenil-1-[4-[[[4'-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenil]-4-piperidinacetato (intermediario 26).

b) Utilizando el procedimiento del Ejemplo A.7 b) el intermediario (25) fue convertido en monoclóhidrato del ácido (A)- α -fenil-1-[4-[[[4'-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenil]-4-piperidinacético (intermediario 27, pf. 140°C, $[\alpha]^{20}_D = +17,06^\circ$ (c = 9,67 mg/5 ml en CH₃OH)).

c) Utilizando el procedimiento del Ejemplo A.7 b) el intermediario (26) fue convertido en monoclóhidrato del ácido (B)- α -fenil-1-[4-[[[4'-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenil]-4-piperidinacético (intermediario 28, pf. 135°C, $[\alpha]^{20}_D = -27,10^\circ$ (c = 11,07 mg/5 ml en CH₃OH)).

Ejemplo A.9

a) Una mezcla del intermediario (10) (0,019 mol) y Na₂CO₃ (0,019 mol) en DMF (125 ml) se agitó a temperatura ambiente. Se agregó por goteo 2-bromo-2-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: CH₂Cl₂/ CH₃OH 100/0; 99,5/0,5) y se separó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento sobre Chiralpak AD (eluyente: hexano/etanol 70/30) en sus enantiómeros. Las fracciones deseadas se recogieron y el solvente se evaporó, proporcionando ácido 1-piperidinacético, α -fenil-4-[4-[[[4'-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenil]-, metiléster, (α^1 A)- (intermediario 29, pf. 158°C, $[\alpha]^{20}_D = -28,86^\circ$ (c = 124,95 mg/5 ml en CH₃OH)). Después de cristalización a partir de 2-propanol y ácido 1-piperidinacético, α -fenil-4-[4-[[[4'-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenil]-, metiléster, (α^1 B)- (intermediario 30, pf. 160°C,

30
66

$[\alpha]^{20}_D = +27.690^\circ$ (c = 24,38 mg/5 ml en CH_3OH)) después de cristalización a partir de 2-propanol.

b) Utilizando el procedimiento del Ejemplo A.7 b) el Intermediario (29) fue convertido en ácido 1-piperidinacético, α -fenil-4-[4-[[[4'-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]carbonil]amino]fenil]-, ($\alpha^1\text{A}$)- (Intermediario 31, pf. 180°C , $[\alpha]^{20}_D = -35,90^\circ$ (c = 25,21 mg/5 ml en CH_3OH)).

c) Utilizando el procedimiento del Ejemplo A.7 b) el Intermediario (30) fue convertido en ácido 1-piperidinacético, α -fenil-4-[4-[[[4'-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]carbonil]amino]fenil]-, ($\alpha^1\text{B}$)- (Intermediario 32, pf. 135°C , $[\alpha]^{20}_D = +35,30^\circ$ (c = 23,94 mg/5 ml en CH_3OH)).

Ejemplo A.10

a) Una mezcla del Intermediario (2) (0,019 mol) y Na_2CO_3 (0,019 mol) en DMF (125 ml) se agitó. Se agregó por goteo 2-bromo-2-fenilacetato de metilo (0,019 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se evaporó. El residuo se agitó en DCM y se lavó con agua. La capa orgánica separada se secó, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se agitó en DIPE. El precipitado se filtró, se secó y separó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento sobre Chiralcel OD (eluyente: hexano/ EtOH 70/30) en sus enantiómeros. Las fracciones deseadas se recogieron y el solvente se evaporó, proporcionando ácido 1-piperazinacético, α -fenil-4-[4-[[[4'-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]carbonil]amino]fenil]-, metiléster, ($\alpha^1\text{A}$)- (Intermediario 33) después de cristalización a partir de 2-propanol y ácido 1-piperazinacético, α -fenil-4-[4-[[[4'-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]carbonil]amino]fenil]-, metiléster, ($\alpha^1\text{B}$)- (Intermediario 34) después de cristalización a partir de 2-propanol.

b) Utilizando el procedimiento del Ejemplo A.7 b) el Intermediario 33) fue convertido en ácido 1-piperazinacético, α -fenil-4-[4-[[[4'-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-

4
67

2-[[[4-carbonil]amino]fenil]-, (α^1A)- (intermediario 35, pf. 230°C, $[\alpha]^{20}_D = +60,15^\circ$ (c = 24,52 mg/5 ml en CH₃OH)).

c) Utilizando el procedimiento del Ejemplo A.7 b) el intermediario (34) fue convertido en ácido 1-piperazinacético, α -fenil-4-[4-[[[4'-(trifluorometil)]1,1'-bifenil]-2-[[[4-carbonil]amino]fenil]-, (α^1B)- (intermediario 36, pf. 232°C, $[\alpha]^{20}_D = -66,37^\circ$ (c = 26,52 mg/5 ml en CH₃OH)).

Ejemplo A.11

a) Se agregó por goteo 2-bromo-2-fenilacetato de metilo (0,1 mol) a una mezcla en agitación de intermediario (14) (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-[[[4-carbonil]amino]fenil]- α -fenil-1-piperazinacetato de metilo (intermediario 37, pf. 125°C).

b) Una mezcla del intermediario (37) (0,053 mol) en HCl (36%; 300 ml) se agitó y sometió a reflujo durante 2 días, se enfrió, se filtró y se secó. El residuo se trituró en 2-propanona. el precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 21,5 g de clorhidrato de ácido α -fenil-4-[4-[[[1,1'-bifenil]-2-[[[4-carbonil]amino]fenil]-1-piperazinacético (1:2) 2-propanolato (1:1) (intermediario 38).

Ejemplo A.12

a) Se disolvió ácido 2-bifenilcarboxílico (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

42
63

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 [1,1'-bifenil]-2-carboxamida, N-[4-{1-(fenilmetil)-4-piperidinil}fenil]- (Intermediario 39).

b) Una mezcla del intermediario (39) (0,145 mol) en metanol (500 ml) se hidrogenó a 50°C durante el fin de semana con paladio sobre carbón (10%; 3 g) como catalizador. Después de la captación de hidrógeno (1 equivalente), el catalizador se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se trituró en DIPE. El precipitado se filtró y se secó, proporcionando 49 g de [1,1'-bifenil]-2-carboxamida, N-[4-(piperidinil)fenil]- (Intermediario 40).

c) Una mezcla del intermediario (40) (0,0084 mol) y Na_2CO_3 (0,01 mol) en DMF (150 ml) se agitó. Se agregó por goteo 2-bromo-2-fenilacetato de metilo (0,01 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 y se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM 100%), 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 2.79 g de ácido 1-piperidinacético, 4-[4-[[[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenil]- α -fenil-, metiléster (intermediario 41).

d) El intermediario (41) (0,003 mol) en HCl (36%; 25 ml) y dioxano (10 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante la noche. El solvente se evaporó. El residuo se trituró en DIPE y 2-propanol; luego recristalizó a partir de ACN. El precipitado se separó por filtración, se secó y purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento sobre RP BDS C18 (eluyente: (0,5% NH_4OAc en H_2O / CH_3CN 90/10)/ MeOH / CH_3CN 75/25/0; 0/50/50; 0/0/100). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó. El residuo se trituró en DIPE, proporcionando

0,5 g de ácido 1-piperidinacético, 4-[4-[[[1,1'-bifenil]-2-[[carbonil]amino]fenil]- α -fenil]- (intermediario 42).

Se preparó el ácido acético, [[fenil [1-[4-[[[4'-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-[[carbonil]-amino]fenil]-4-piperidin]]acetil]amino]- (int. 45) en forma análoga hidrolizando el compuesto (18) de acuerdo con el método descrito anteriormente.

Acido acético, [[fenil [4-[4-[[[4'-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-[[carbonil]-amino]fenil]-1-piperazin]]acetil]amino]- (int. 46) se preparó en forma análoga hidrolizando el compuesto (12) de acuerdo con el método descrito anteriormente.

Ejemplo A.13

Una mezcla de 2-hidroxiacetato de metilo (0,2 mol) en THF (100 ml) se agitó en un baño de hielo. Se agregó por goteo cloruro de 2-cloro-2-fenilacetilo (0,132 mol). La mezcla se agitó durante la noche, se volcó en agua y luego se agitó durante 20 minutos. La mezcla se extrajo con DIPE. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y el solvente se evaporó, proporcionando 30 g de ácido bencenoacético, α -cloro-, 2-metoxi-2-oxoetiléster (intermediario 43).

Ejemplo A. 14

Una mezcla de ácido α -bromofenilacético (0,1 mol) y cloruro de tionilo (0,1 mol) en DCM (100 ml) y DMF (5 gotas) se agitó y se sometió a reflujo durante 1 hora. El solvente se evaporó. Se agregó DCM (100 ml) tres veces. El solvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM (100 ml). La mezcla se enfrió en hielo. Se agregó clorhidrato de metilglicinato (0,1 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó una solución saturada de NaHCO_3 . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. 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 17,8 g de ácido acético, [(bromofenilacetil)amino]-, metiléster (intermediario 44).

14
70

Ejemplo A.15

a) Una mezcla de clorhidrato de 1-bencil-4-(p-bromofenil)-4-piperidinol (0,23 mol) y Cu₂O (2 g) en NH₄OH (500 ml) se agitó a 180 °C durante 12 horas. La mezcla se enfrió, se extrajo con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó, se filtró y evaporó, proporcionando 60 g de 4-[1,2,3,6-tetrahidro-1-(fenilmetil)-4-piridinil]bencenammina (intermediario 47).

b) Se agregó cloruro de 4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonilo (0,12 mol) por goteo a una mezcla en agitación de int. (47) (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 filtró y se secó, proporcionando N-[4-[1,2,3,6-tetrahidro-1-(fenilmetil)-4-piridinil]fenil]-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida (int. 48).

c) Se agregó por goteo cloroformiato de 1-cloroetiló (0,078 mol) a una mezcla en agitación de intermediario (48) (0,039 mol) en 1,2-dicloroetano (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 filtró 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 (int. 49).

Ejemplo A.16

a) Bromhidrato del ácido α-fenil-1-(fenilmetil)-4-piperidinacético (1:1) (0,13 mol) se agitó en DCM (300 ml). Se agregó cloruro de tionilo (0,15 mol). La mezcla de reacción se agitó y se sometió a reflujo durante 1 hora. Se agregó más cloruro de tionilo (0,15 mol) y la mezcla de reacción se agitó y se sometió a reflujo hasta la disolución completa (aproximadamente 3 horas). El solvente se evaporó. El

residuo se disolvió en DCM (200 ml). Se agregó metanol (50 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora, se neutralizó con una solución de NaHCO_3 . La capa orgánica separada se secó, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se disolvió en CH_3OH /DIPE y se convirtió en la sal del ácido clorhídrico (1:1) con HCl /2-propanol. El precipitado formado se filtró, se secó, se convirtió nuevamente en la base libre con una solución de NaHCO_3 y se separó en enantiómeros sobre Chiralcel OJ (eluyente: metanol). Las fracciones deseadas se recogieron y el solvente se evaporó. Cada una de estas fracciones se captó en CH_3OH /DIPE y se convirtió en la sal del ácido clorhídrico con HCl /2-propanol, proporcionando 16,9 g de clorhidrato del éster metílico del ácido (A)- α -fenil-1-(fenilmetil)-4-piperidinacético (1:1) (intermediario 50); pf. 189,9- 190,0°C y 12,2 g de clorhidrato del éster metílico del ácido (B)- α -fenil-1-(fenilmetil)-4-piperidinacético (1:1) (intermediario 51); pf 192,3- 193°.

b) Una mezcla del intermediario (50) (0,047 mol) en metanol (250 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente con paladio sobre carbón (10%, 2 g) como catalizador (2 g). Después de captación de hidrógeno (1 equivalente), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se trituro bajo 2-propanol, se separó por filtración y se secó, proporcionando 11,5 g (90%) de producto. El filtrado se evaporó, proporcionando 1,1 g de clorhidrato del éster metílico del ácido (A)- α -fenil-4-piperidinacético (1:1) (intermediario 52).

c) Una mezcla de intermediario (52) (0,046 mol), 1-fluoro-4-nitrobenceno (0,05 mol) y carbonato de hidrógeno y sodio (0,15 mol) en N,N-dimetilformamida (100 ml) se agitó durante 4 horas a 50°C, luego se enfrió y se agregó agua. Esta mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron, se filtraron y el solvente se evaporó. El residuo se trituro en DIPE/hexano, se separó por filtración y se secó, proporcionando 14 g (86%) de

76
72

éster metílico del ácido (A)-1-(4-nitrofenil)- α -fenil-4-piperidinacético (intermediario 53); pf. 105,2- 105,3°C.

d) Una mezcla del intermediario (53) (0,025 mol) en ácido clorhídrico (conc.) (100 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 16 horas, luego se enfrió y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (3 x) y se secó, proporcionando 8,77 g (91%) de clorhidrato del ácido (A)-1-(4-nitrofenil)- α -fenil-4-piperidinacético (1:1) (intermediario 54); pf. 196,4- 196,5°C.

e) Una mezcla de intermediario (54) (0,013 mol), clorhidrato del éster metílico de glicina (1:1) (98%) (0,026 mol), 1-hidroxibenzotriazol (0,015 mol) y 2,6-dimetilpiridina (0,052 mol) en CH_2Cl_2 (100 ml) fue agitada. Se agregó N,N'-metantetraibis-2-propanamina (0,026 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con H_2O . La capa orgánica separada se secó, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se trituró bajo 2-propanol. El precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 4,37 g (80%) de éster metílico de (B)-N-[[1-(4-nitrofenil)-4-piperidinil]fenilacetil]glicina (intermediario 55); pf 165,4- 165,5°C.

f) Una mezcla del intermediario (55) (0,01 mol) en metanol (250 ml) se hidrogenó a 14°C con paladio sobre carbón (10% 2 g) como catalizador en presencia de tiofeno (4%) (2 ml). Después captación de hidrogeno (3 equiv.), el catalizador se filtró y el filtrado se evaporó, proporcionando 3,81 g (rendimiento cuantitativo) de éster metílico de (B)-N-[[1-(4-aminofenil)-4-piperidinil]fenilacetil]glicina (intermediario 56); $[\alpha]^{20}_D = +31,37^\circ$ (c= 10,20 mg/5 ml en DMF).

