



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06-95871

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO Compuestos y Métodos Para el Tratamiento de Deslipidemia

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL IPC A61K, 31/44, 31/47, 31/435.
A61P. 3/4, 9/00, C 07D471/4, 49S14.

71. SOLICITANTE ELI-LILLY AND COMPANY

DOMICILIO LILLY CORPORATE, CENTEN INDIANA POLIS,
INDIANA 46285. E.U.A.

74. APODERADO Emilio R. OLANTA.

22. BOGOTÁ, D. C., 20 de Septiembre de 2006.

SS

OLARTE RAISBECK


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-095871- -00000-0000
Fec: 2008-09-22 17:20:30 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm: 11 PATENTENY
Eve: 378 FASE NACIONAL
Ad: 411 PRESENTACION, Folio: 388

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

26-10-06

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ELI-LILLY AND COMPANY

Dirección: Lilly Corporate Center, Indianapolis
Indiana 46285 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: ESTADOS UNIDOS
DE AMERICA

Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A, Calle
100 N°. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747 Btá
TP 74.295

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/009301 Fecha Marzo 17, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/097806 Fecha Octubre 20, 2005

6

Título (54) COMPUESTOS Y MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE DISLIPIDEMIA

7

Clasificación Internacional (51) C07D 495/04, 471/04, A61K 31/44, A61P 3/04,
9/00, A61K 31/47, 31/435// (C07D 495/04, 333:00, 221:00) (C07D 471/04, 221:00,
221:00)

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Marzo 26, 2004

Octubre 22, 2004

(31) Número de Solicitud

60/557.134

60/621.162

9

Comprobante de pago No. 06 - 72.732

Fecha Septiembre 20, 2006

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

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, dibujos).

☐

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.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

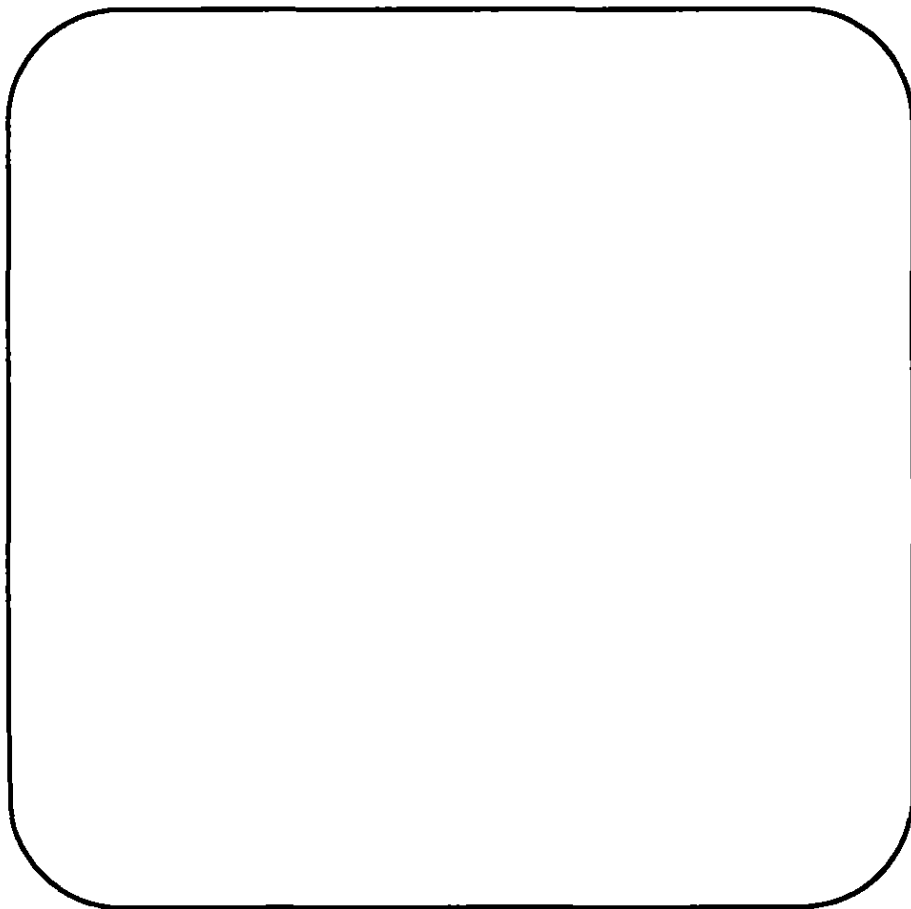
☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

☒

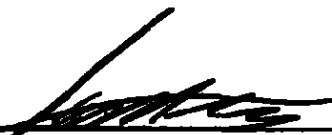
Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES PCT/US2005/009301

Michael Gregory BELL
9170 Powderhorn Lane
Indianapolis, Indiana 46256
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Nathan Bryan MANTLO
7325 East County Road 800 North
Brownsburg, Indiana 46112
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Xiaodong WANG
14066 Honey Tree Drive
Carmel, Indiana 46032
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

Guoqing CAO
12559 Pebble Knoll Way
Carmel, Indiana 46033
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Ana Maria ESCRIBANO
Avenida de la Industria 30
28108 Alcobendas, Madrid
España
Nacionalidad: Española

María Carmen FERNANDEZ
Avenida de la Industria 30
28108 Alcobendas, Madrid
España
Nacionalidad: Española

Peter Ambrose LANDER
5407 North Capitol Avenue
Indianapolis, Indiana 46208
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Eva Maria MARTIN De La NAVA
Avenida de la Industria 30
28108 Alcobendas, Madrid
España
Nacionalidad: Española

Ana Isabel MATEO HERRANZ
Avenida de la Industria 30
28108 Alcobendas, Madrid
España
Nacionalidad: Española

Daniel Ray MAYHUGH
9681 Troon Court
Carmel, Indiana 46032
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-085871- -00000-0000
Fec: 2008-09-22 17:20:30 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm. 11 PATENTERYM
Eve: 378 FASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios: 308

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 72,732
FECHA : SEPTIEMBRE 20 DE 2008

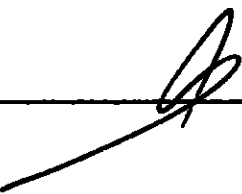
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEER	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52198850	20/09/2008	4,848,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SOM:  CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ELI LILLY AND COMPANY

Secretario de Estado de Indiana Estado de Indiana

O 1 MAR 2006

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América- Este documento Público
2. ha sido firmado por Catherine Michel
3. Quien ejerce funciones de Secretario de la Corte del Circuito en y para el condado Johnson
4. Lleva el sello del Secretario de la Corte del Circuito en y para el estado de Indiana

5. En Indianapolis, Indiana 6. El 22 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado de Indiana 8. No. A2003- 11279
9. Gran Sello del Estado de Indiana
10. Firma legible de Todd Rokita- Secretario de Estado de Indiana

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-8531, fax (317) 233-3283

Bilingüe inglés- español, el 17 de julio de 2003 el suscrito notario Catherine Michel certifica que Peter G. Stringer, domiciliado en 7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana - 46256 Estados Unidos ejercía funciones de Director Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company, con sede en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos.

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés

El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento: Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003: conforme al poder otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.

Firma del notario público Catherine Michel certifica

Sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008 - residente en el condado Johnson

Sello de notario público de Indiana

--

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 28 de julio-2003.

Marlen Neira C

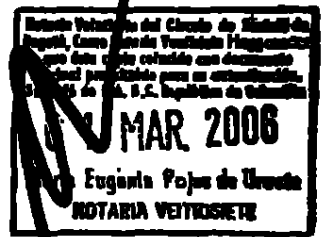
Marlen Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO

Traductor e Intérprete Oficial

Inglés - Español - Inglés

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIER, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

ELI LILLY AND COMPANY

El suscrito,

domiciliado en

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 US

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck and Ana María Frietl** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

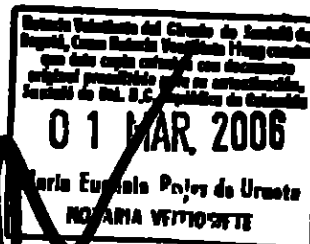
por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck y Ana María Frietl** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma

Date/Fecha: 17 July 2003

City/Country/Ciudad,País: Indianapolis, Indiana, United States of America

Poder



SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA



Todd Rokita
Secretary of State

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by *Catherine Michel*
3. acting in the capacity of circuit court clerk in & for *Johnson County*
4. and bears the seal/stamp of circuit court clerk in & for the State of Indiana



Certified

5. at Indianapolis, Indiana
6. this *Twenty-second* day of *July*, 2003
7. by Secretary of State of Indiana
8. No. A2003- 11279
9. Seal/Stamp:

10. Signature:




Todd Rokita

Indiana Secretary of State

*Effective May 1, 2003 all apostilles from the Indiana Secretary of State will have an electronically printed seal.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, Fax (317) 233-3283

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIENDS, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-65 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 838-8200
Fax: +57-1 838-8201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,
/ 7 July 2003

The undersigned Notary Public certifies:

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. That

Peter G. Stringer

of legal age and domiciled in

7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana 46256 US
signed the foregoing document.

1. Que

mayor de edad y domiciliado

en 7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana 46256 US
suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Executive Director, International Patents of ELI LILLY AND COMPANY

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

de

3. That ELI LILLY AND COMPANY having its principal place of business located in Indianapolis, Indiana, United States of America

4. Que con sede principal ubicada en

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

Delegation of Authority Concerning Certain Patent Matters, executed January 20, 2003; pursuant to the authority granted to the General Counsel of the Company by the executive Committee of the Board of Directors of Eli Lilly and Company

NOTARY PUBLIC (Signature):



Catherine Michel
Catherine Michel
My Commission Expires October 21, 2008
Resident of Johnson County



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 October 2005 (20.10.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/097806 A1

(51) International Patent Classification: C07D 495/04,
471/04, A61K 31/44, A61P 3/04, 9/00, A61K 31/47,
31/435 // (C07D 495/04, 333.00, 221.00) (C07D 471/04,
221.00, 221.00)

Alcobendas, Madrid (ES). MATEO HERRANZ, Ana,
Isabel [ES/ES]; Lilly, S. A., Avenida de la Industria, 30,
E-28108 Alcobendas, Madrid (ES). MAYHUGH, Daniel,
Ray [US/US]; 9681 Troon Court, Carmel, IN 46032 (US).
WANG, Xiaodong [CN/US]; 14066 Honey Tree Drive,
Carmel, IN 46032 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2005/009301

(24) Agents: GINAH, Francis, O. et al.; Eli Lilly and Com-
pany, P.O. Box 6288, Indianapolis, IN 46206-6288 (US).