B. Síntesis de los compuestos finales

Ejemplo B.1

Una mezcla del intermediario (2) (0,0117 mol) y Na_2CO_3 (0,0141 mol) en DMF (100 ml) se agitó a temperatura ambiente. Una solución del intermediario

44
73

(43) (0,0141 mol) en DMF (80 ml) se agregó por goteo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El solvente se evaporó. El residuo se agitó en DCM (150 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 y se lavó con agua. La capa orgánica combinada se secó, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1). Las fracciones deseadas se recogieron y el solvente se evaporó. El residuo se agitó en DIPE (150 ml). La mezcla se calentó hasta reflujo y 2-propanol (30 ml) y se agregó DCM (5 ml). La mezcla se agitó y se sometió a reflujo hasta la completa disolución, luego se llevó a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. El precipitado se filtró y se secó in vacuo a 50°C , proporcionando 3,32 g de 2-metoxi-2-oxoetil α -fenil-4-[4-[[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-yl]carbonil]amino]fenil]-1-piperazinacetato (compuesto 14, pf. 108°C).

Se preparó el compuesto (12) (pf. 132°C) análogamente haciendo reaccionar el intermediario (2) con el intermediario (44) utilizando el método antes descrito.

El compuesto (13) se preparó análogamente haciendo reaccionar el intermediario (14) con el intermediario (44) utilizando el método según lo descrito anteriormente.

El compuesto (15) se preparó análogamente haciendo reaccionar el intermediario (10) con el intermediario (44) utilizando el método según lo descrito anteriormente.

El compuesto (16) se preparó análogamente haciendo reaccionar el intermediario (14) con el intermediario (43) utilizando el método según lo descrito anteriormente.

74

Ejemplo B.2

Una mezcla del intermediario (20) (0,0041 mol), clorhidrato⁵ de metilglicinato (0,008 mol) y trietilamina (0,025 mol) en DCM (50 ml) se agitó y se enfrió a -25°C . Se agregó PyBOP (0,005 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a una temperatura de -25°C . La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0; 99/1). Las fracciones de producto se recogieron y el solvente se evaporó. El residuo se trituró bajo DIPE, se filtró, se lavó con 2-propanol/ H_2O (50/50; tres veces) y se secó, proporcionando 2,1 g de ácido acético, $[[[1-[4-[[[4'-(1,1\text{-dimetiletil})[1,1'\text{-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenil]-4-piperidinil]fenilacetil]amino]-, metiléster hidrato (1:1) 2-propanolato (1:1)$ (compuesto 22).

Ejemplo B.3

Una mezcla de compuesto (22) (0,00072 mol) en HCl concentrado (20 ml) y dioxano (30 ml) se agitó y se sometió a reflujo. El solvente se evaporó y se agregó 2-propanol y nuevamente el solvente se evaporó. El procedimiento se repitió, la mezcla de reacción se agitó y se sometió a reflujo durante 2 horas, se enfrió y se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas separadas se secaron, el solvente se evaporó y el residuo se trituró en acetato de etilo, se filtró y se secó, proporcionando 0,22 g de hidrato (1:1) de $[[[1-[4-[[[4'-(1,1\text{-dimetiletil})[1,1'\text{-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenil]-4-piperidinil]fenilacetil]amino]-, clorhidrato de ácido acético (1:1)$ (compuesto 25). Se preparó el compuesto (23) en forma análoga comenzando a partir del compuesto (15) utilizando el método según lo descrito anteriormente.

Ejemplo B.4

Se agitó una mezcla del intermediario (20) (0,0034 mol), etilamina (0,07 mol; 2M en THF), N,N-dimetil-4-piridinamina (0,001 mol) y trietilamina (0,0034

35

mol) en DCM (100 ml) a temperatura ambiente. Se agregó clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDAP) (0,007 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, luego se lavó con agua. 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: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, gradiente: 100/0; 99/1; 98/2), proporcionando 4'-{(1,1-dimetiletil)-N-[4-{4-(2-etilamino)-2-oxo-1-feniletil}-1-piperidinil]fenil}-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida y 4-fluoro-N-[4-(1-piperidinil)fenil]-benzamida (compuesto 24).

Ejemplo B.5

Una mezcla del Intermediario (4) (0,00016 mol), PyBOP (0,00032 mol) y trietilamina (0,1 ml) en DCM (5 ml) se agitó durante 30 minutos. Se agregó etanolamina (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 se aisló mediante HPLC, proporcionando el compuesto (1).

Ejemplo B.6

Una mezcla del Intermediario (4) (0,000079 mol), 1,1'-carbonilbisa-1H-imidazol (0,00024 mol) y trietilamina (0,00032 mol) en DCM (5 ml) se agitó durante 30 minutos. Esta solución se agregó a clorhidrato de metiléster de (S)-leucina (0,00016 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, luego durante 5 horas a 40°C. Una cantidad adicional de clorhidrato de metiléster de (S)-leucina (0,00008 mol) en DCM (1 ml, p.a.) fue agregada y la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a 40°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se recogió, luego se lavó con agua (2 ml). Esta mezcla se filtró a través de Extrelut™ y los filtros de Extrelut™ se lavaron con DCM (2 x 3 ml). Los filtrados se purificaron mediante HPLC (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90/100). Las fracciones de

80
76

producto se recogieron y el solvente se evaporó, proporcionando 0,041 g de ácido pentanoico, 4-metil-2-[[[fenil[4-[4-[[[4'-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenil]-1-piperazinil]acetil]amino]-, metiléster, (2S)- (compuesto 26).

Ejemplo B.7

Una mezcla del intermediario (12) (0,000084 mol), PyBOP (0,00034 mol) y trietilamina (0,00034 mol) en DCM (5 ml) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Esta solución clara se agregó a clorhidrato de (S)-leucina éster metílico (0,00017 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a 40°C. La mezcla de reacción se filtró y el residuo del filtro se lavó una vez con 4 ml de DCM. Al filtrado, se agregó agua (2 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de Extrelut™ y el residuo del filtro se enjuagó 2 x con DCM (3 ml). 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 minutos), 0/50/50, (16 minutos)0/0/100, (18,10-20,00 minutos) 75/25/0), proporcionando ácido pentanoico, 4-metil-2-[[[fenil[4-[4-[[[4'-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenil]-1-piperidinil]acetil]amino]-, metiléster, (2S)- (compuesto 64).

Ejemplo B.8

Se agregó 2-bromopropionato de etilo (0,0001 mol) a una mezcla de intermediario (12) (0,000084 mol) y tri-n-butiltioureia (TBTU) (0,000168 mol) en DIPEA (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 70°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en DCM (4 ml), luego se lavó con agua (2 ml). La mezcla se filtró a través de Extrelut™ y el residuo del filtro se lavó con DCM (2 x 3 ml). El filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC (columna Waters, con Xterra MS C18; eluyente: [(0,5% NH₄OAc en H₂O)/ CH₃CN 90/10]/ CH₃CN (0 min)

81
77

85/15, (10 minutos), 10/90 (16 minutos) 0/100, (18,10-20,00 minutos) 85/15), proporcionando ácido 1-piperidinacético, α -fenil-4-[4-[[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenil]-, 2-etoxi-1-metil-2-oxoetiléster (compuesto 111).

Ejemplo B.9

Se agregó 2-bromoetanol (1,2 equiv., 0,00010 mol) a una mezcla de intermediario (24) (0,000084 mol) en DMF (5 ml) y CsCO₃ (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. Se evaporó el solvente del extracto. El residuo se purificó mediante HPLC (columna Waters, con Xterra MS C18; eluyente: [(0,5% NH₄OAc en H₂O)/ CH₃CN 90/10]/ CH₃CN (0 min) 85/15, (10 minutos), 10/90 (16 minutos) 0/100, (18,10-20,00 minutos) 85/15). Las fracciones de producto se recogieron y el solvente orgánico se evaporó. Los concentrados acuosos se extrajeron y el solvente del extracto se evaporó, proporcionando ácido 4-piperidinacético, α -fenil-1-[4-[[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenil]-, 2-hidroxietiléster (compuesto 134).

Ejemplo B.10

Una mezcla de intermediario (40) (0,00014 mol), Intermediario (44) (0,00016 mol) y Na₂CO₃ (0,00016 mol) en DMF (5 ml) se agitó durante la noche a 80°C. El solvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM (10 ml), se lavó con agua (2 ml), se filtró a través de ExtrelutTM y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC. Las fracciones de producto se recogieron y el solvente se evaporó, proporcionando 0,052 g de ácido acético, [[4-[4-[[[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]fenil]-1-piperidinil]fenilacetil]amino]-, metiléster (compuesto 17).

Se preparó el compuesto (142) en forma análoga haciendo reaccionar el intermediario (44) con el intermediario (49) utilizando el método según lo descrito anteriormente.

Ejemplo B. 11

Una mezcla del intermediario (24) (0,000084 mol), PyBOP (0,00017 mol) y trietilamina (0,5 ml) en DCM (5 ml) se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se agregó hidrasiacetato de metilo (0,0001 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 40°C, luego durante el fin de semana a temperatura ambiente. Se agregó agua (2 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos y luego se filtró a través de ExtrelutTM y el filtrado orgánico se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC. Las fracciones de producto se recogieron y el solvente se evaporó, proporcionando ácido 4-piperidinacético, α -fenil-1-[4-[[[4'-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]carbonil]amino]fenil]-, 2 -metoxi-2 -oxoetiléster (compuesto 20).

Ejemplo B.12

Una mezcla de compuesto (97) (0,00081 mol), DCM (15 ml) y ácido trifluoroacético (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó. Se agregó DCM y se evaporó (tres veces). El residuo se agitó en DIPE. El precipitado se separó por filtración, se secó y se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento sobre hyperprep C18 BDS (eluyente: (0,5% NH₄OAc en H₂O/CH₃CN 90/10)/ CH₃OH/ CH₃CN 45/ 35/ 20; 8/47/45; 0/0/100). Las fracciones deseadas se recogieron y el solvente se evaporó. El residuo se agitó en DIPE. El precipitado se separó por filtración, se lavó con DIPE y se secó, proporcionando el compuesto (143).

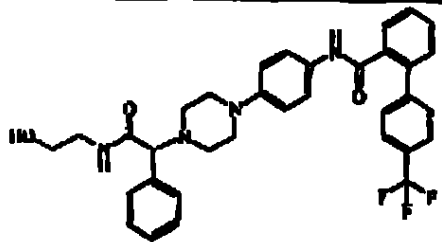
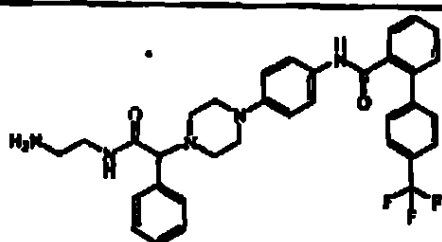
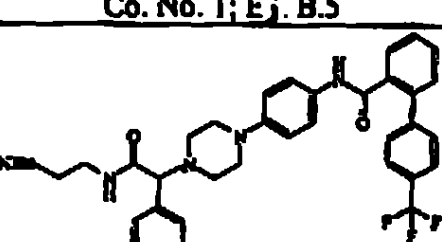
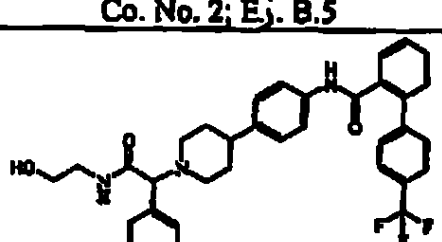
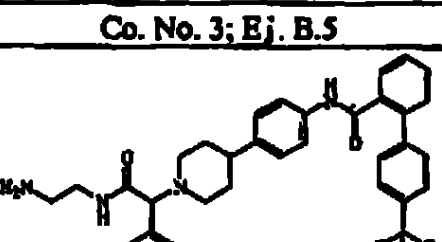
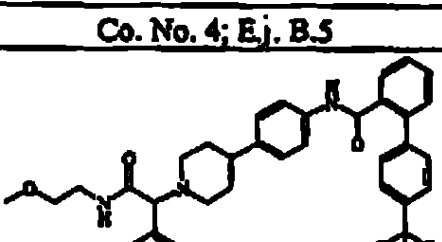
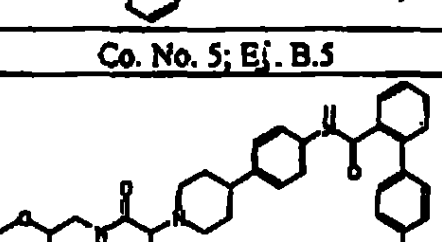
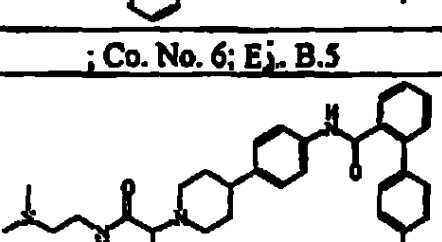
Ejemplo B.13