(22) International Filing Date: 17 March 2005 (17.03.2005)

(25) Filing Language: English

(51) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HT, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/557,134 26 March 2004 (26.03.2004) US
60/621,162 22 October 2004 (22.10.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ELI
LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate
Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

(72) Inventors; and

(54) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW); Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IL, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

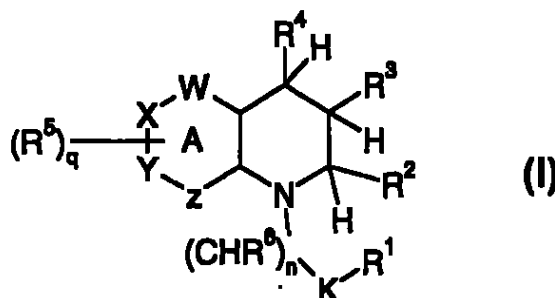
(75) Inventors/Applicants (for US only): BELL, Michael,
Gregory [US/US]; 9170 Powderhorn Lane, Indianapolis,
IN 46256 (US). CAO, Guoqing [US/US]; 12559 Pebble
Knoll Way, Carmel, IN 46033 (US). ESCOBAR, Anna,
Maria [ES/ES]; Lilly, S. A., Avenida de la Industria,
30, E-28108 Alcobendas, Madrid (ES). FERNANDEZ,
Maria, Carmen [ES/ES]; Lilly, S. A., Avenida de la In-
dustria, 30, E-28108 Alcobendas, Madrid (ES). LANDER,
Peter, Ambrose [US/US]; 5407 North Capitol Avenue,
Indianapolis, IN 46208 (US). MANTLO, Nathan, Bryan
[US/US]; 7325 East County Road 800 North, Brownsburg,
IN 46112 (US). MARTIN DE LA NAVA, Eva, Maria
[ES/ES]; Lilly, S. A., Avenida de la Industria, 30, E-28108

Declarations under Rule 4.17:

as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HT, HU, ID, IL, IN, IS,

(Continued on next page)

(54) Title: COMPOUNDS AND METHODS FOR TREATING DYSLIPIDEMIA



(57) Abstract: The present invention discloses compounds of formula (I) wherein A, n, q, K, W, X, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴, and R⁵ are as defined herein and their pharmaceutical compositions and methods of use are disclosed as useful for treating dyslipidemia and its sequelae.

WO 2005/097806 A1



JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, 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(II)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NI, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, 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 the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NI, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Published:

— with international search report

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

COMPOUNDS AND METHODS FOR TREATING DYSLIPIDEMIA

FIELD OF THE INVENTION

The current invention relates to the fields of medicinal organic chemistry, pharmacology, and medicine. Further, the current invention relates to a group of compounds that demonstrate utility for treating pathological states due to dyslipidemia.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Coronary heart disease (CHD) is one of the major causes of morbidity and mortality worldwide. Despite attempts to modify risk factors such as obesity, smoking, lack of exercise, and treatment of dyslipidemia with dietary modification or drug therapy, CHD remains the most common cause of death in the U.S. Over 50% of all CHD deaths are due to underlying atherosclerotic coronary heart disease.

Dyslipidemia is a major risk factor for CHD. Low plasma levels of high density lipoprotein (HDL) cholesterol with either normal or elevated levels of low density (LDL) cholesterol is a significant risk factor for developing atherosclerosis and associated coronary artery disease in humans. Indeed, several studies on lipoprotein profiles of CHD patients have shown that about 50% of the CHD patients have cholesterol levels that are considered to be in the normal range (<200 mg/dl). Furthermore, these studies found low HDL cholesterol in about 40% of the normo-cholesterolemic CHD patients as compared to the general population reported in the National Health and Nutrition Examination Survey. Since low levels of HDL cholesterol increase the risk of atherosclerosis, methods for elevating plasma HDL cholesterol would be therapeutically beneficial for the treatment of cardiovascular disease including, but not limited to, atherosclerosis, CHD, stroke, and peripheral vascular disease.

Cholesterol ester transfer protein (CETP) is a 74 KD glycoprotein that facilitates the exchange of cholesterol esters in HDL for triglycerides in triglyceride-rich lipoproteins (A. R. Tall et. al., (1999) 1999 George Lyman Duss Memorial Lecture: Lipid transfer proteins, HDL metabolism and atherogenesis. *Arterio. Thromb. Vasc. Biol.* 20:1185-1188.). The net result of CETP activity is a lowering of HDL cholesterol and an increase in LDL cholesterol. This effect on lipoprotein profile is believed to be

proatherogenic, especially in subjects whose lipid profile constitutes an increased risk for CHD. Niacin can significantly increase HDL, but has serious toleration issues that reduce compliance. Fibrates and the HMG CoA reductase inhibitors raise HDL cholesterol only modestly (~10-12%). As a result, there is a significant unmet medical need for a well-tolerated agent that can significantly elevate plasma HDL levels, thereby reversing or slowing the progression of atherosclerosis.

CETP is expressed in multiple tissues and secreted into plasma, where it associates with HDL (X.C. Jiang et. al., (1991) Mammalian adipose tissue and muscle are major sources of lipid transfer protein mRNA. *J. Biol. Chem.* 266:4631-4639). Humans and monkeys, which express CETP, have relatively low HDL cholesterol, whereas mice and rats do not express CETP and carry nearly all their cholesterol in HDL. Furthermore, transgenic expression of CETP in mice results in significantly reduced HDL cholesterol levels and development of severe atherosclerosis compared to control mice (K.R. Marotti et. al., (1993) Severe atherosclerosis in transgenic mice expressing simian cholesteryl ester transfer protein. *Nature*:364, 73-75). Expression of human CETP in Dahl salt-sensitive hypertensive rats led to spontaneous combined hyperlipidemia, coronary heart disease and decreased survival (V.L.M. Herrera et. al., (1999) Spontaneous combined hyperlipidemia, coronary heart disease and decreased survival in Dahl salt-sensitive hypertensive rats transgenic for human cholesteryl ester transfer protein. *Nature Medicine*: 5, 1383-1389).

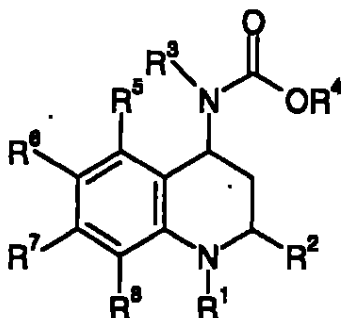
Antibodies either directly injected into the plasma or generated through vaccine injection can effectively inhibit CETP activity in hamsters and rabbits resulting in elevated HDL cholesterol (C. W. Rittershaus, (1999) Vaccine-induced antibodies inhibit CETP activity in vivo and reduce aortic lesions in a rabbit model of atherosclerosis. Furthermore, antibody neutralization of CETP in rabbits has been shown to be anti-atherogenic (*Arterio. Thromb. Vasc. Biol.* 20, 2106-2112; G.F. Evans et. al., (1994) Inhibition of cholesteryl ester transfer protein in normocholesterolemic and hypercholesterolemic hamsters: effects on HDL subspecies, quantity, and apolipoprotein distribution. *J. Lipid Research.* 35, 1634-1645). However, antibody and/or vaccine therapy is not currently a viable option for the treatment of large populations of patients in need of treatment for dyslipidemia and resultant or associated disease state manifestations.

Cholesterol ester transfer protein (CETP) catalyzes the exchange of neutral lipid between HDL and apoB-containing lipoprotein particles. As a net result of this exchange, HDL cholesterol is reduced and LDL particles are further enriched with cholesterol, resulting in LDL cholesterol elevation and formation of small dense LDL particles, which are believed to be more atherogenic. CETP inhibition (small molecule, antibody, anti-sense oligo etc.) effectively elevates HDL cholesterol and also reduces LDL cholesterol in animal models as well as in humans (Whitlock, M. et al., *J. of Clin. Invest.*, 1989, Vol. 84, 129-137, Hirochi, O. et al., *Nature*, 2000, Vol. 406, 203-207, Grooth, G. et al., *Circulation*, 2002;105:2159-2165, Clark, R. et al., *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:1-9, Brousseau M. et al., *New Engl. J. Med.*, 2004, Vol. 350:1505-1515). Further, CETP inhibition leads to the formation of less-dense LDL particles-a benefit in addition to LDL cholesterol lowering (Brousseau M. et al., *New Engl. J. Med.*, 2004, Vol. 350:1505-1515). Thus, administration of CETP inhibitors to humans in need thereof would significantly elevate HDL cholesterol level and reduce LDL cholesterol levels and increase LDL particle size, all of which are believed to benefit patients exposed to atherosclerotic risks.

There have been several reports of small molecule CETP inhibitors. Barret et al. (*J. Am. Chem. Soc.*, 188, 7863, (1996)) and Kuo et al. (*J. Am. Chem. Soc.*, 117, 10629, (1995)) describe cyclopropan-containing CETP inhibitors. Pietzonka et al. (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 6, 1951 (1996)) describe phosphonate-containing analogs as CETP inhibitors. Coval et al. (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 5, 605, (1995)) describe Wiedendiol-A and -B related sesquiterpines as CETP inhibitors. Japanese Patent Application No. 10287662-A describes polycyclic, non-amine containing, polyhydroxylic natural compounds possessing CETP inhibition properties. Lee et al. (*J. Antibiotics*, 49, 693-96 (1996)) describe CETP inhibitors derived from an insect fungus. Busch et al. (*Lipids*, 25, 216-220 (1990)) describe cholesteryl acetyl bromide as a CETP inhibitor. Morton and Zillversmit (*J. Lipid Res.*, 35, 836-47 (1982)) describe that p-chloromercuriphenyl sulfonate, p-hydroxymercuibenzoate and ethyl mercurithiosalicylate inhibit CETP. Connolly et al. (*Biochem. Biophys. Res. Comm.* 223, 42-47 (1996)) describe other cysteine modification reagents as CETP inhibitors. Xia et al. Describe 1,3,5-triazines as CETP inhibitors (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 6, 919-22 (1996)). Bisgaier et al. (*Lipids*, 29, 811-8 (1994)) describe 4-phenyl-5-tridecyl-4H-1,2,4-triazole-thiol as a CETP inhibitor.

Oomura et al., disclose non-peptidic tetracyclic and hexacyclic phenols as CETP inhibitors in Japanese Patent Application No. 10287662.

United States patent No. 6,586,448 B1 describes 4-carboxamino-2-substituted-1,2,3,4-tetrahydroquinolines of formula I



I

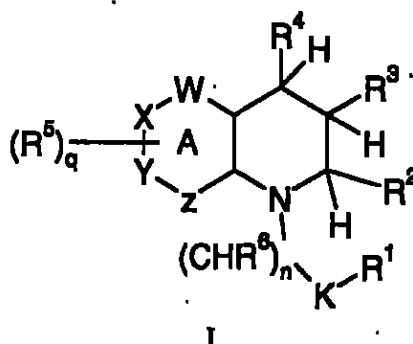
and prodrugs thereof, and pharmaceutically acceptable salts of said compounds and said prodrugs; wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 and R^8 are as defined therein. Similarly, PCT patent applications WO 03/063868A1, WO 0017164, No. 0017165, and WO 0017166, discloses variously, formulations, methods of preparation and methods of use of tetrahydroquinoline compounds generally related to that of U.S. patent 6,586,448 B1 from which it derives or is a divisional application thereof.

European Patent Application No. 818448 by Schmidt et al. describes tetrahydroquinoline derivatives as cholesteryl ester transfer protein inhibitors. European Patent Application No. 818197, Schmek et al., describe pyridines with fused heterocycles as cholesteryl ester transfer protein inhibitors. Brandes et al. in German Patent Application No. 19627430 describe bicyclic condensed pyridine derivatives as cholesteryl ester transfer protein inhibitors. In US Patent 6,207,671 Schmidt et al., describe substituted pyridine compounds as CETP inhibitors. In WO Patent Application No. 09839299, and WO Patent application No. 03028727 by Muller-gliemann et al. and Erfinder/Anmelder respectively, describe quinoline derivatives as cholesteryl ester transfer protein inhibitors.

The above disclosures notwithstanding, a great need remains for effective compounds useful as CETP inhibitors to treat conditions caused by, associated with or exacerbated by dyslipidemia.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides a compound of formula I



wherein

n is 0, 1, 2, or 3;

q is 0, 1, or 2;

W, X, Y and Z are each independently CH, C, N, S, or O with appropriate single or double bonds and/or hydrogen atoms to complete valency requirements;

Ring A is a five or six member ring wherein one of W, X, Y and Z may be absent; provided that ring A is not phenyl;

K is a bond, C=O, or S(O)_p;

p is 0, 1 or 2;

R¹ when n is 0, and k is C=O or S(O)_p, is selected from a group consisting of -OC₁-C₆ alkyl, -O-aryl, -OC₂-C₆ alkenyl, -OC₁-C₆ haloalkyl, -OC₁-C₆ alkylheterocyclic, -OC₃-C₆ cycloalkyl, -OC₁-C₆ alkylcycloalkyl, -NR⁷R⁸, -OC₁-C₆ alkylaryl, -OC₁-C₆alkylCO₂R¹¹, -OC₂-C₆alkylalcohol, -OC₁-C₆ alkylNR⁷R⁸, -OC₂-C₆ alkylcyano, CONR¹¹R¹², NR¹¹SO₂R¹², NR¹¹COR¹², C₂-C₃ alkylNR¹¹R¹², C₁-C₃ alkylCOR¹¹, C₀-C₆ alkylCOOR¹¹ and wherein each cycloalkyl, aryl and heterocyclic group is optionally substituted with 1 to 3 groups independently selected from oxo, hydroxy, halo, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ haloalkyl, -C₁-C₆ alkylalcohol, OC₂-C₆ alkylalcohol, C₁-C₆ haloalkoxy, CONR¹¹R¹², NR¹¹SO₂R¹², NR¹¹COR¹², C₀-C₃ alkylNR¹¹R¹², C₁-C₃ alkylCOR¹¹, C₀-C₆ alkylCOOR¹¹, C₀-C₆ alkylcyano, -OC₂-C₆alkylcyano, C₁-C₆ alkylcycloalkyl, phenyl, -OC₁-C₆ alkylcycloalkyl, -OC₁-C₆ alkylaryl, -OC₁-C₆ alkylheterocyclic, and C₁-C₆ alkylaryl;

R¹ when n is 1 or 2 or 3, and K is a bond, is selected from a group consisting of hydroxy, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ alkylheterocyclic, C₃-C₆ cycloalkyl,

C₁-C₆ alkylcycloalkyl; C₁-C₆ alkylaryl, aryl, heterocyclyl, C₁-C₆ alkylalcohol, C₁-C₆ alkylNR⁷R⁸, wherein each cycloalkyl, aryl and heterocyclic is optionally substituted with 1 or 2 groups independently selected from the groups consisting of oxo, hydroxy, halo, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ haloalkyl, -C₁-C₆ alkylalcohol, OC₂-C₆ alkylalcohol, C₁-C₆ haloalkoxy, CONR¹¹R¹², NR¹¹SO₂R¹², NR¹¹COR¹², C₀-C₃ alkylNR¹¹R¹², C₁-C₃ alkylCOR¹¹, C₀-C₆ alkylCOOR¹¹, C₀-C₆ alkylcyano, -OC₂-C₆alkylcyano, C₁-C₆ alkylcycloalkyl, phenyl, -OC₁-C₆ alkylcycloalkyl, -OC₁-C₆ alkylaryl, -OC₁-C₆ alkylheterocyclic, and C₁-C₆ alkylaryl;

R² is each independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₁-C₆ haloalkyl, OC₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkylaryl, aryl, C₀-C₆ alkylNR⁷R⁸, heteroaryl, heterocyclyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₁-C₆ alkylcycloalkyl and C₁-C₆ alkylheterocyclyl; wherein each cycloalkyl, aryl, or heterocyclic is optionally substituted with 1 to 3 groups independently selected from oxo, hydroxy, halo, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₁-C₆ alcohol, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ haloalkoxy, CONR¹¹R¹², NR¹¹SO₂R¹², NR¹¹COR¹², C₀-C₃ alkylNR¹¹R¹², C₁-C₃ alkylCOR¹¹, C₀-C₆ alkylCOOR¹¹, cyano, and phenyl;

R³ is each independently selected from hydrogen, C₁-C₆ alkyl, aryl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₁-C₆ alkylaryl, C₁-C₆ alkylheterocyclic, C₃-C₈ cycloalkyl, or C₁-C₆ alkylcycloalkyl;

R⁴ is a group represented by the formula -NR⁹R¹⁰;

R⁵ is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ haloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₁-C₆ alkylcycloalkyl, C₁-C₆ alkylaryl, C₁-C₆ alkylheterocyclic, aryl, C₁-C₆ alkylaryl, heteroaryl, aryloxy, -OC₂-C₆ alkenyl, -OC₁-C₆ haloalkyl, -NR⁷R⁸, and -OC₁-C₆ alkylaryl;

and wherein when q is 1, 2 or 3, two adjacent R⁵ groups may combine to form a fused 5 or 6 member optionally substituted carbocyclic or heterocyclic ring with ring A;

R⁶ is independently selected from the group consisting of hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, hydroxy, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₁-C₆ alkoxy, aryloxy, -OC₂-C₆ alkenyl, -OC₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ alkylNR⁷R⁸, C₃-C₈ cycloalkyl, and C₁-C₆ alkylcycloalkyl;

R⁷ and R⁸ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C₁-C₆ alkylcycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₁-C₆ alkylheterocyclic, C₁-C₆ haloalkyl, NR¹¹R¹², hydroxy, oxo, COOH, C(O)OC₁-C₄ alkyl, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₁-

C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkylalcohol, C₁-C₆ alkylamine, C₁-C₆ alkylaryl, C₂-C₆ alkenylaryl, C₂-C₆ alkynylaryl, C₁-C₆ alkyl-O-C₁-C₆ alkylaryl, C₁-C₆ alkyl-NR¹¹-C₁-C₆ alkylaryl, C₁-C₆ alkylcyano, C₁-C₆ alkylCONR⁷R⁸, C₁-C₆ alkylNR⁷R⁸, C₁-C₆alkylNR¹¹COR¹², and aryl, wherein each cycloalkyl or aryl group is optionally substituted with halo, hydroxy, oxo, amino, COOH, C(O)OC₁-C₄ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkylalcohol, and C₁-C₆ alkylamine;

or R⁷ and R⁸ combine to form a nitrogen containing heterocyclic ring which may have 0, 1, or 2 additional hetero-atoms selected from oxygen, nitrogen or sulfur and may be optionally substituted with oxo, or C₁-C₆ alkyl;

R⁹ is the group C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₁-C₆ alkylcycloalkyl, aryl, heterocyclic, C₁-C₆ alkylheterocyclic, COR⁷, CO₂R⁷, C₀-C₃ alkylCONR⁷R⁸, C₀-C₃ alkylS(O)_pNR⁷R⁸, or C₀-C₃ alkylS(O)_pR⁷ wherein R⁷ is as defined above, and wherein each alkyl, cycloalkyl, aryl, and heterocyclic is optionally substituted with one to two groups independently selected from halo, hydroxy, oxo, COOH, C(O)OC₁-C₄ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkylalcohol, C₁-C₆ alkylamine, C₁-C₆ alkylaryl, C₂-C₆ alkenylaryl, C₂-C₆ alkynylaryl, C₁-C₆ alkylheterocyclic, -NR⁷R⁸, C₃-C₈ cycloalkyl, C₁-C₆ alkylcycloalkyl, C₁-C₆ alkyl-O-C₁-C₆ alkylaryl, C₁-C₆ alkyl-NR¹¹-C₁-C₆ alkylaryl, C₁-C₆ alkylcyano, C₁-C₆ alkylCONR⁷R⁸, C₁-C₆ alkylNR⁷R⁸, C₁-C₆alkylNR¹¹COR¹², and aryl, wherein each cycloalkyl or aryl group is optionally substituted with halo, hydroxy, oxo, amino, COOH, C(O)OC₁-C₄ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkylalcohol, and C₁-C₆ alkylamine;

R¹⁰ is selected from the group consisting of aryl, C₁-C₆ alkylaryl, C₂-C₆ alkenylaryl, C₂-C₆ alkynylaryl, C₁-C₆ haloalkylaryl, C₁-C₆ alkylheterocyclic, C₂-C₆ alkenylheterocyclic, C₁-C₆ alkylcycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₁-C₆ alkyl-O-C₁-C₆ alkylaryl, and wherein each cycloalkyl, aryl, or heterocyclic group is optionally substituted with 1-3 groups independently selected from the group consisting of hydroxy, oxo, -SC₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkenyl, C₁-C₆ alkynyl, C₁-C₆ haloalkyl, halogen, C₁-C₆ alkoxy, aryloxy, C₁-C₆ alkenyloxy, C₁-C₆ haloalkoxyalkyl, C₀-C₆ alkylNR¹¹R¹², -OC₁-C₆ alkylaryl, nitro, cyano, -OC₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ haloalkylalcohol, and C₁-C₆ alkylalcohol;

R¹¹ and R¹² are independently selected from the group consisting of hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkenyl, C₃-C₈ cycloalkyl, heterocyclic, aryl, and C₁-C₆ alkylaryl, wherein

each aryl group is optionally substituted with 1-3 groups independently selected from halogen, C₁-C₄ alkylheterocyclic, and C₁-C₄ haloalkyl, or R¹¹ and R¹² combine to form a nitrogen containing heterocyclic ring which may have 0, 1, or 2 additional heteroatoms selected from oxygen, nitrogen or sulfur and is optionally substituted with oxo, or C₁-C₄ alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate, diastereomer or mixture of diastereomers thereof.