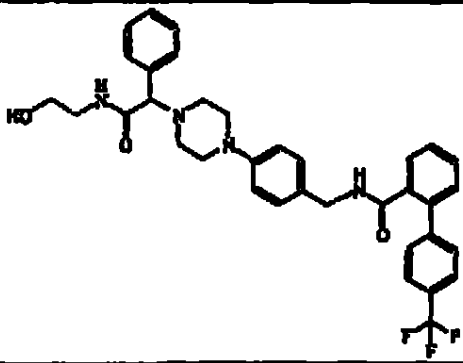
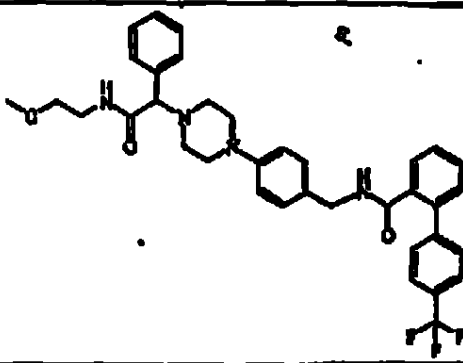
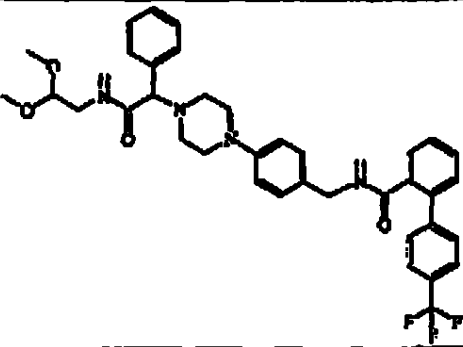
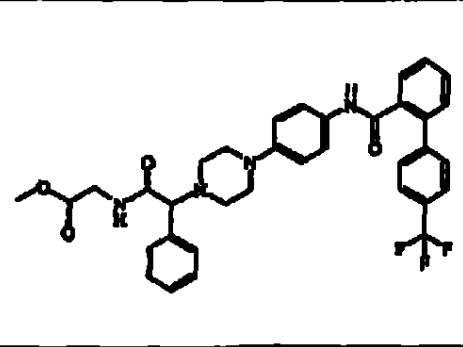
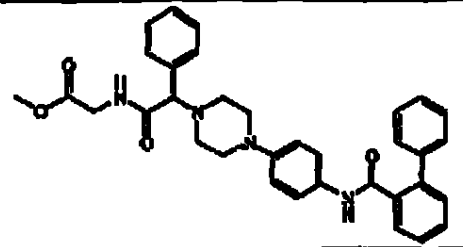
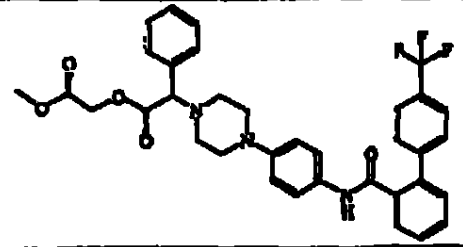
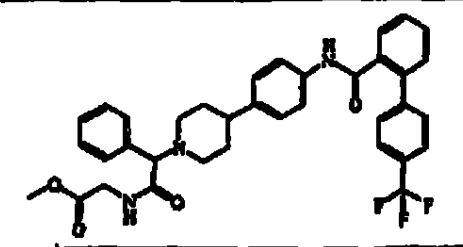
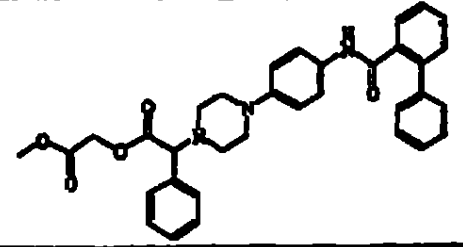
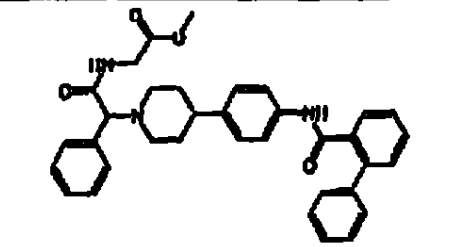
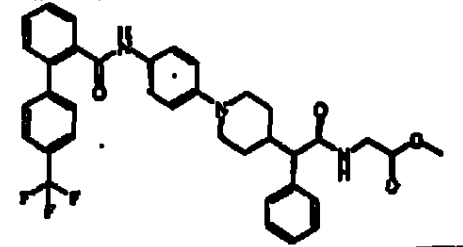
Acido 4'-(1,1-dimetiletil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico, (0,011 mol) se agitó en DCM (100 ml). Se agregó cloruro de tionilo (0,022 mol). Se agregó DMF (3 gotas) y la mezcla de reacción se agitó y se sometió a reflujo durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió y el solvente se evaporó. Se agregó DCM (100 ml) y el solvente se evaporó nuevamente. El residuo se disolvió en DCM (50 ml) y esta solución se agregó a una solución de intermediario (56) (0,0097 mol) en DCM (50

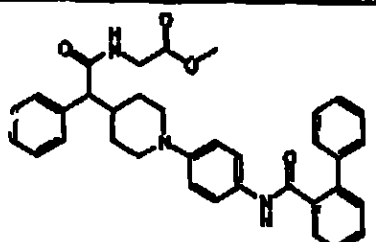
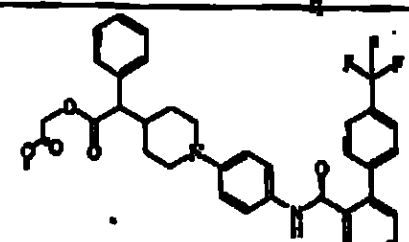
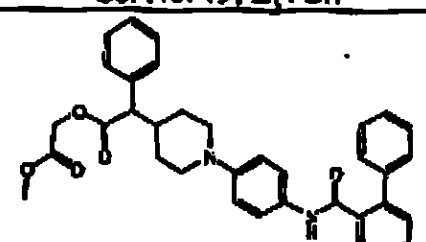
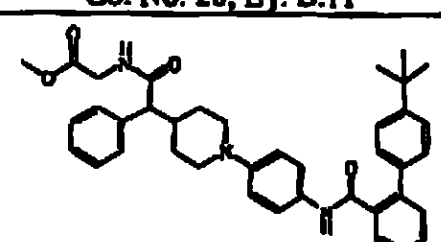
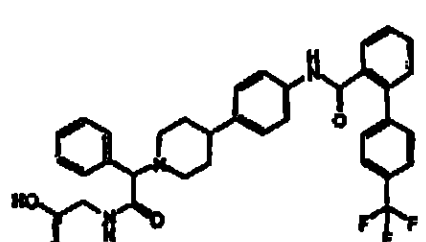
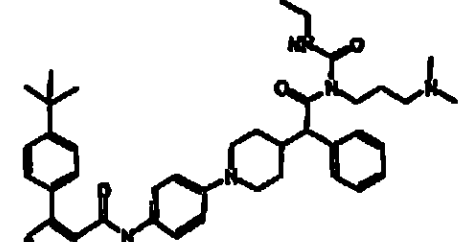
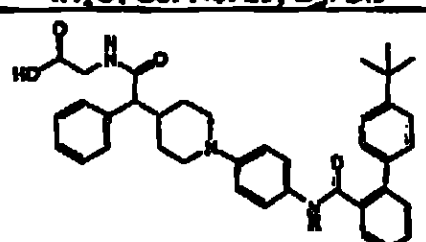
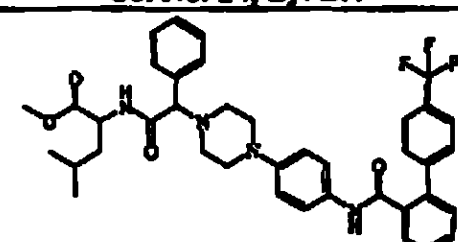
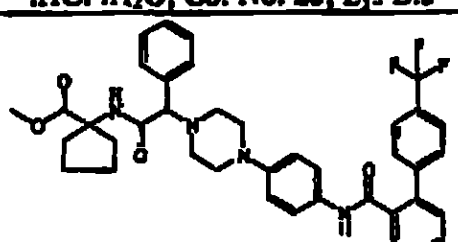
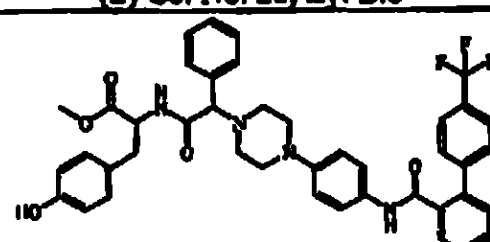
ml). La mezcla se agitó. Se agregó carbonato de hidrógeno y sodio (solución acuosa saturada) (50 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Las capas se separaron. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2). Las fracciones de producto se recogieron y el solvente se evaporó. El residuo fue cristalizado a partir de 2-propanol/DIPE, se filtró y se secó (vacío, 50°C) proporcionando 5,27 g de producto. Esta fracción se secó (vacío, 80°C , durante el fin de semana), proporcionando 4,95 g de éster metílico de (B)-N-[[1-[4-[[[4'-(1,1-dimetilalil)](1,1'-bifenil)]-2-yl]carbonyl]amino]fenil]-4-piperidini]fenilacetil]-glicina (compuesto 145); pf. $119,9-120^\circ\text{C}$.

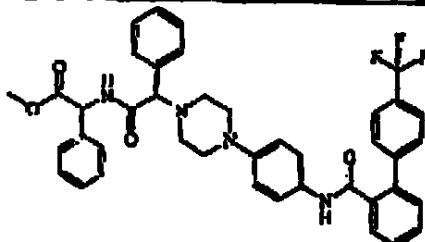
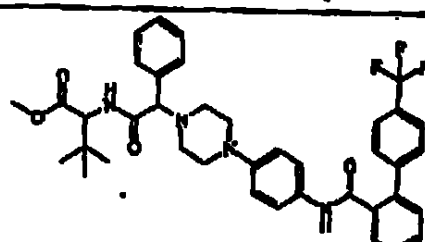
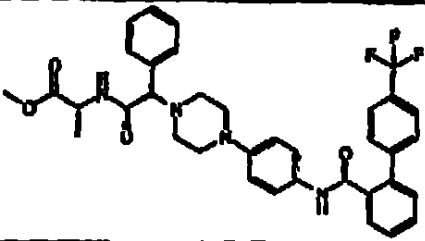
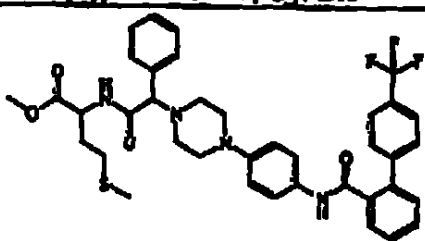
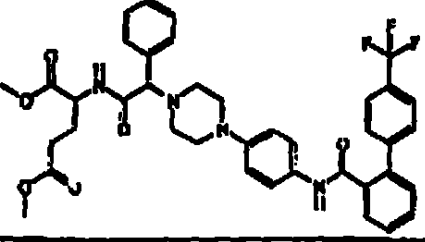
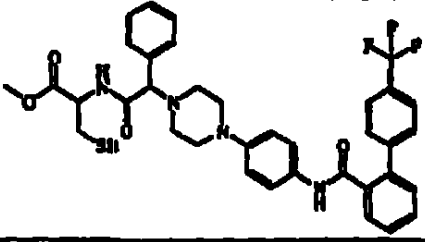
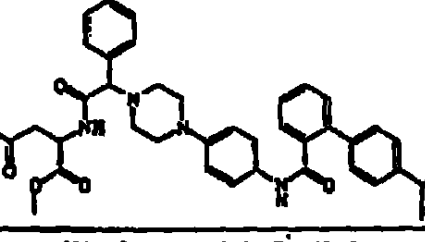
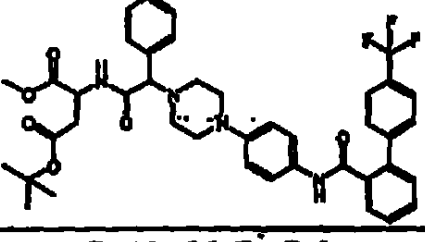
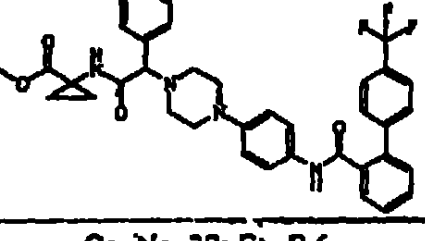
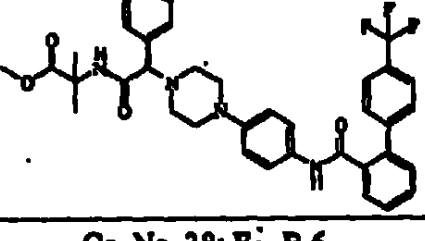
La Tabla F-1 muestra los compuestos que fueron preparados de acuerdo con uno de los Ejemplos que anteceden. Se utilizaron las siguientes abreviaturas en las tablas: $\cdot\text{C}_3\text{H}_5\text{O}$ representa la sal de 2-propanolato.