The present invention also provides a method for modulating or regulating CETP activity comprising the use of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate, diastereomer or mixture of diastereomers thereof, for the treatment, prevention or amelioration of CETP mediated diseases.

The present invention provides a method for treating or preventing dyslipidemia comprising administering a compound of formula I, pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate, diastereomer, mixture of diastereomers, or prodrug thereof, to a patient in need thereof.

The present invention provides a method for treating or preventing CHD comprising administering a compound of formula I, pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate, diastereomer, mixture of diastereomers, or prodrug thereof, to a patient in need thereof.

The present invention provides a method for treating and/or preventing atherosclerosis comprising administering a compound of formula I, pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate diastereomer, mixture of diastereomers, or prodrug thereof, to a patient in need thereof.

The present invention provides a method for treating and/or preventing diseases related to abnormal CETP activity comprising administering a compound of formula I, pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate diastereomer, mixture of diastereomers, or prodrug thereof, to a patient in need thereof.

The present invention provides a method of raising the ratio of plasma HDL-cholesterol to plasma LDL-cholesterol in a mammal comprising administering a therapeutically effective dose of a compound of formula I, pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate, diastereomer, mixture of diastereomers, or prodrug thereof, to a patient in need thereof.

The present invention provides a method of raising the level of plasma HDL-cholesterol in a mammal comprising administering a therapeutically effective dose of a compound of formula I, pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate, diastereomer, mixture of diastereomers, or prodrug thereof, to a patient in need thereof.

The present invention provides a method of lowering the level of plasma LDL-cholesterol in a mammal comprising administering a therapeutically effective dose of a compound of formula I, pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate, diastereomer, mixture of diastereomers, or prodrug thereof, to a patient in need thereof.

The present invention also provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate, diastereomer or mixture of diastereomers thereof, and a carrier.

The present invention also provides a method of treating and/or preventing the pathological sequelae due to low levels of plasma HDL and/or high levels of LDL-cholesterol in a mammal comprising administering an effective dose of a compound of formula I, pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate, diastereomer, or mixture of diastereomers, thereof, to a patient in need thereof.

The present invention also relates to the use of a compound of formula I for the manufacture of a medicament for treating and/or preventing atherosclerosis in a mammal comprising administering an effective dose of a compound of formula I, pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate, diastereomer, mixture of diastereomers, or prodrug thereof, to a patient in need thereof.

The present invention also provides a combination therapy involving a compound of formula I and one or more other effective cardio protective agents such as, for example, statins, leptin, and/or other LXR, CETP, ABC A1 or lipid regulating agents useful for the treatment and/or prevention of atherosclerosis.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The current invention provides novel compounds of formula I useful in modulating CETP activity.

The terms "modulation" or "regulating" would include, but not be limited to, up-regulation, down-regulation, inhibition, agonism, antagonism of the CETP receptor as

appropriate to achieve HDL raising, or LDL lowering and the resulting biological sequelae from such intervention.

The phrase "diseases" or "diseases related to abnormal activity CETP" or "diseases mediated by CETP activity" refers to pathological states where atherosclerosis and/or other cardiovascular diseases are prone because of dyslipidemia and/or other risk factors and are therefore beneficially affected by modulation, particularly down-regulation, of CETP activity. These diseases include but are not limited to hyperlipidemia and its sequelae such as atherosclerosis, CHD, elevated blood pressure, CHF, stroke, hypertension, hypertriglyceremia, diabetes, obesity, inflammatory diseases including but not limited to dermatitis, arthritis, and pain, and diseases of the central nervous system including but not limited to dementia, cognitive disorders such as, for example, Alzheimer's disease.

The term "treatment" bears its usual meaning which includes prohibiting, inhibiting, ameliorating, halting, restraining, slowing or reversing the progression, or reducing the severity of a pathological symptom related to or resultant from the modulation of CETP activity, especially as related to raising plasma levels of HDL, or lowering LDL-cholesterol levels or raising the HDL/LDL ratio or controlling atherosclerosis, hyperlipidemia and/or hypercholesterolemia.

Generally, one of skill in the art is aware that valency must be conserved (complete) for all stable molecules. Therefore, the necessary implication that hydrogen atoms are necessary and available to complete valency in all structures including formula I unless expressly indicated otherwise, is imputed to the general knowledge of one of skill in the art.

General chemical terms used in the description of compounds herein described bear their usual meanings. For example, the term " C_{1-6} alkyl," or " (C_1-C_6) alkyl" or " C_1-C_6 alkyl" refers to a straight or branched aliphatic chain of 1 to 6 carbon atoms including but not limited to methyl, ethyl, propyl, iso-propyl, n-butyl, pentyl, and hexyl. Unless otherwise stated, the term "alkyl" means C_1-C_6 alkyl. Similarly, the term " C_0-C_6 alkyl" implies an alkyl group as indicated wherein when the term C_0 applies, the alkyl group is not present, and the remaining groups attach directly to the substrate. The invention also contemplates that the term C_1-C_6 alkyl or C_2-C_6 alkenyl or similar terms also encompass the specified alkyl or alkenyl or similar group, which may be chiral, regio or

stereoisomeric. Such chiral or regio or stereoisomeric groups are also objects of the present invention.

The term "alkylaryl" refers to an alkyl group substituted by an aryl group. For example, C₁-C₆ alkylaryl indicates that a C₁-C₆ alkyl group is attached to the aryl group, and that the resulting C₁-C₆ alkylaryl is attached to the nucleus via the alkyl group. Preferred alkylaryl group include phenyl ethyl (phenethyl)benzyl.

The term "substituted phenyl" or "optionally substituted phenyl" refers to a phenyl group having one or more substituents selected from the group consisting of C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, hydroxy, COR⁷, -COOR⁷, C₀-C₆ alkylNR⁷R⁸, nitro, chloro, fluoro, bromo, iodo, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ haloalkoxyalkyl, and C₀-C₆ alkylheterocyclic.

The term "optionally substituted carbocyclic or heterocyclic ring" refers to a saturated or unsaturated, aromatic or non-aromatic five or six member ring having optional substituents selected from the group consisting of C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, hydroxy, COR⁷, -COOR⁷, C₀-C₆ alkylNR⁷R⁸, nitro, chloro, fluoro, bromo, iodo, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ haloalkoxyalkyl, and C₀-C₆ alkylheterocyclic.

The term "aryl" refers to a substituted or unsubstituted aromatic or heteroaromatic, or heterocyclic radical. Illustrative aryl groups include but is not limited to naphthyl, quinolyl, tetrahydroquinolyl, indazolyl, pyrimidinyl, triazinyl, pyrazine, pyridazinyl, piperidyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, morpholinyl, tetrahydrofuranlyl, pyranlyl, tetrazolyl, imidazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, imidazopyridine, benzimidazolyl, triazolone-yl, imidazolone-yl, imidazolidinone-yl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl 3- thienyl, 1-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, phenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, 2-benzofuryl, 3-benzofuryl, 4-benzofuryl, 5-benzofuryl, 6-benzofuryl, 7-benzofuryl, 2-benzothiényl, 3-benzothiényl, 4-benzothiényl, 5-benzothiényl, 6-benzothiényl, 7-benzothiényl, 1-indolyl, 2-indolyl, 3-indolyl, 4-indolyl, 5-indolyl, 6-indolyl, tetrazole, imidazole, isoxazole, pyrazole, 7-indolyl, and isomers thereof. As used herein the term aryl also encompasses the benzyl group.

The term "C₃-C₈ cycloalkyl" or similar terms refer to a saturated carbocyclic ring having from 3 to 8 carbon atoms where the term "cycloalkyl" is used a carbocyclic ring having 3 to 8 carbon atoms is implied.

The term "carbocycle" as used herein refers to a cyclic group having only carbon and appropriate number of hydrogen atoms. The term encompasses groups such as cycloalkyl, cycloalkene, cycloalkylene, naphthyl, phenyl and the like.

The term "heterocycle", "heterocyclyl", or "heterocyclic" refers to a 5, 6, 7, 8, 9 or 10 member saturated, partially unsaturated, or aromatic, mono-cyclic or a bicyclic ring containing 1-5 heteroatoms selected from N, S or O, wherein said heterocycle is optionally substituted at carbon or nitrogen atom(s) unless otherwise specified. Most preferred heterocyclic groups include pyridinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, hexamethyleneimino, morpholino, thiophene, indolyl, quinolyl, isoquinolyl, and tetrazolyl.

As a corollary, the term "alkylheterocyclic" or "alkylheterocycle" is understood to mean that the alkyl group is attached to the heterocycle and the point of attachment to the molecular backbone or nucleus is the alkyl group. The term "alkyl" without a qualifier implies a C₁-C₆ alkyl group.

The term "haloalkoxyalkyl" as used herein include for example trifluoromethoxy, pentafluoroethoxy, trifluoroethoxy (OCH₂CF₃) and the like.

The term "Prodrugs" describes derivatives of the compounds of the invention that have chemically or metabolically cleavable groups and become by solvolysis or under physiological conditions the compounds of the invention, which are pharmaceutically active, in vivo. Derivatives of the compounds of this invention have activity in both their acid and base derivative forms, but the acid derivative form often offers advantages of solubility, tissue compatibility, or delayed release in a mammalian organism (see, Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Prodrugs include acid derivatives, such as, esters prepared by reaction of the parent acidic compound with a suitable alcohol, or amides prepared by reaction of the parent acid compound with a suitable amine. Simple aliphatic esters (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, tert-butyl) or aromatic esters derived from acidic groups pendent on the compounds of this invention are preferred prodrugs. Other preferred esters include morpholinoethoxy, diethylglycolamide and diethylaminocarbonylmethoxy. In some cases it is desirable to prepare double ester type prodrugs such as (acyloxy) alkyl esters or ((alkoxycarbonyl)oxy)alkyl esters.

As used herein, the term "protecting group" refers to a group useful for masking reactive sites in a molecule to enhance the reactivity of another group or allow reaction at another desired site or sites following which the protecting group may be removed. Protecting groups are usually used to protect or mask groups including but not limited to -OH, -NH, and -COOH. Suitable protecting groups are known to one of skill in the art and are described in *Protecting groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, Greene, T. W.; Wuts, P.G.M. Eds., John Wiley and Sons, New York, 1999.

As used herein, the term "solvate" is a form of the compound of the invention wherein a crystal or crystals of a compound of the invention have been formed from a stoichiometric or non-stoichiometric amount of the compound of formula I and a solvent. Typical solvating solvents include for example, water, methanol, ethanol, acetone and dimethylformamide.

In those instances where a compound of the invention possesses acidic or basic functional groups, various salts may be formed which are more water soluble and/or more physiologically suitable than the parent compound. Representative pharmaceutically acceptable salts, include but are not limited to, the alkali and alkaline earth salts such as lithium, sodium, potassium, calcium, magnesium, aluminum and the like. Salts are conveniently prepared from the free acid by treating the acid in solution with a base or by exposing the acid to an ion-exchange resin.

Included within the definition of pharmaceutically acceptable salts are the relatively non-toxic, inorganic and organic base or acid addition salts of compounds of the present invention. Base addition salts include for example, ammonium, quaternary ammonium, and amine cations, derived from nitrogenous bases of sufficient basicity to form salts with the compounds of this invention (see, for example, S. M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts," *J. Phar. Sci.*, 66: 1-19 (1977)). Moreover, the basic group(s) of the compound of the invention may be reacted with suitable organic or inorganic acids to form salts such as acetate, benzenesulfonate, benzoate, bicarbonate, bisulfate, bitartrate, borate, hydrobromide, camsylate, carbonate, clavulanate, citrate, chloride, edetate, edisylate, estolate, esylate, fluoride, fumarate, gluceptate, gluconate, glutamate, glycolylarsanilate, hexylresorcinate, hydrochloride, hydroxynaphthoate, hydroiodide, isothionate, lactate, lactobionate, laurate, maleate, mandelate, mesylate, methylbromide, methylnitrate, methylsulfate, mucate, napsylate, nitrate, oleate, oxalate, palmitate,

pantothenate, phosphate, polygalacturonate, salicylate, stearate, subacetate, succinate, tannate, tartrate, tosylate, trifluoroacetate, trifluoromethane sulfonate, and valerate. Preferred salts for the purpose of the invention include the hydrochloride salt, the hydrobromide salt, the bisulfate salt, the methane sulfonic acid salt, the *p*-toluenesulfonic acid salt, bitartrate, the acetate and the citrate salt.

A compound of the invention as illustrated by formula I may occur as any one of its positional isomers, stereochemical isomers or regio-isomers, all of which are objects of the invention. Certain compounds of the invention may possess one or more chiral centers, and thus, may exist in optically active forms. Likewise, when the compounds contain an alkenyl or alkenylene group, there exist the possibility of *cis*- and *trans*-isomeric forms of the compounds. The *R*- and *S*- isomers and mixtures thereof, including racemic mixtures as well as mixtures of enantiomers or *cis*- and *trans*- isomers, are contemplated by this invention. Additional asymmetric carbon atoms can be present in a substituent group such as an alkyl group. All such isomers as well as the mixtures thereof are intended to be included in the invention. If a particular stereoisomer is desired, it can be prepared by methods well known in the art by using stereo-specific reactions with starting materials that contain the asymmetric centers and are already resolved. Alternatively desired stereoisomers may be prepared by methods that lead to mixtures of the stereoisomers and subsequent resolution by known methods. For example, a racemic mixture may be reacted with a single enantiomer of some other compound i.e. a chiral resolving agent. This changes the racemic form into a mixture of stereoisomers and diastereomers, because they have different melting points, different boiling points, and different solubilities and can be separated by conventional means, such as crystallization.

Preferred Embodiments of The Invention

Preferred n, p, and q

Preferably n is 0, or 1. More preferably, n is 0.

Preferably p is 1, or 2.

Preferably, q is 0, 1 or 2. More preferably q is 0 or 1.

Preferred A ring

A preferred a ring is selected from the group consisting of pyridine, pyrimidine, pyrazine, pyridazine, 1,2,5-triazine, thiophene, furan, pyrrole, pyrazole, isoxazole,

-15-

isothiazole, imidazole, oxazole, thiazole, and 1,2,3-triazole. More preferred is an A ring selected from the group consisting of pyridine, pyrazine, thiophene, pyrazole, isoxazole, oxazole, and thiazole. Most preferred A ring is pyridine.

Preferred R¹

A preferred R¹ group when n is 0, and k is C=O is selected from the group consisting of -OC₁-C₆ alkyl, -OC₃-C₈ cycloalkyl, -OC₁-C₆ alkylcycloalkyl, -OC₁-C₆ alkylcycloalkylNR⁷R⁸, -OC₀-C₆ alkylaryl, -OC₁-C₆ haloalkyl, -OC₁-C₆ alkylcyano, -OC₁-C₆ alkylCO₂R¹¹, -OC₁-C₆ alkylhydroxy, -OC₃-C₈ cycloalkylCO₂R¹¹, -OC₁-C₆ alkylNR⁷R⁸ and -OC₁-C₆ alkylheterocyclic. More preferred group for when R¹ when n is 0, and k is C=O, is selected -OC₁-C₆ alkylaryl, -OC₁-C₆ alkyl, -OC₀-C₆ alkylaryl, -OC₁-C₃ alkylcycloalkyl, -OC₀-C₃ alkylheterocyclic, -OC₁-C₆ alkylcyano, -OC₁-C₆ alkylCO₂R¹¹, -OC₁-C₆ alkylhydroxy, -OC₁-C₆ alkylNR⁷R⁸ and -OC₀-C₆ alkylcycloalkylNR⁷R⁸.

A preferred R¹ group when n is 1, 2 or 3 and K is a bond, is selected from the group consisting of cycloalkyl, aryl, heterocyclic, wherein each cycloalkyl, aryl, or heterocyclic is optionally substituted with 1 or 2 groups selected from C₁-C₃ alkylalcohol, C₁-C₃ alkylamine, COOH, CONH₂, and C(O)OC₁-C₃ alkyl.

Preferred R²

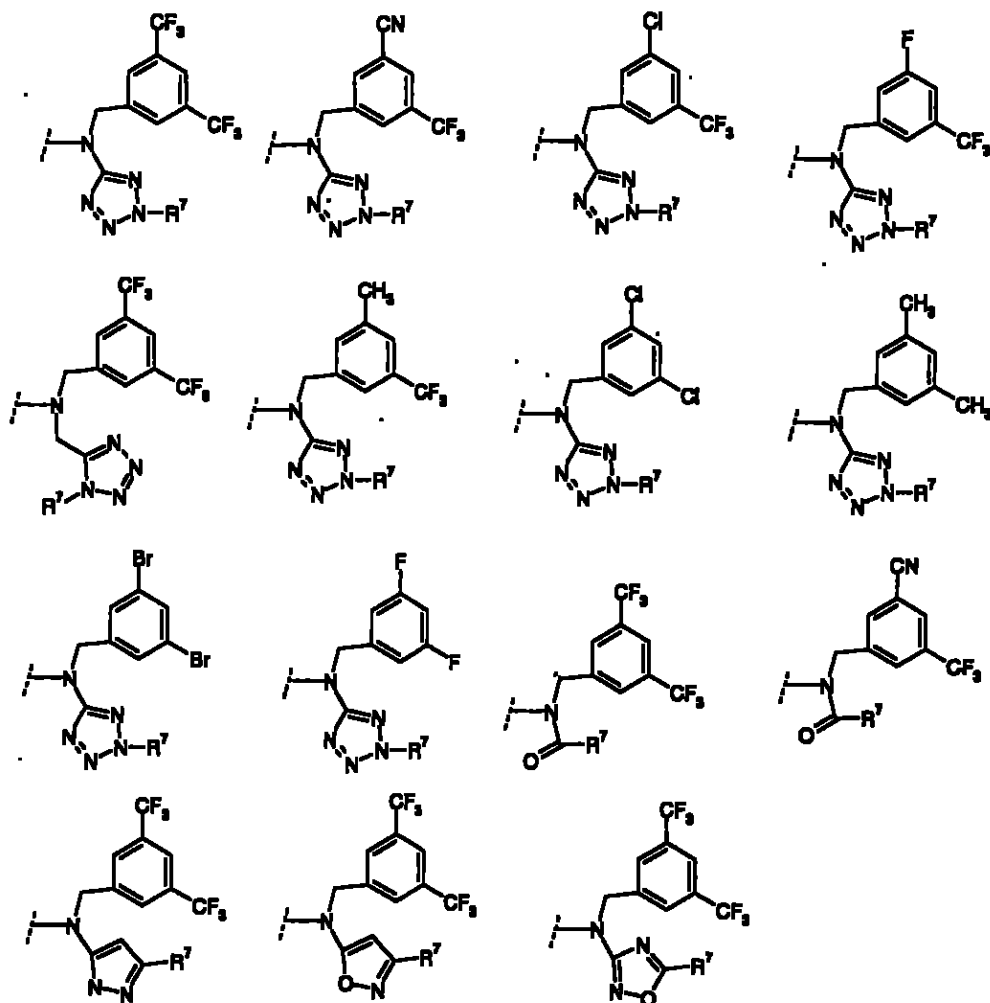
A preferred R² group is selected from the group consisting of hydrogen, C₁-C₆ alkyl, hydroxy, C₁-C₆ haloalkyl, halo, C₁-C₆ alkylhalide, -C₁-C₆ alkylcycloaryl, -C₃-C₈ cycloalkyl, C₁-C₆ alkylaryl, -OC₁-C₆ alkyl, -OC₁-C₆ haloalkyl, -OC₁-C₃ alkylcycloalkyl, -C₀-C₆ alkylNR⁷R⁸, -OC₁-C₆ alkylaryl, -C₁-C₆ alkylheterocyclic, and -OC₁-C₆ alkylheterocyclic. More preferred is an R² group selected from hydroxy, C₁-C₆ alkyl, halo, -C₃-C₈ cycloalkyl, C₁-C₆ alkylaryl and C₁-C₆ alkoxyalkyl. Most preferred is an R² group represented by hydrogen, -C₃-C₈ cycloalkyl, or C₁-C₆ alkyl.