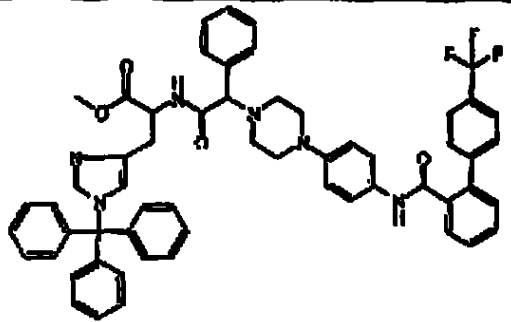
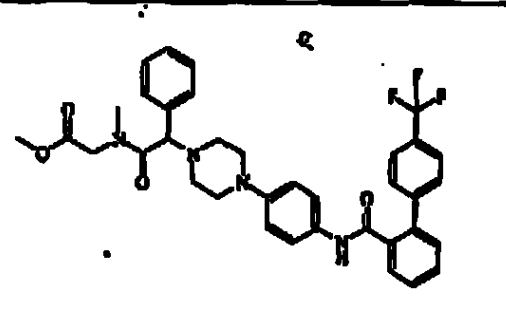
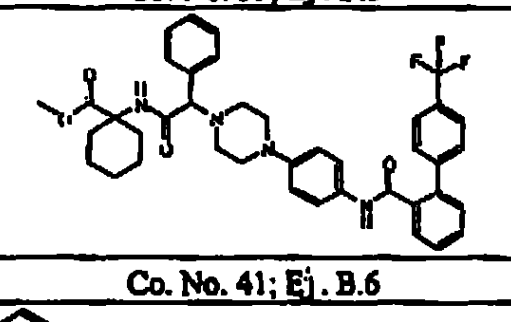
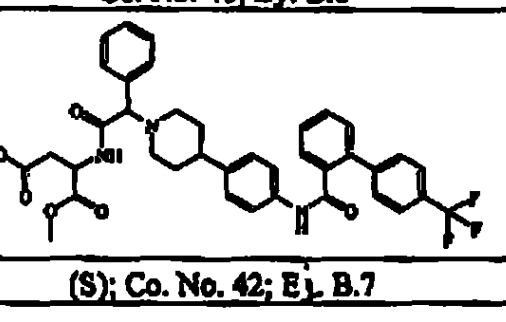
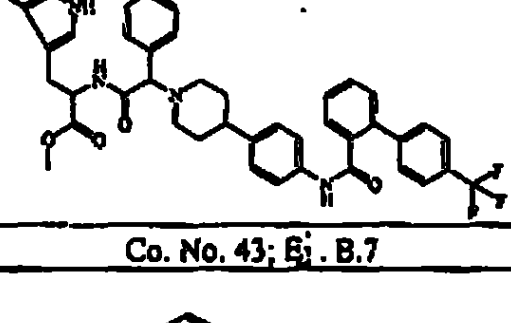
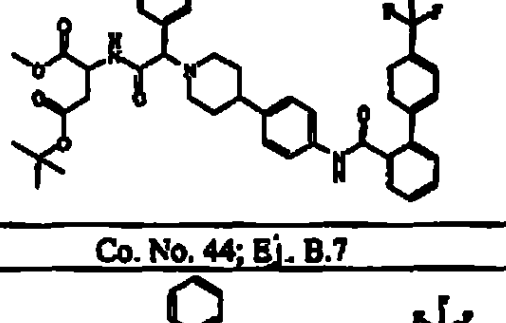
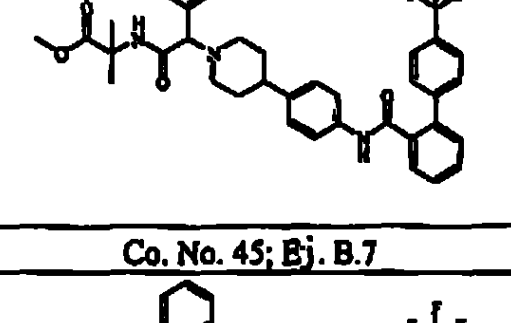
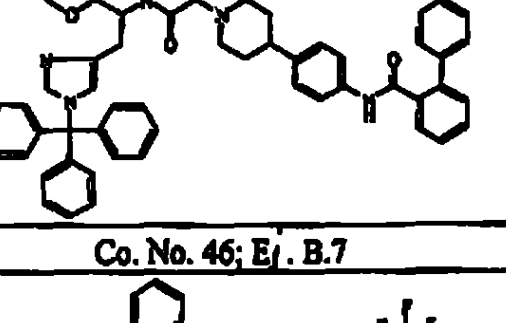
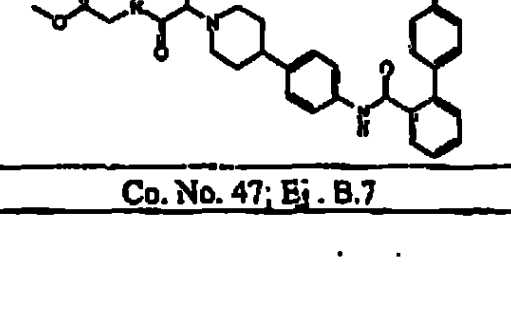
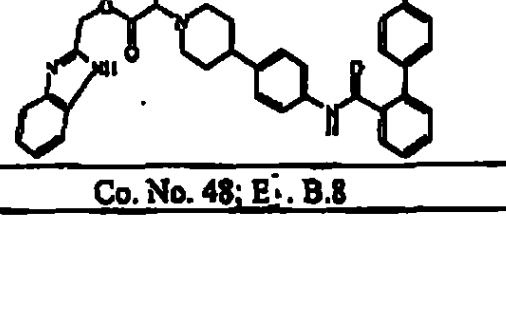
Tabla F-1

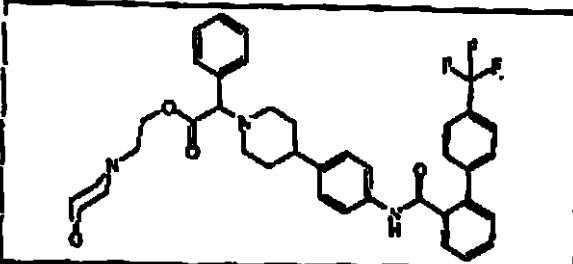
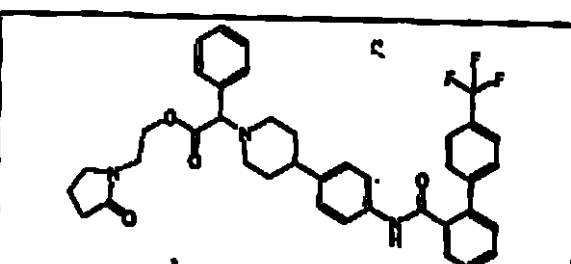
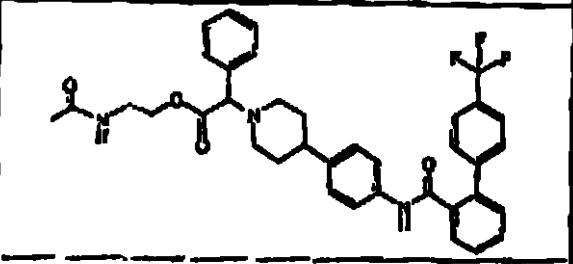
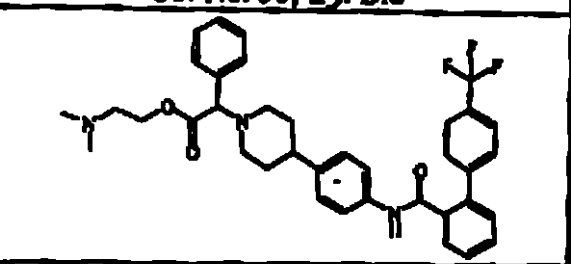
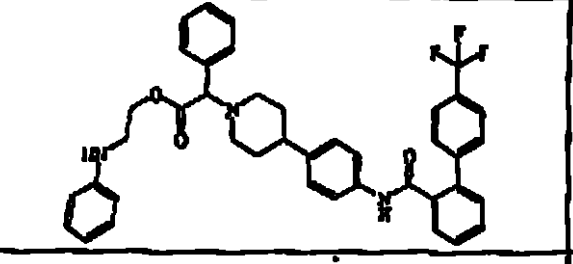
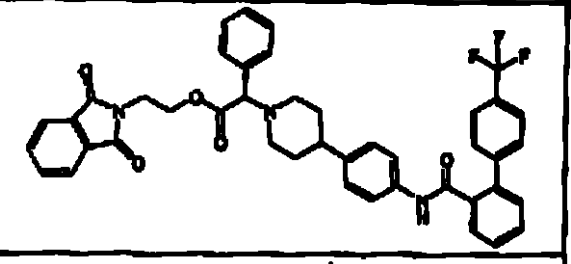
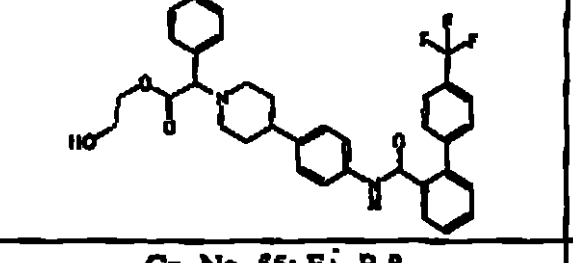
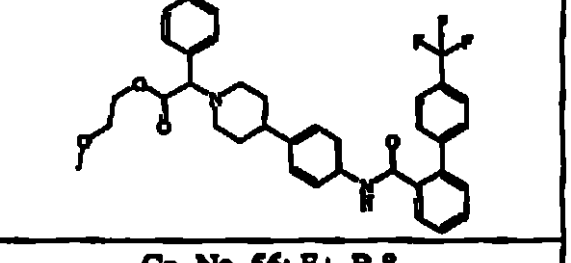
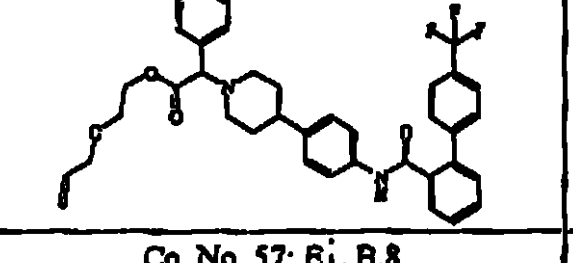
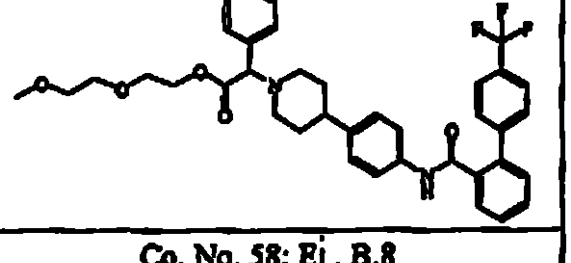
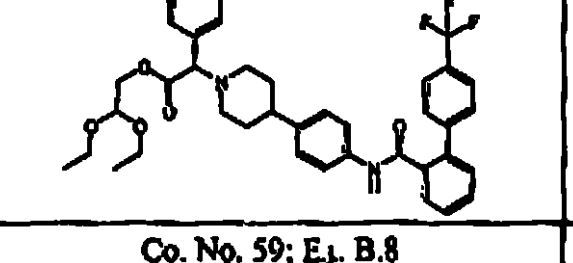
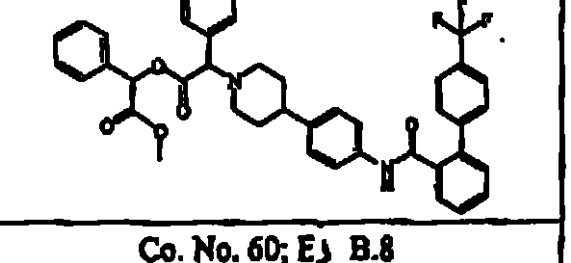
	