Preferred R³ Groups

Preferably R³ is hydrogen.

Preferred R⁴ Groups

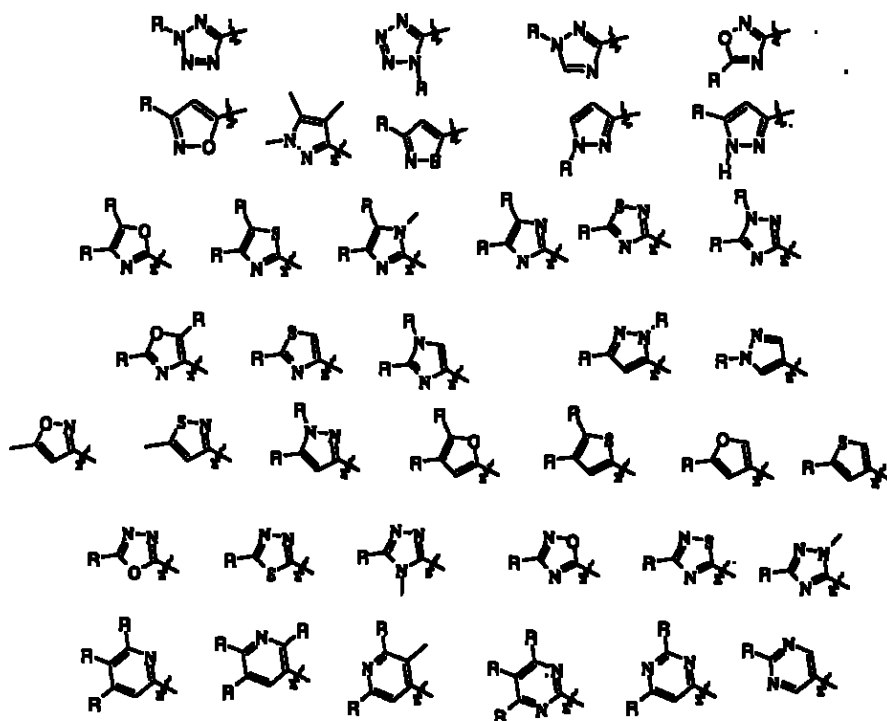
A preferred isR⁴ is represented by the group -NR⁹R¹⁰ that is further represented by a group selected from the group consisting of:



wherein R⁷ is as defined above.

Also preferred is -NR⁹R¹⁰ (R⁴) wherein the R⁹ group is selected from the group consisting of CO₂R⁷, CONR⁷R⁸, S(O)₂NR⁷R⁸, or S(O)R⁷ wherein R⁷ is as defined above. More preferably, R⁴ is NR⁹R¹⁰, wherein R¹⁰ is a mono or di-substituted haloalkylbenzyl, and R⁹ is an optionally substituted heterocyclic selected from the group consisting of:

-17-



wherein R is independently H, OH, NR^7R^8 or $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl wherein $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl group is optionally substituted with OH, halo, cyano, CONR^7R^8 , CO_2R^{11} , or NR^7R^8 .

Preferred R^5 groups

R^5 is preferably selected from a group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkenyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkylheterocyclic, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkylaryl, aryl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy, aryloxy, $-\text{OC}_2\text{-C}_6$ alkenyl, $-\text{OC}_1\text{-C}_6$ haloalkyl, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{CH}_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COOH}$, and NO_2 ;

More preferably, R^5 is at each occurrence independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalkyl, $-\text{NR}^7\text{R}^8$ and $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy.

Preferred R^6

R^6 is preferably selected from a group consisting of hydrogen, $\text{C}_2\text{-C}_6$ haloalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, and $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkenyl.

Preferred R^7 and R^8

-18-

Preferred R^7 and R^8 are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_1 - C_6 alkylaryl, and C_1 - C_6 alkylheterocyclic, wherein each aryl group is optionally substituted with 1-3 groups independently selected from C_1 - C_6 alkyl, halo, and C_1 - C_6 haloalkyl.

Preferred R^{11} and R^{12}

Preferred R^{11} and R^{12} are independently selected from a group consisting of hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_1 - C_6 alkylaryl, and C_1 - C_6 alkylheterocyclic, wherein each aryl group is optionally substituted with 1-3 groups independently selected from C_1 - C_6 alkyl, halo, and C_1 - C_6 haloalkyl.

A most preferred compound of the invention is a compound selected from the group consisting of:

4-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-7-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,8]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
 Cis-4-[acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
 Cis-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
 Cis-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
 7-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-5-ethyl-6,7-dihydro-5H-thieno[3,2-b]pyridine-4-carboxylic acid isopropyl ester,
 (+/-)-cis-4-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
 (+/-)-cis-4-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-bromo-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
 (+/-)-cis-4-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-dimethylamino-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
 (+/-)-cis-4-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

(+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
 (2*S*,4*R*)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
 (2*R*,4*S*)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
 (+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-[2-(2-*tert*-butoxycarbonylamino-ethyl)-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
 (+/-)-cis-4-[[2-(2-Amino-ethyl)-2H-tetrazol-5-yl)-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
 (2*S*,4*R*)-cis-4-[[2-(2-Amino-ethyl)-2H-tetrazol-5-yl)-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
 (2*R*,4*S*)-cis-4-[[2-(2-Amino-ethyl)-2H-tetrazol-5-yl)-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
 (+/-)-cis and trans-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-[2-(2-hydroxy-ethyl)-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
 (2*R*,4*S*)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-[2-(2-hydroxy-ethyl)-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
 (2*S*,4*R*)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-[2-(2-hydroxy-ethyl)-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
 (+/-)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-[2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
 (2*R*,4*S*)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-[2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester trifluoroacetate,

(2*S*,4*R*)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester trifluoroacetate,

(+/-)-cis-4-[[2-(2-Amino-ethyl)-2*H*-tetrazol-5-yl]-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-methyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

(+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-[2-(2-hydroxy-ethyl)-2*H*-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-methyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

(+/-)-cis-6-Amino-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-7-methyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

(+/-)-trans-6-Amino-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-7-methyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

(+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-methoxy-7-methyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

(2*R*,4*S*)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid ethyl ester,

(2*R*,4*S*)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid 2-dimethylamino-ethyl ester,

(2*R*,4*S*)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid tetrahydro-pyran-4-yl ester,

(2*R*,4*S*)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid 1-methyl-piperidin-4-yl ester,

(2*R*,3'*R*,4*S*)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid tetrahydro-furan-3-yl ester,

(2*R*,3'*S*,4*S*)- 4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid tetrahydrofuran-3-yl ester,

(2*R*,4*S*)- 4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid 2-morpholin-4-yl-ethyl ester,

(2*R*,4*S*)- 4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid 2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethyl ester,

(2*R*,4*S*)- 4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid 2-methoxycarbonyl-2-methyl-propyl ester,

(2*R*,4*S*)- 4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid 2-carboxy-2-methyl-propyl ester,

(2*R*,4*S*)- 4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid 2-cyano-ethyl ester,

(2*R*,4*S*)- 4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid 2-(2*H*-tetrazol-5-yl)-ethyl ester,

(2*R*,4*S*)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid 2-benzyloxy-ethyl ester,

(2*R*,4*S*)- 4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid 2-hydroxy-ethyl ester,

(+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluoromethylbenzyl)-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

(+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluoromethylbenzyl)-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

34
33

(+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

(+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2,5-dimethyl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid isopropyl ester,

(+/-)-cis-4-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-1-(cyclopentylmethyl-2-ethyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-[1,5]naphthyridine-4-yl)-acetamide,

(+/-)-cis-4-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-6-methoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

(+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-ethoxycarbonyl-amino]-6-methoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

(+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(3-fluoro-5-trifluoromethyl-benzoyl)-amino]-6-methoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

(+/-)-cis-N-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-(1-cyclopentyl-6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,5]naphthyridin-4-yl)-acetamide,

(+/-)-cis-4-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-methyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

(+/-)-cis-4-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

(+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazole-5-yl)-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-3-yl)-amino]-2,3-dimethyl-3,4,6,7,8,9-hexahydro-2H-benzo[b][1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

(2R,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid methyl ester,

(2R,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid ethyl ester,

(2R,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid methyl ester,

(2R,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid ethyl ester,

(2R,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

(2R,4S)-4-[(3-Cyano-5-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

(2R,4S)-4-[(3,5-Dichloro-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

(2R,4S)-4-[(3-Chloro-5-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

(2R,4S)-2-Ethyl-4-[(3-fluoro-5-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

(2R,4S)-4-[(3,5-Dimethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

(2R,4S)-4-[(3,5-Difluoro-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

(2R,4S)-4-[[2-(2-Amino-ethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid methyl ester,

(2R,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-[2-(2-hydroxy-ethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-amino]-2-ethyl-6-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid methyl ester,

(2R,4S)-4-[[2-(2-Amino-ethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid ethyl ester,

36
35

-24-

(2R,4S)- 4-((3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-[2-(2-hydroxy-ethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-amino)-2-ethyl-6-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid ethyl ester,

(2R,4S)- 4-[[2-(2-Amino-ethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-(3-cyano-5-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

(2R,4S)- 4-((3-Cyano-5-trifluoromethyl-benzyl)-[2-(2-hydroxy-ethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-amino)-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate enantiomer or diastereomer or mixture thereof.