Co. No. 1; Ej. B.5	Co. No. 2; Ej. B.5
	
Co. No. 3; Ej. B.5	Co. No. 4; Ej. B.5
	
Co. No. 5; Ej. B.5	; Co. No. 6; Ej. B.5
	
Co. No. 7; Ej. B.5	Co. No. 8; Ej. B.5

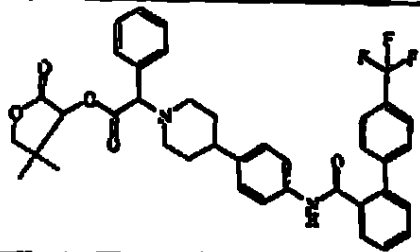
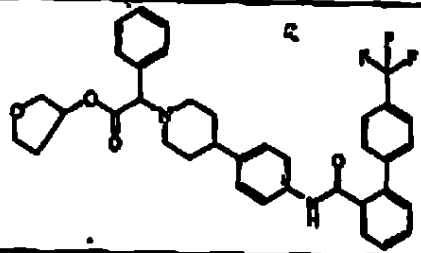
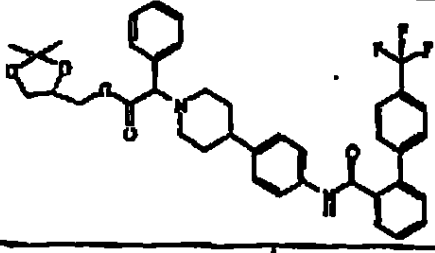
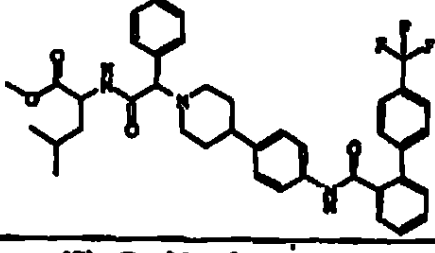
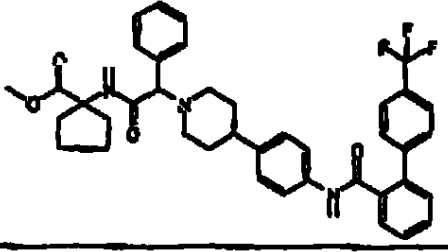
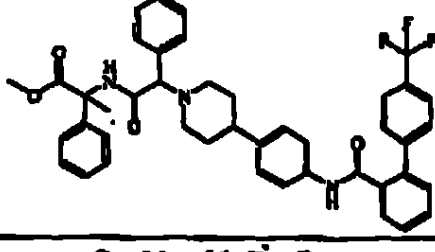
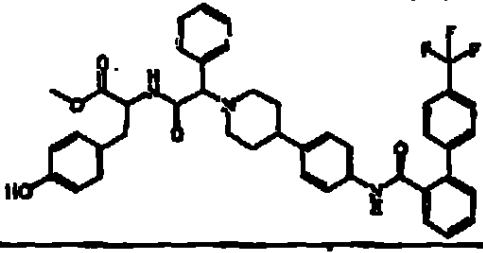
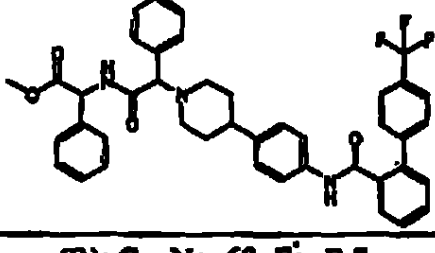
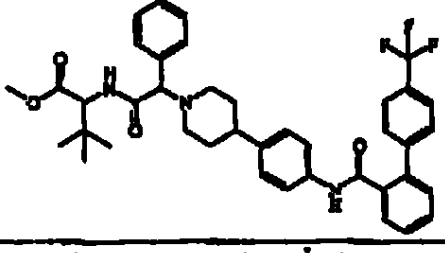
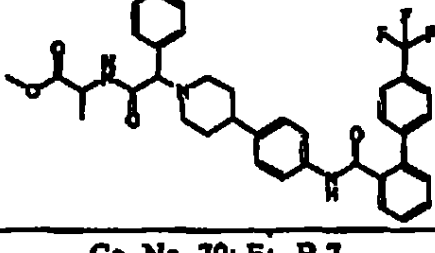
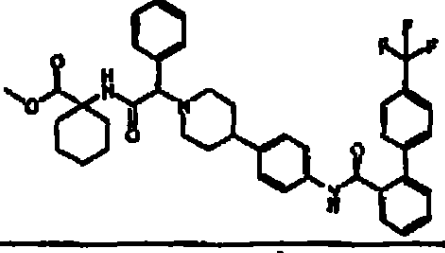
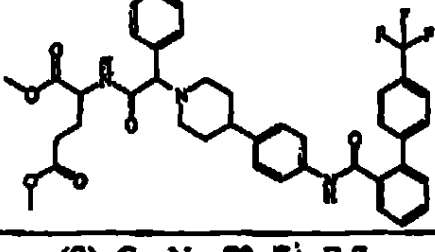
	
Co. No. 9; Ej. B.5	Co. No. 10; Ej. B.5
	
Co. No. 11; Ej. B.5	Co. No. 12; Ej. B.1
	
Co. No. 13; Ej. B.1	Co. No. 14; Ej. B.2
	
Co. No. 15; Ej. B.5	2 HCl .H ₂ O .C ₂ H ₅ O; Co. No. 16; Ej. B.2
	
Co. No. 17; Ej. B.10	Co. No. 18; Ej. B.7

	
Co. No. 19; E _j . B.7	Co. No. 20; E _j . B.11
	
Co. No. 21; E _j . B.11	.H ₂ O .C ₂ H ₅ O; Co. No. 22; E _j . B.2
	
.H ₂ O; Co. No. 23; E _j . B.3	Co. No. 24; E _j . B.4
	
.HCl .H ₂ O; Co. No. 25; E _j . B.3	(S) Co. No. 26; E _j . B.6
	
Co. No. 27; E _j . B.6	(S); Co. No. 28; E _j . B.6

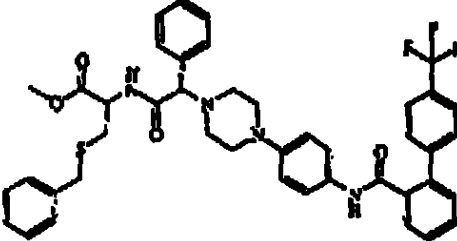
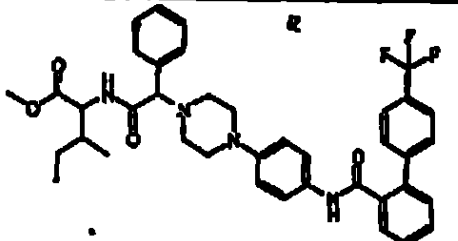
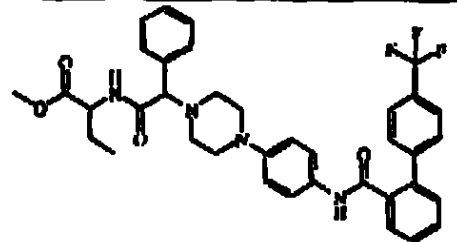
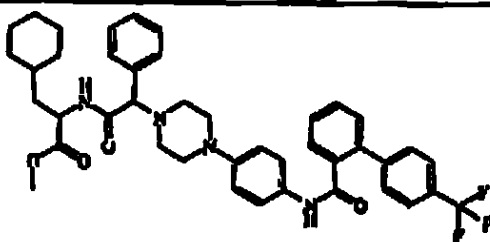
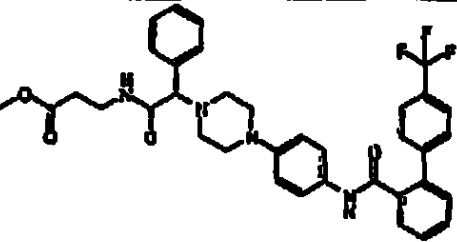
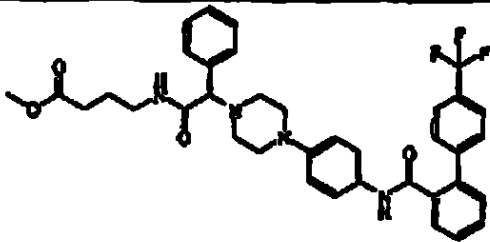
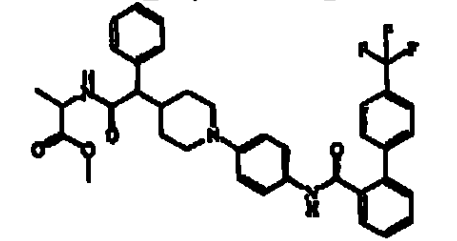
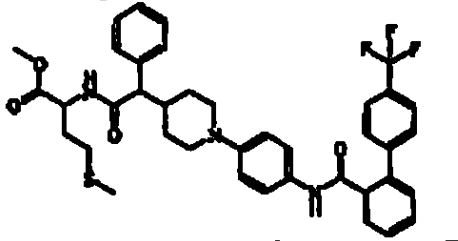
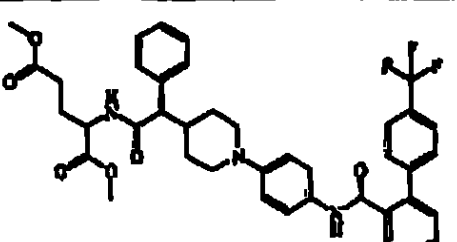
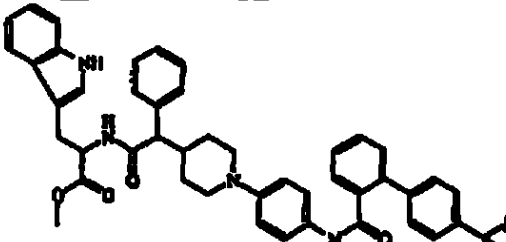
	
(R); Co. No. 29; Ej. B.6	(S); Co. No. 30; Ej. B.6
	
Co. No. 31; Ej. B.6	(S); Co. No. 32; Ej. B.6
	
(S); Co. No. 33; Ej. B.6	Co. No. 34; Ej. B.6
	
(S); Co. No. 35; Ej. B.6	Co. No. 36; Ej. B.6
	
Co. No. 37; Ej. B.6	Co. No. 38; Ej. B.6

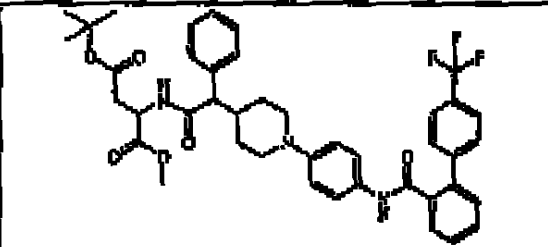
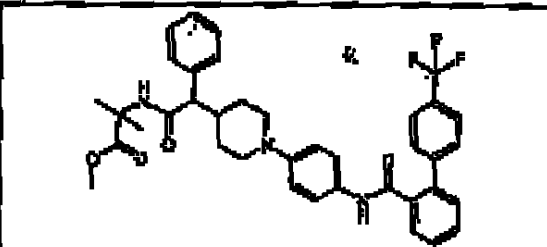
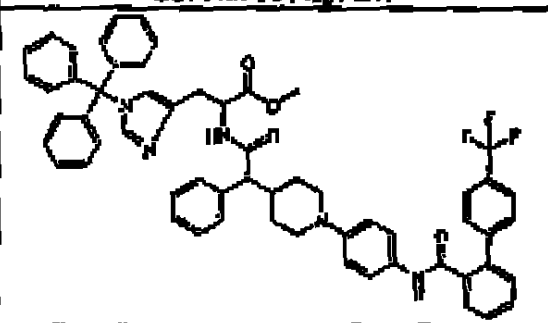
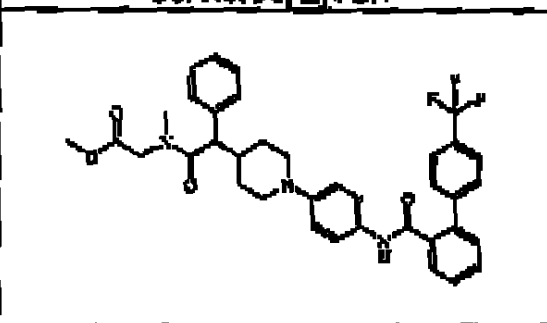
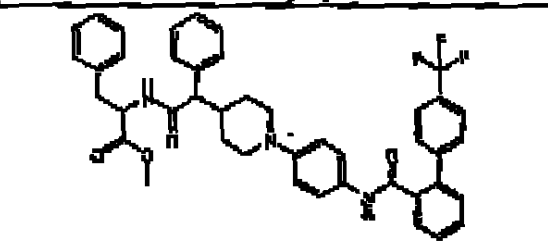
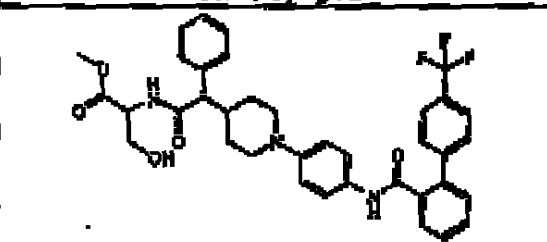
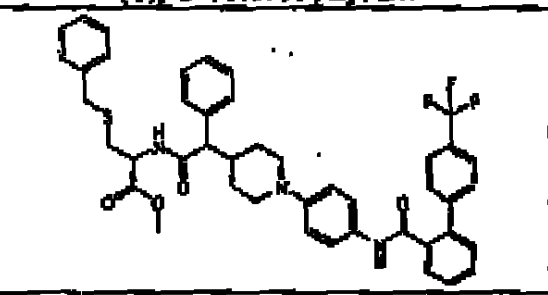
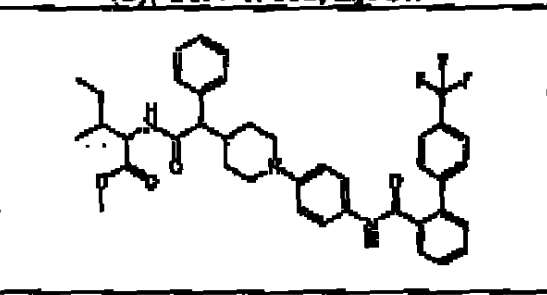
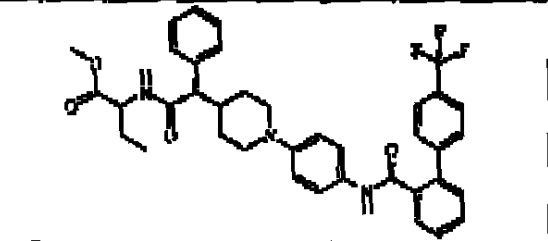
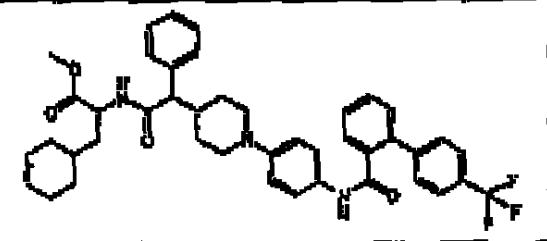
	
Co. No. 39; Ej. B.6	Co. No. 40; Ej. B.6
	
Co. No. 41; Ej. B.6	(S); Co. No. 42; Ej. B.7
	
Co. No. 43; Ej. B.7	Co. No. 44; Ej. B.7
	
Co. No. 45; Ej. B.7	Co. No. 46; Ej. B.7
	
Co. No. 47; Ej. B.7	Co. No. 48; Ej. B.8

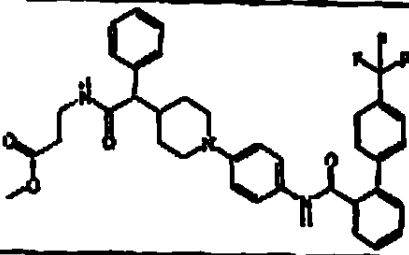
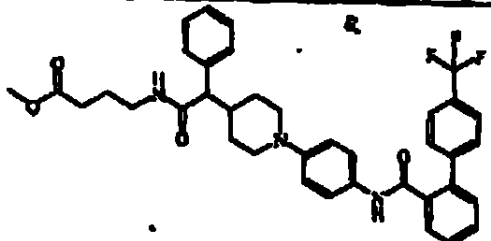
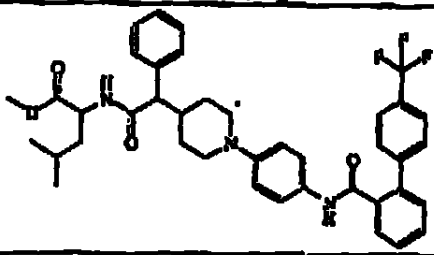
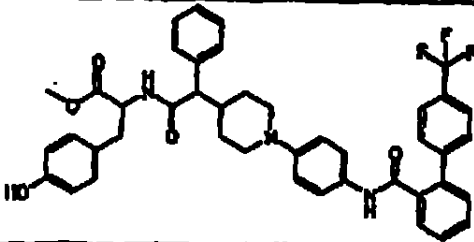
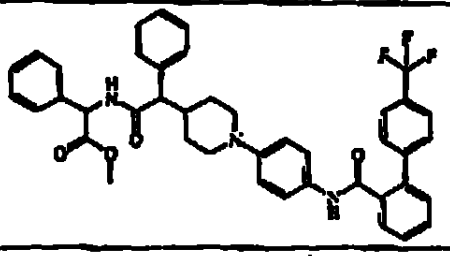
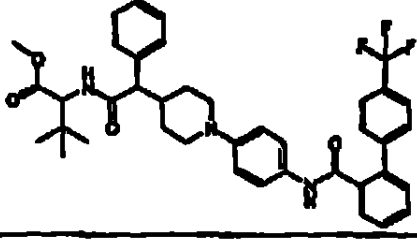
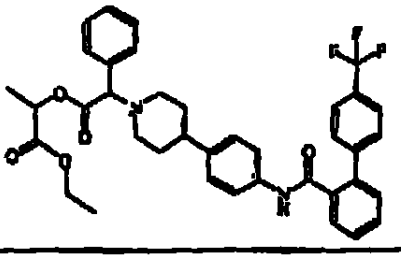
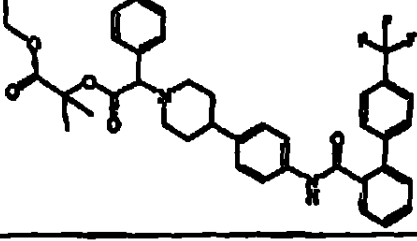
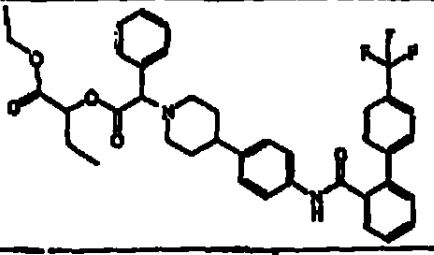
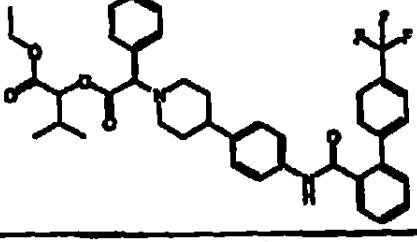
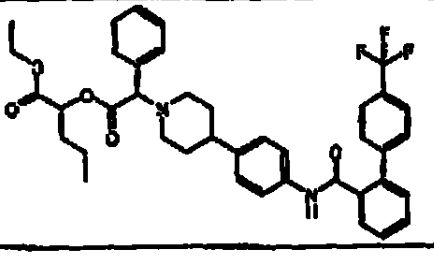
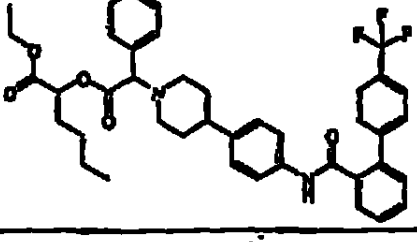
	
Co. No. 49; Ej. B.8	Co. No. 50; Ej. B.8
	
Co. No. 51; Ej. B.8	Co. No. 52; Ej. B.8
	
Co. No. 53; Ej. B.8	Co. No. 54; Ej. B.8
	
Co. No. 55; Ej. B.8	Co. No. 56; Ej. B.8
	
Co. No. 57; Ej. B.8	Co. No. 58; Ej. B.8
	
Co. No. 59; Ej. B.8	Co. No. 60; Ej. B.8

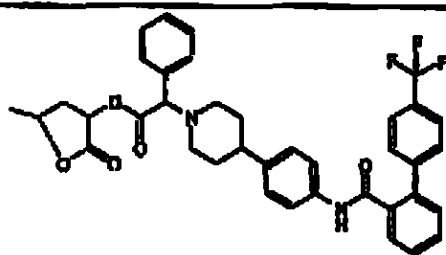
	
(R); Co. No. 61; E _j . B.8	Co. No. 62; E _j . B.8
	
Co. No. 63; E _j . B.8	(S); Co. No. 64; E _j . B.7
	
Co. No. 65; E _j . B.7	Co. No. 66; E _j . B.7
	
(S); Co. No. 67; E _j . B.7	(R); Co. No. 68; E _j . B.7
	
(S); Co. No. 69; E _j . B.7	Co. No. 70; E _j . B.7
	
Co. No. 71; E _j . B.7	(S); Co. No. 72; E _j . B.7

Co. No. 73; Ej. B.8	Co. No. 74; Ej. B.8
Co. No. 75; Ej. B.8	(S); Co. No. 76; Ej. B.7
(S); Co. No. 77; Ej. B.7	(R); Co. No. 78; Ej. B.7
(S); Co. No. 79; Ej. B.7	Co. No. 80; Ej. B.7
Co. No. 81; Ej. B.7	Co. No. 82; Ej. B.7
(S); Co. No. 83; Ej. B.7	(S); Co. No. 84; Ej. B.7