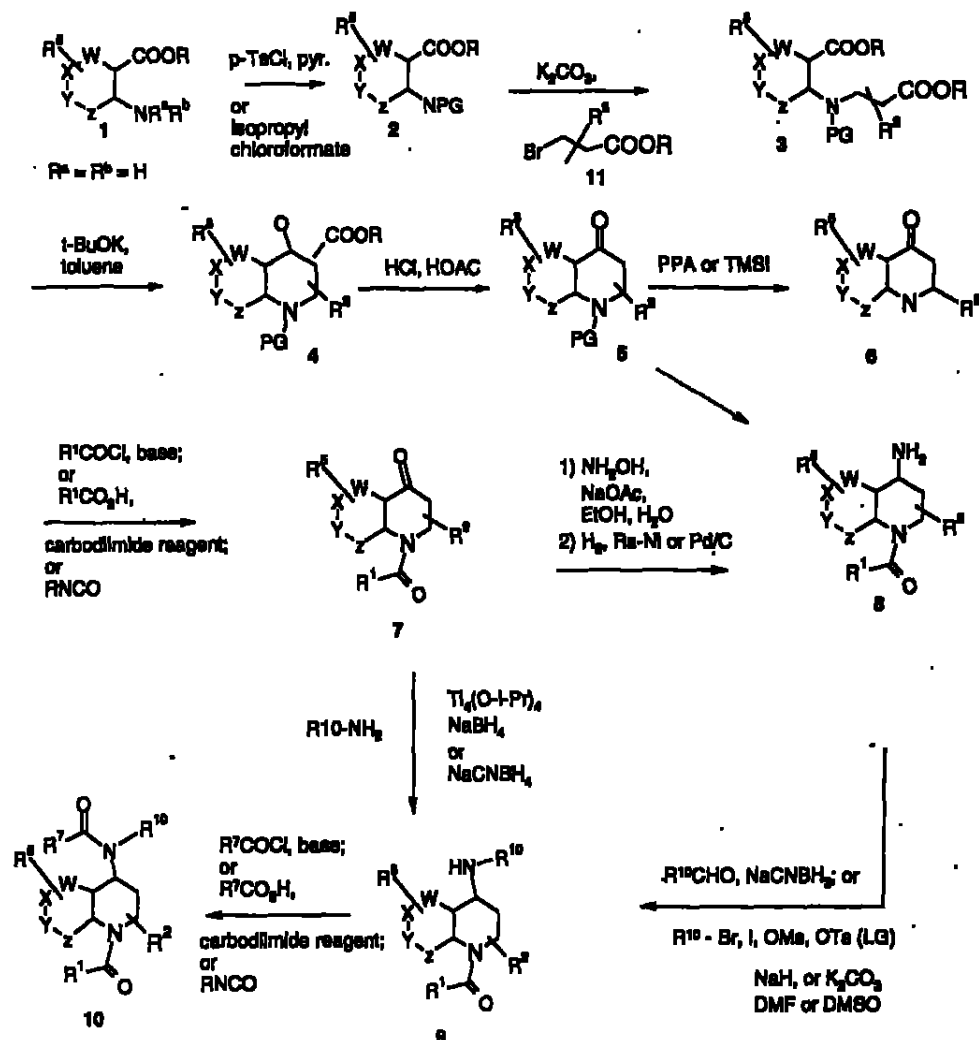
The positional isomers issues, and geometric isomers associated with the asymmetric carbon atoms of compounds of formula I are also contemplated to be within the scope of the current invention as useful for the treatment of diseases related to CETP modulation.

Synthesis of Compounds of the Invention

The compounds of the instant invention can be synthesized as exemplified in the schemes below. Aryl amino ester intermediates of Formula 1 can be chemically prepared, for example, by following the synthetic routes set forth in the Schemes below. However, the following discussion is not intended to be limiting to the scope of the present invention in any way. The reagents and starting materials are readily available to one of ordinary skill in the art. Other necessary reagents and starting materials may be made by procedures which are selected from standard techniques of organic and heterocyclic chemistry, techniques which are analogous to the syntheses of known structurally similar intermediates or starting materials and the procedures described in the preparations and examples below, including any novel procedures. Such known procedures include, but are not limited to, esterification of a carboxylic acid, hydrolysis of a nitrile to a carboxylic acid, and subsequent esterification. In addition, one of ordinary skill will appreciate that many of the necessary reagents or starting materials can be readily obtained from commercial suppliers or custom synthesis groups. The R, R¹, R²,

$R^3, R^4, R^5, R^6, W, X, Y, Z$, etc, used within this section for the purpose of illustrating the various methods of synthesizing compounds of the invention are not necessarily synonymous in scope or meaning with similar groups used in the generic structure for compounds of formula I, assuming W, X, Y, Z do not all equal carbon. However, groups in similar positions are co-extensive in scope and meaning compared to groups occupying similar positions as defined for the generic structure of compounds of formula I.

Scheme 1



Synthetic scheme 1 shows preparation of compounds of formula I wherein n is 0. For example, substituted heteroaryl amino esters **1** that are either commercially

38
37

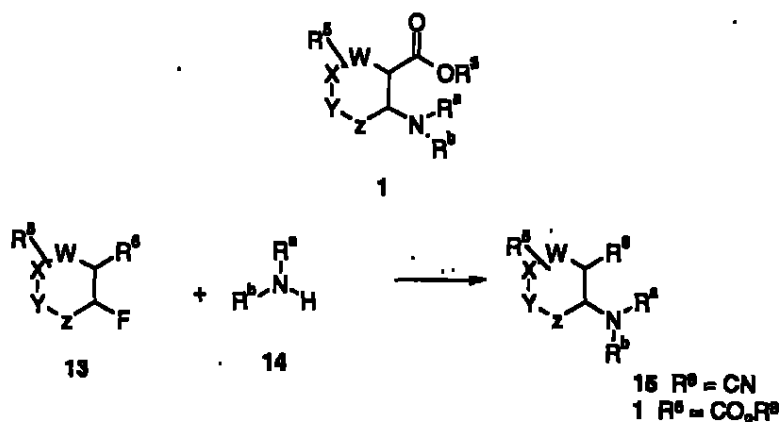
available or prepared as set forth in the literature or in Schemes 1a to 1d can be protected with tosyl chloride, isopropyl chloroformate, or other suitable protecting group to provide 2. The compound 2 may in turn be alkylated with appropriately substituted; or unsubstituted 3-bromoethylesters 11 thus affording 3. Dieckmann condensation-cyclization of intermediate 3 yields N-protected naphthyridine 4, which is subjected to acid hydrolysis and decarboxylation to afford ketone derivatives 5. Removal of the protecting group, if necessary, with acid (e.g. PPA (polyphosphoric acid)), TMSI (trimethylsilyliodide), or HCl provides the intermediate 6. Alternatively, utilizing the same conditions to effect 7 to 8, one can proceed directly to 8 without deprotection.

N-acylation of 6 by treatment with an appropriately substituted aryl or alkyl chloroformate in the presence of an organic base such as pyridine affords carbamates of structure 7. Alternatively, treatment of 6 with an acid chloride or an appropriate activated ester, such as those generated *in-situ* from the reaction of an appropriately substituted aryl or alkyl carboxylic acid affords compounds of formula 7.

Generation of urea derivatives from 6 is accomplished by treatment with a carbamoyl chloride in the presence of base such as pyridine and DMAP (dimethylamino pyridine) or an alternative base such as NaH in DMF. Alternatively, treatment with phosgene, or carbodiimide (CDI) reagent such as cyclohexylcarbodiimide or analog thereof, followed by the addition of an appropriately di-substituted amine will afford ureas of structure 7. Formation of sulfonamide derivatives from 6 can be accomplished by reaction with appropriately substituted sulfonyl chlorides in the presence of a base. Conversion of ketone 7 to 10 may be performed through direct reductive amination with an appropriately substituted alkylamine or aryl amine to afford compound 9. Alternatively, compound 9 may be prepared through formation of the amine derivate 8 by reduction of an intermediate oxime, followed by alkylation with an appropriately substituted benzylic halide, mesylate or tosylate, or by reductive alkylation with the appropriate aldehyde or ketone in the presence of a reducing reagent such as NaCNBH₃. Compound 9 is converted to 10 (a compound of the invention) by acylation with an appropriately substituted symmetrical anhydride or acid halides to afford amides. Reaction of compound 9 with chloroformates affords the corresponding carbamates. Reaction of 9 with isocyanates, carbamoyl chlorides, or appropriately substituted sulfonyl chlorides affords the corresponding urea or sulfonamides respectively.

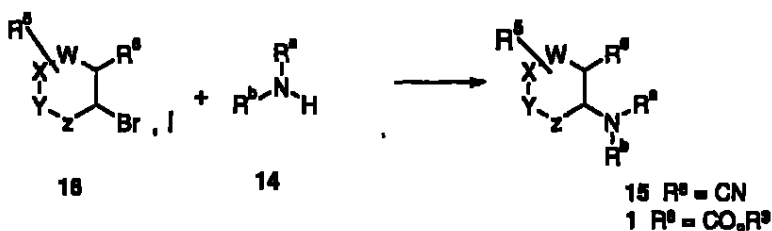
Intermediates useful for the practice of the invention may be prepared following the procedures of schemes 1a to 1e described below and/or minor variations thereof known to one of skill in the art.

Scheme 1a



In scheme 1a, the nucleophilic aromatic substitution occurs by methods known in the art, (Wells, K. M. et al. Tetrahedron Letters, 1996, 37(36), 6439-6442). The appropriately substituted amine 14, such as benzylamine, is dissolved in a suitable solvent, such as DMF or DMSO. A base such as cesium carbonate is added. The appropriately substituted fluoro heterobenzoate or heterobenzonitrile 13 ($R^6 = \text{CN}$ or CO_2R^9), such as methyl fluoronicotinate ester is also added. The reaction proceeds at 0 °C to elevated (up to about 150 °C) temperatures in anywhere from ten minutes to several days depending on the stability of the starting materials. The product of structure 15 ($R^6 = \text{CN}$) or 1 ($R^6 = \text{CO}_2R^9$) can then be isolated by a standard aqueous workup, followed by normal phase chromatographic methods or recrystallization techniques commonly employed in the art.