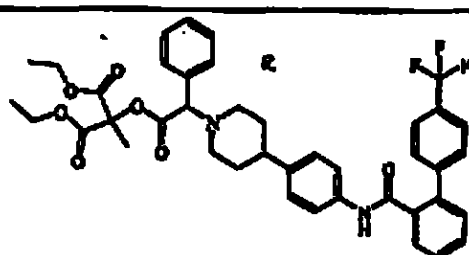
	
(R); Co. No. 85; Ej. B.7	(S); Co. No. 86; Ej. B.7
	
Co. No. 87; Ej. B.7	Co. No. 88; Ej. B.7
	
Co. No. 89; Ej. B.7	Co. No. 90; Ej. B.7
	
Co. No. 91; Ej. B.7	(S); Co. No. 92; Ej. B.7
	
(S); Co. No. 93; Ej. B.7	Co. No. 94; Ej. B.7

	
Co. No. 95; Ej. B.7	Co. No. 96; Ej. B.7
	
Co. No. 97; Ej. B.7	Co. No. 98; Ej. B.7
	
(S); Co. No. 99; Ej. B.7	(S); Co. No. 100; Ej. B.7
	
(R); Co. No. 101; Ej. B.7	(S); Co. No. 102; Ej. B.7
	
Co. No. 103; Ej. B.7	Co. No. 104; Ej. B.7

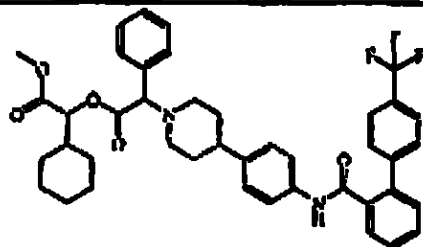
	
Co. No. 105; Ej. B.7	Co. No. 106; Ej. B.7
	
(S); Co. No. 107; Ej. B.7	(S); Co. No. 108; Ej. B.7
	
(R); Co. No. 109; Ej. B.7	(S); Co. No. 110; Ej. B.7
	
Co. No. 111; Ej. B.8	Co. No. 112; Ej. B.8
	
Co. No. 113; Ej. B.8	Co. No. 114; Ej. B.8
	
Co. No. 115; Ej. B.8	Co. No. 116; Ej. B.8



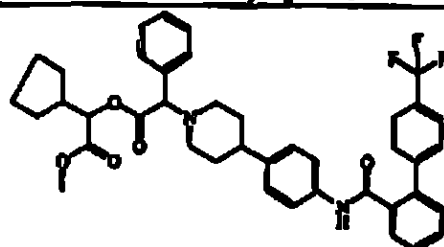
Co. No. 117; E. B. 8



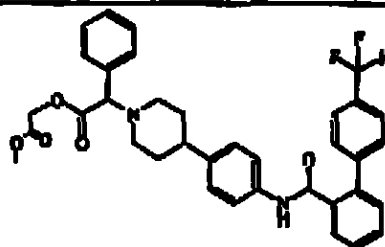
Co. No. 118; E. B.8



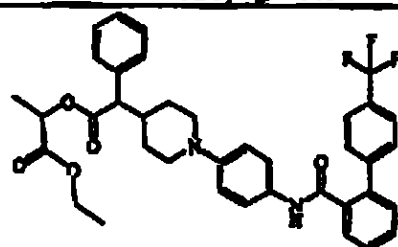
Co. No. 119; E. B. 8



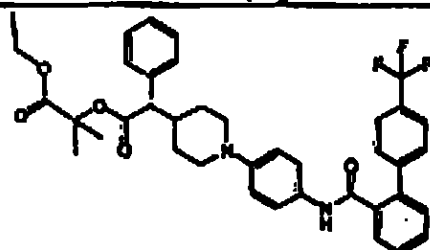
Co. No. 120; E₂. B.8



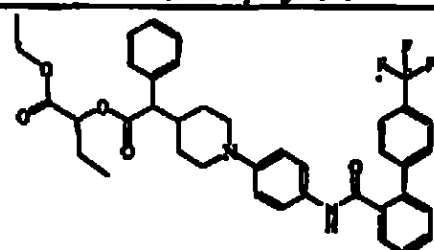
Co. No. 121; E. B.8



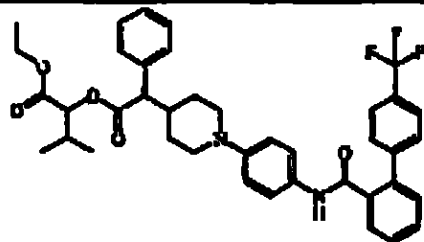
Co. No. 122; Ej. B.8



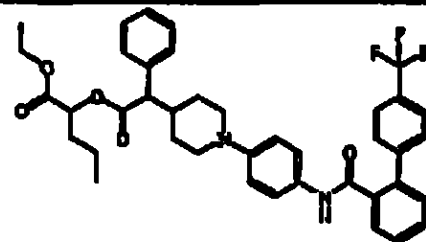
Co. No. 123; E. B. 8



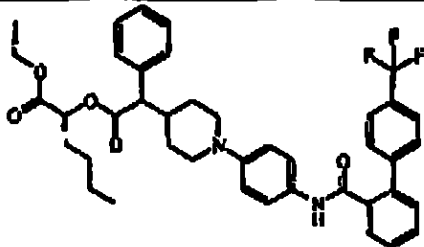
Co. No. 124; E. B.8



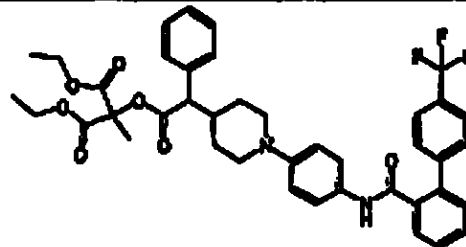
Co. No. 125; E. B.S



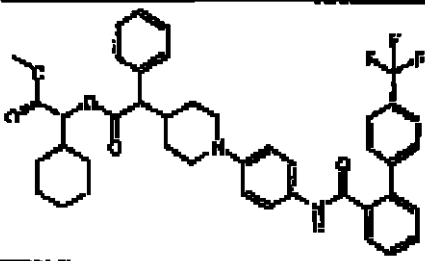
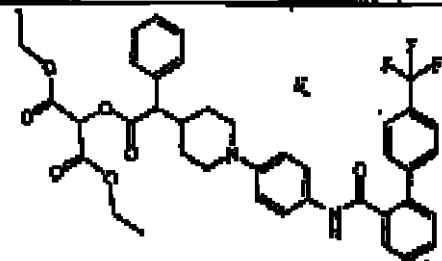
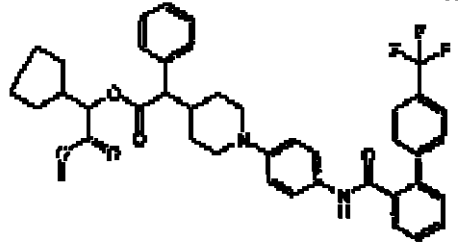
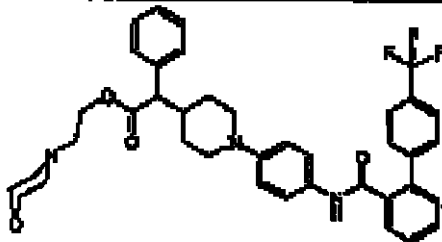
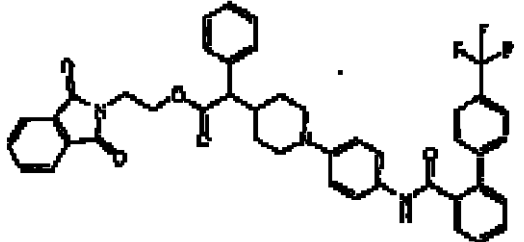
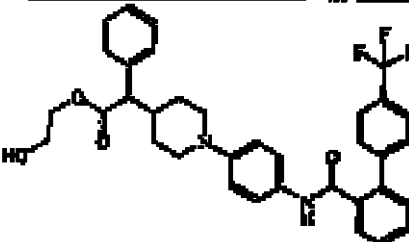
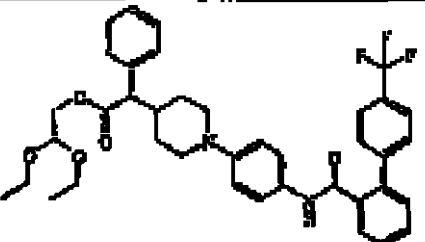
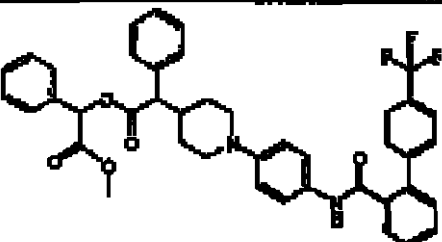
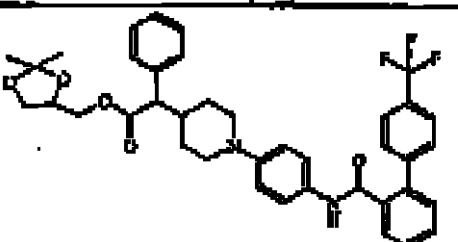
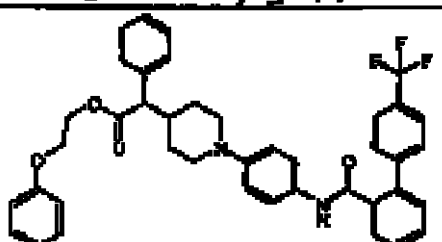
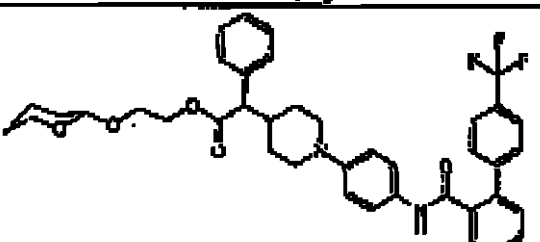
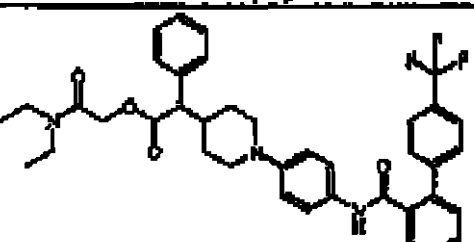
Co. No. 126; E.L. B.8

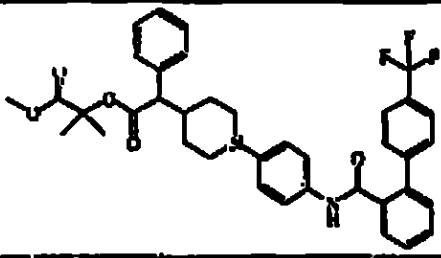
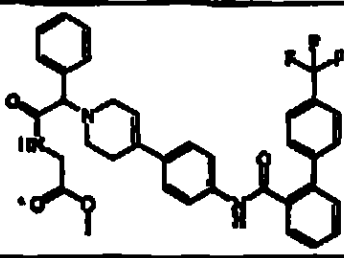
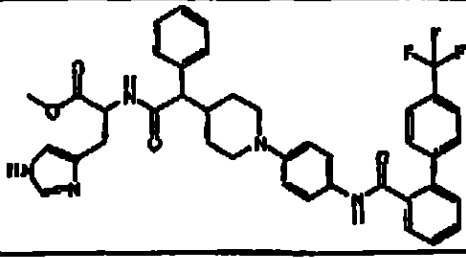
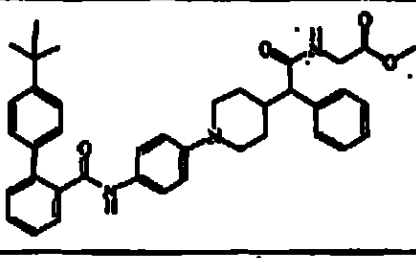
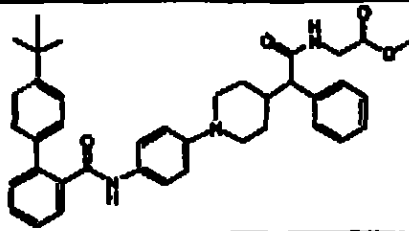
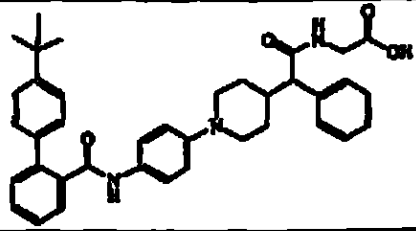
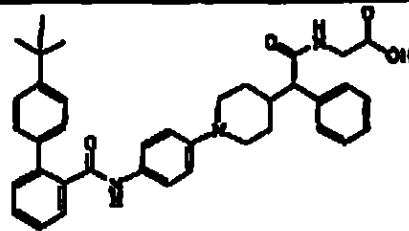


Co. No. 127; E. B. 8



Co. No. 128; E. J. B. B.

	
Co. No. 129; Ej. B.8	Co. No. 130; Ej. B.8
	
Co. No. 131; Ej. B.8	Co. No. 132; Ej. B.9
	
Co. No. 133; Ej. B.9	Co. No. 134; Ej. B.9
	
Co. No. 135; Ej. B.9	Co. No. 136; Ej. B.9
	
Co. No. 137; Ej. B.9	Co. No. 138; Ej. B.9
	
Co. No. 139; Ej. B.9	Co. No. 140; Ej. B.9

	
Co. No. 141; Ej. B.9	Co. No. 142; Ej. B.10
	
Co. No. 143; Ej. B.12	Co. No. 144; Ej. B.13; PF. 119.7-119.8°C; $[\alpha]_D^{20} = -25.99^\circ$ (c = 24.05 mg/5 ml en DMF)
	
Co. No. 145; Ej. B.13; PF. 119.9-120°C; $[\alpha]_D^{20} = 28.78^\circ$ (c = 25.19 mg/5 ml en DMF)	Co. No. 146; Ej. B.3; .HCl.H ₂ O; PF. 245.-245.3°C; $[\alpha]_D^{20} = -8.73^\circ$ (c = 25.19 mg/5 ml en DMF)
	
Co. No. 147; Ej. B.3; .HCl.H ₂ O; PF. 237.2-237.3°C; $[\alpha]_D^{20} = 11.44^\circ$ (c = 10.93 mg/5 ml en DMF)	

C. Ejemplos Farmacológicos

C.1. Cuantificación de la secreción de ApoB.

Se cultivaron células HepG2 en placas de 24 receptáculos en MEM Rega 3 que contenía suero de ternero fetal al 10 %. A 70% de confluencia, el medio se cambió y se agregó el compuesto de ensayo o portador (DMSO, 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 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 Mops, 40 mM NaH_2PO_4 , 100 mM de NaF, 0,2 mM DTT, 5 mM de EDTA, 5 mM EGTA, 1 % Triton-X-100, desoxicolato de sodio (DOC) al 0,5 %, SDS al 0,1 %, 0,2 μM leupeptina y 0,2 μM PMSF. La radioactividad en el pellet se cuantificó mediante recuento por centelleo líquido.

Los valores IC_{50} resultantes son enumerados en la Tabla C.1.

TABLA C.1: valores pIC50 (=valor log IC₅₀)

Co. No.	pIC50
1	7,153
2	5,767
3	8,125
4	6,842
5	5,635
6	>7,523
7	>7,523
8	5,892
9	5,938
10	7,231
11	6,059
12	7,651
13	5,991
14	6,591
15	6,641
16	5,523
17	5,856
18	8,08
20	6,96
21	5,862
22	8,458
23	5,523
24	5,603
25	6,887
26	6,64
27	6,696

Co. No.	pIC50
28	6,226
29	7,368
30	7,041
31	6,974
32	7,138
33	>7,523
34	5,912
35	6,951
36	>7,523
37	7,174
38	7,047
39	>7,523
40	>7,523
41	6,536
42	6,233
43	5,861
44	>7,523
45	6,597
46	7,136
47	6,763
48	6,338
49	7,19
50	6,58
51	6,614
52	6,793
53	>7,523

Co. No.	pIC50
59	5,996
60	5,523
62	>7,523
63	5,523
66	5,523
67	5,523
68	6,215
69	5,767
70	5,523
71	5,523
72	>7,523
73	6,776
76	6,443
77	6,07
78	7,1
90	>7,523
91	7,47
92	7,371
93	7,492
94	6,137
95	6,575
96	5,787
97	6,856
98	6,233
99	6,035
108	5,523

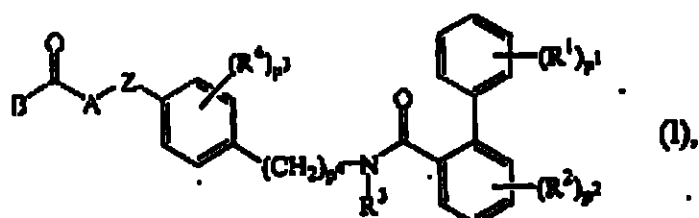
C.2. Ensayo de MTP

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* 38, 205-222 (1985). 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 EDTA, 40 mM NaCl, 0,02 % NaN₃ (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 (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 de cardiolipina y 0,25 mol % de glicerol tri [1- ¹⁴C]-oleato), vesículas aceptoras (240 nmol de fosfatidilcolina) y 5 mg de BSA en un volumen total de 675 ul en un tubo de microcentrifugación de 1,5 ml. Los compuestos de ensayo fueron disueltos en DMSO (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 ul de un buffer de diálisis. La reacción se detuvo mediante la adición de 400 ul de DEAE-52 celulosa pre-equilibrada en 15 mM Tris-HCl pH 7,5, 1 mM de EDTA y NaN₃ 0,02% (1:1 volumen/ volumen). La mezcla se agitó durante 4 minutos y se centrifugó durante 2 minutos a velocidad máxima en una centrifuga 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 [¹⁴C] para calcular la transferencia de triglicéridos porcentual de vesículas donadoras a aceptoras.

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. Un compuesto de fórmula (I)



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

p^1 , p^2 y p^3 son números enteros cada uno en forma independiente de 1 a 3;

p^4 es un entero cero o 1;

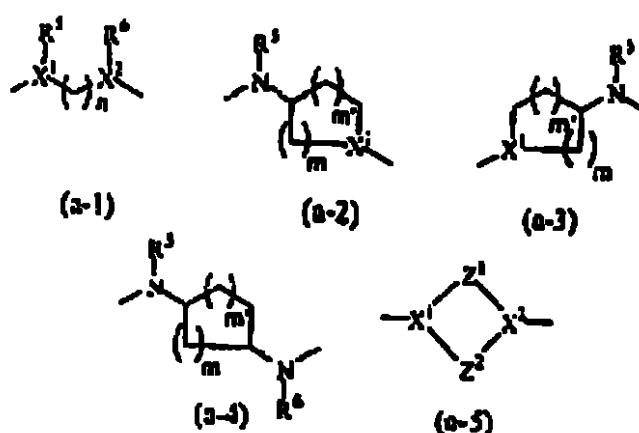
cada R^1 se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} , halo, hidroxil, mercapto, ciano, nitro, alquiltio C_{1-4} o polihaloalquilo C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} y di(alquil C_{1-4})amino;

cada R^2 se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} , halo o trifluorometilo;

R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

cada R^4 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} , halo o trifluorometilo;

Z es un radical bivalente de fórmula



en donde n es un número entero de 2 a 4;

m y m' son números enteros de 1 a 3;

R³ y R⁶ son independientemente seleccionados, entre hidrógeno, alquilo C₁₋₈ o arilo;

X¹ y X² son independientemente seleccionados, entre CH, N o un átomo de carbono hibridizado sp² y en el radical (a-1) por lo menos uno de X¹ ó X² es N;

Z¹ selecciona entre CH₂, CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂O y OCH₂CH₂

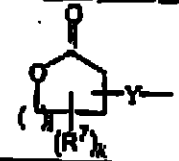
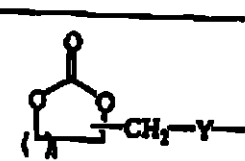
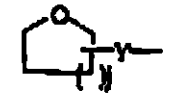
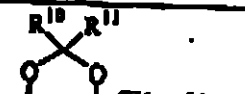
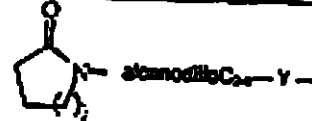
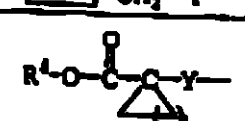
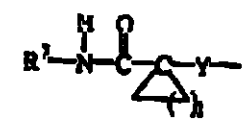
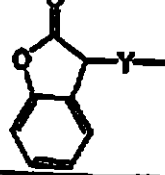
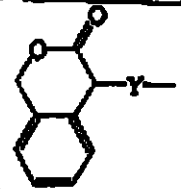
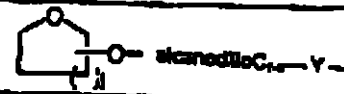
Z² es CH₂ ó CH₂CH₂;

A representa un enlace, alcanodillo C₁₋₈ optativamente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre arilo, heteroarilo y cicloalquilo C₃₋₆;

siempre y cuando el radical bivalente Z sea de fórmula (a-5) entonces A representa alcanodillo C₁₋₈ sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre arilo, heteroarilo y cicloalquilo C₃₋₆;

B representa un radical de fórmula

$R^1-O-C(=O)-\text{alkanediol}C_{1-4}-Y-$	(b-1)	$R^1-O-C(=O)-O-\text{alkanediol}C_{1-4}-Y-$	(b-2)
$R^2-C(=O)-O-\text{alkanediol}C_{1-4}-Y-$	(b-3)	$R^1-NH-C(=O)-NH-C_{1-4}\text{alkanediy}-Y-$	(b-4)
$R^2-N(R^{10})-C(=O)-\text{alkanediol}C_{1-4}-Y-$	(b-5)	$R^2-C(=O)-N(R^{10})-\text{alkanediol}C_{1-4}-Y-$	(b-6)
$R^2-C(=O)-\text{alkanediol}C_{1-4}-Y-$	(b-7)	$R^{10}-N(R^{11})-S(=O)_2-\text{alkanediol}C_{1-4}-Y-$	(b-8)
$R^2-N(R^{10})-S(=O)_2-N(R^{11})-\text{alkanediol}C_{1-4}-Y-$	(b-9)	$R^2-S(=O)_2-\text{alkanediol}C_{1-4}-Y-$	(b-10)
$R^2-S(=O)_2-N(R^{10})-\text{alkanediol}C_{1-4}-Y-$	(b-11)	$R^2-O-\text{alkanediol}C_{1-4}-Y-$	(b-12)
$R^2-S-\text{alkanediol}C_{1-4}-Y-$	(b-13)	$NC-\text{alkanediol}C_{1-4}-Y-$	(b-14)
$R^{10}-N(R^{11})-\text{alkanediol}C_{1-4}-Y-$	(b-15)	$R^{10}-O-C(=O)-OR^{11}-\text{alkanediol}C_{1-4}-Y-$	(b-16)
$R^{10}-O-CH(R^{11})-\text{alkanediol}C_{1-4}-Y-$	(b-17)	$R^1-O-C(=O)-\text{alkanediol}C_{1-4}-S-$	(b-18)
$R^2-C(=O)-O-\text{alkanediol}C_{1-4}-S-$	(b-19)	$R^1-O-C(=O)-O-CH(R^{10})-O-$	(b-20)
$R^2-O-C(=O)-O-CH(R^{10})-S-$	(b-21)	$R^2-C(=O)-O-CH(R^{10})-O-$	(b-22)
$R^2-C(=O)-O-CH(R^{10})-S-$	(b-23)	$R^2-O-C(=O)-\text{C}_6\text{H}_4-CH_2-X$	(b-24)

	(b-25)		(b-26)
	(b-27)		(b-28)
	(b-29)		(b-30)
	(b-31)		(b-32)
	(b-33)	R^{12} -alcanodilico C_{1-8} -Y- (b-34)	
	(b-35)	R^7 - "aminoácido" (b-36)	
R^8 -O-alcanodilico C_{1-8} -O- alcanodilico C_{1-8} -Y-			(b-36)

en donde i es un número entero de 1 a 4;

j es un número entero de 1 a 4;

K es un número entero 1 ó 2;

Y es O ó NR^9 en donde R^9 es hidrógeno, C_{1-8} ó alquilaminocarbonilo C_{1-4} ;

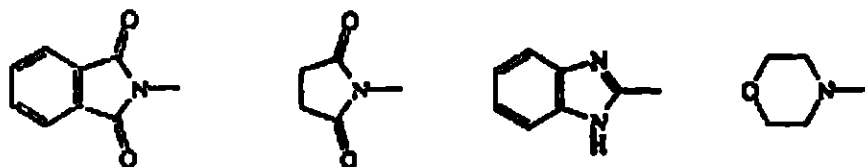
R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , fenilo o fenilo sustituido con alquilo C_{1-4} , halo, hidroxil o trifluorometilo;

R^8 es alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , fenilo o fenilo sustituido con alquilo C_{1-4} , halo, hidroxil o trifluorometilo;

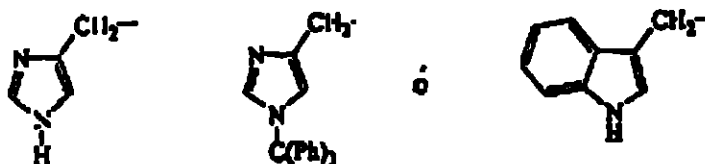
R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

optativamente R^7 y R^8 pueden ser tomados en conjunto para formar un radical bivalente de fórmula $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, o $-(CH_2)_6-$:

R^{12} es un radical de fórmula



y optativamente en el radical (b-1) la porción alcanodilo C_{1-6} puede ser adicionalmente sustituida con fenilo, fenilalquilo C_{1-4} , hidroxifenilalquilo C_{1-4} , alquiloxicarbonilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} alquilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} alquilo C_{1-4} , fenilalquiltio C_{1-4} alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , tioalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} alquilo C_{1-4} o un radical de fórmula



2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R^1 es hidrógeno, terbutilo o trifluorometilo; R^2 , R^3 y R^4 son hidrógeno.

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 en donde el radical bivalente A representa un grupo metileno sustituido con fenilo.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde Z es un radical bivalente de fórmula (a-5) en donde Z^1 y Z^2 representa CH_2CH_2 y X^1 es N y X^2 es CH.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde Z es un radical bivalente de fórmula (a-5) en donde Z^1 y Z^2 representan CH_2CH_2 y X^1 es CH y X^2 es N.

126
102

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde Z es un radical bivalente de fórmula (a-5) en donde Z^1 y Z^2 representan CH_2CH_2 y X^1 y X^2 son N.

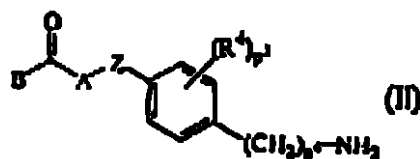
7. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

8. Un proceso para preparar una composición farmacéutica según lo reivindicado en la reivindicación 7 en donde una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 se mezcla íntimamente con un portador farmacéuticamente aceptable.

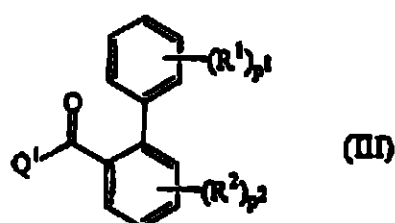
9. Un compuesto según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso como un medicamento.

10. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) en la que

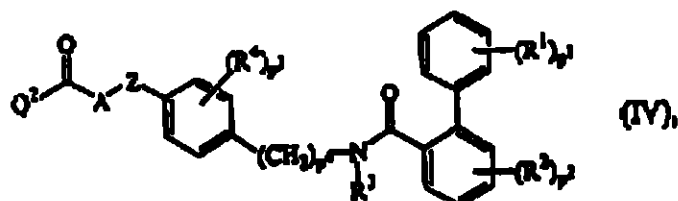
a) un intermediario de fórmula (II), en donde B, A, Z, R^4 , p^3 y p^4 son definidos como en la reivindicación 1,



se hace reaccionar con un ácido bifenilcarboxílico o haluro que tiene la fórmula (III), en la cual R^1 , R^2 , p^1 y p^2 son como se definieron en la fórmula (I) y Q^1 se selecciona entre hidroxilo y halo, en por lo menos un solvente inerte a la reacción y opcionalmente en presencia de una base adecuada

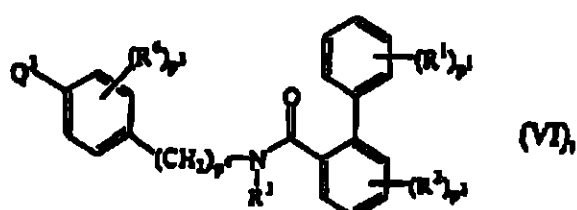


b) un intermediario que tiene la fórmula (IV)

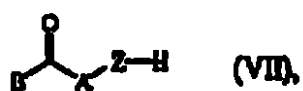


en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, Z, p^1 , p^2 , p^3 y p^4 son como se definieron en la reivindicación 1 Y Q^2 se selecciona entre halo e hidroxilo, se hace reaccionar con un intermediario (V) de la fórmula B-H, en por lo menos un solvente inerte a la reacción y optativamente en presencia de por lo menos un reactivo de acoplamiento adecuado y/o una base adecuada;

c) un intermediario de fórmula (VI) en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , p^1 , p^2 , p^3 y p^4 se definen como en la reivindicación 1 y Q^3 se selecciona entre halo, $B(OH)_2$, alquilboronatos y sus análogos cíclicos,



se hace reaccionar con un reactivo que tiene la fórmula (VII), en donde B, A y Z se definen como en la reivindicación 1, 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 al menos un ligando adecuado:



d) o, los compuestos de fórmula (I) son convertidos uno en el otro siguiendo reacciones de transformación conocidas en la técnica; o si se desea; un compuesto de fórmula (I) se convierte en una sal de adición ácida, o a la inversa, una sal de adición ácida de un compuesto de fórmula (I) se convierte en una forma de base libre con álcali; y si se desea, preparar sus formas estereoquímicamente isoméricas.

03 - 87914

109 105
RAD: 03 87914

MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS

Numero : 18901

Fecha : 03/12/1998

Conferido: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

Pais : BR BRASIL

Ciudad : 5 VELO HORIZONTE

Represent: S Sustituir: S Desistir: S

No. Radicacion: 98 72166 Clase: 0 Scrv: 0 Seac: 0

Licencia Codigo Co

Nombre

1 1 231 A LLORED A CAMACHO JOSE

1 2 231 B LLORED A JOSE ANTONIO

1 3 4023 DUENAS RODRIGUEZ AURA

1 Encontrados (1/1) registro(s)

-----+

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 10
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 10
- ♦ Descripción de la invención [X] 10
- Dibujos de ser estos pertinentes []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 10

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

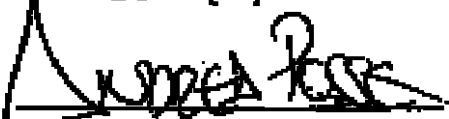
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica del esquema trazado []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha- 2 OCT. 2003

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Commutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@aic.gov.co
www.aic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Folios 117, 112
Extracto Rubiacinae



443
107

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
JOSÉ ANTONIO LLOREDA
Apoderado
Janssen Pharmaceutica NV.

Oficio N° 10375

ASUNTO:	Radicación N°	03-87914
	Solicitud Internacional	PCT/EP2002/03491
	Fecha inicio fase nacional	08/11/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 28-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMEN CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha **28 NOV. 2003**.