Scheme 1b



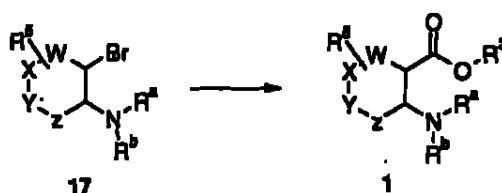
In scheme 1b, the N-heteroaryl coupling occurs by methods known in the art, (Hartwig, J. F. et al. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1998, 37, 2046-2067). The

40
39

-28-

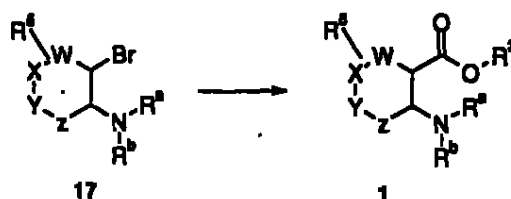
appropriately substituted amine 14 is dissolved in a suitable solvent, such as DMF. A base, such as cesium carbonate or sodium *tert*-butoxide, the appropriately substituted halogenated heterobenzoate or heterobenzonitrile 16 ($R^6 = \text{CN}$ or CO_2R^3), and a suitable catalyst complex, such as palladium acetate and diphenyl phosphino ferrocene ligand are added. The reaction proceeds at 0 °C to elevated temperatures (up to 150 °C) in anywhere from ten minutes to several days depending on the stability of the starting materials. The product of structure 15 ($R^6 = \text{CN}$) or 1 ($R^6 = \text{CO}_2R^3$) can then be isolated by a standard aqueous workup, followed by normal phase chromatographic methods or recrystallization techniques commonly employed in the art.

Scheme 1c



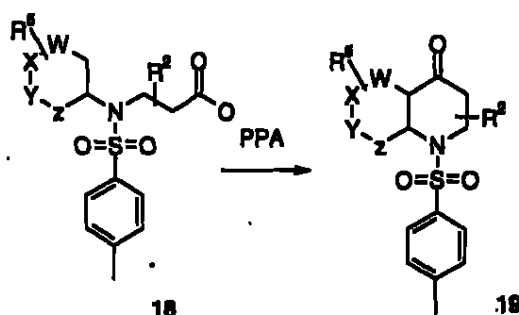
In scheme 1c, the carbonylation occurs by methods known in the art, (Heck, *Palladium Reagents in Organic Synthesis*; Academic Press: New York, 1985, p. 348-358). The appropriately substituted heteroaryl bromide 17 is dissolved in a suitable solvent, such as DMF, followed by addition of a base, such as cesium carbonate or sodium *tert*-butoxide/ A suitable catalyst complex, such as palladium acetate and diphenyl phosphino ferrocene, an appropriate alcohol ($R^3\text{-OH}$) are added. The reaction mixture is then saturated with carbon monoxide. The reaction proceeds at 0°C to elevated temperatures (up to about 150 °C) in anywhere from ten minutes to several days depending on the stability of the starting materials. The reaction may also be performed under pressure using procedures known to one of skill in the art. The product of structure 1 may then be isolated by a standard aqueous workup, optionally followed by normal phase chromatographic methods or recrystallization techniques commonly employed in the art.

Scheme 1d



In scheme 1d, the aromatic carboxylation occurs by methods known in the art, (Boger, D. L. et al, *Journal of Organic Chemistry*, 1994, 59(17), 4943-4949, Volpin et al, *Organomet. Reactions*, 1975, 5, 313-386). The appropriately substituted heteroaryl bromide 17 is dissolved in a suitable solvent, such as diethyl ether or tetrahydrofuran. An alkyl lithium, such as *n*-butyl lithium or *tert*-butyl lithium or magnesium turnings is added. The resulting anion is quenched with a suitable carbon dioxide source, such as dry ice, or dimethyl carbonate. The reaction proceeds at -78°C to room temperature in anywhere from about five minutes to several hours depending on the stability of the starting materials. The product of structure 1 can then be isolated by a standard aqueous workup, followed by normal phase chromatographic methods or recrystallization techniques commonly employed in the art.

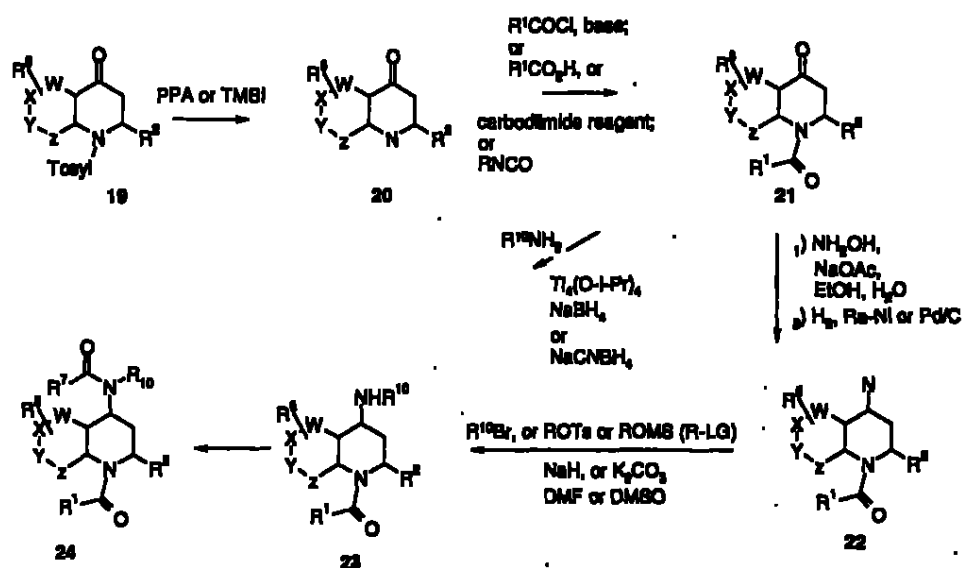
Scheme 1e



The ketone intermediate 19 may be prepared following the procedure of Scheme 1e. (see also Booker-Milburn, K.L., et al.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3261-3273 (1997)). *N*-(*p*-tolylsulfonyl)-3-aminopropanoic acids can be made by alkylation of the appropriate heterocyclic amine via a procedure similar to that shown in Scheme 1 and then saponification of the resulting ester to yield compound 18. Compound 18 may then undergo an intermolecular acylation to form the 4-keto quinolin-4-one 19, using a variety of procedures known in the art.

Compounds of formula I may be prepared according to scheme 2 below.

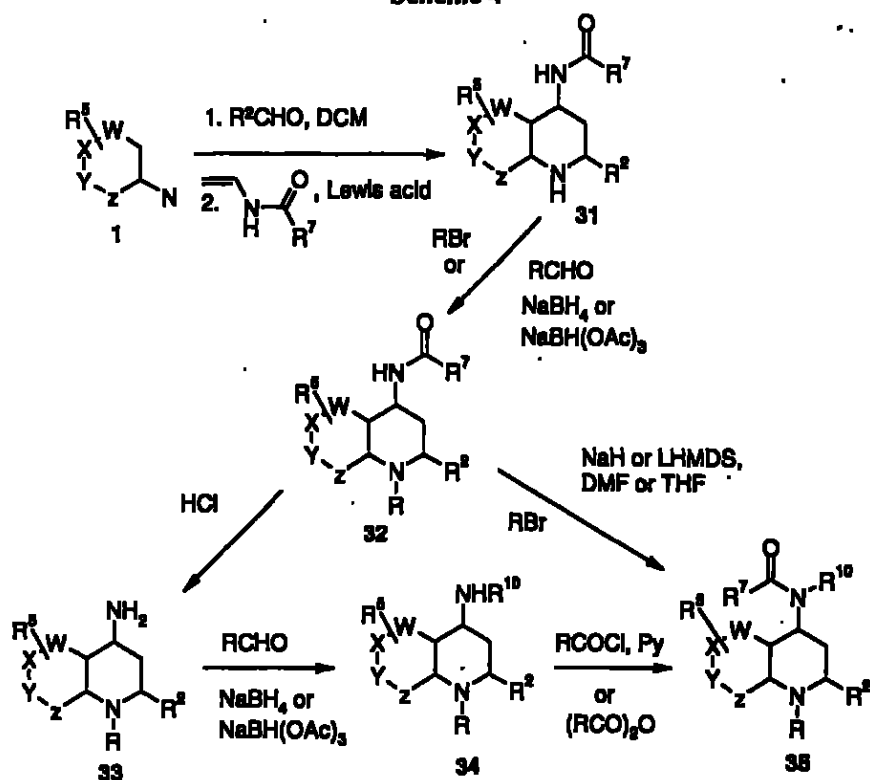
Scheme 2



As shown in Scheme 2, intermediates of general structure 19 (prepared in Scheme 1e) are converted to 23 (a compound of the invention) utilizing conditions similar to those described in Scheme 1.

Compounds of formula I may be prepared according to scheme 3 below.

Scheme 4

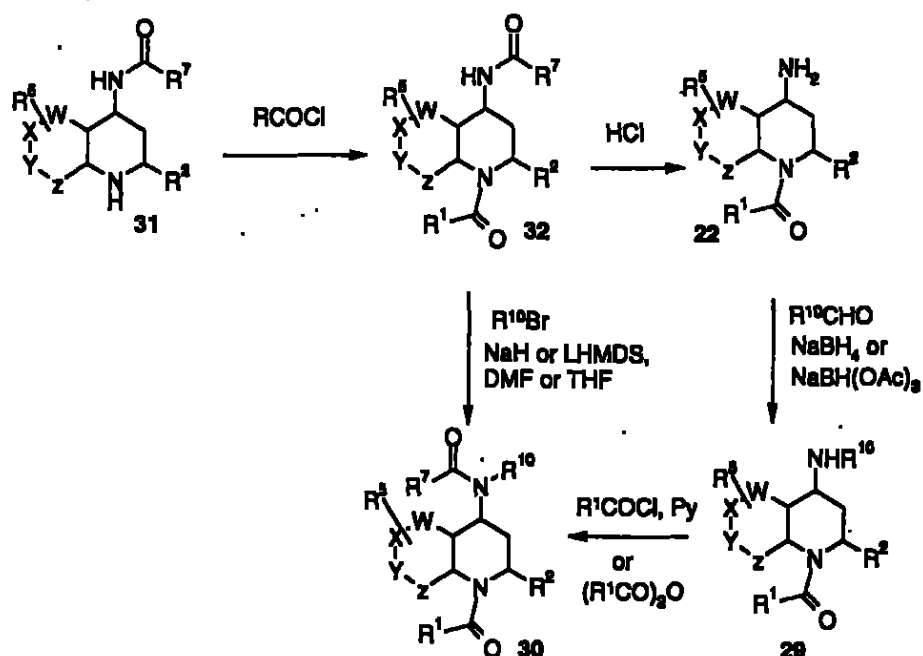


As shown in Scheme 34, heteroaryl amine 1 such as for example 2-methoxy-5-aminopyridine, can be converted to 31 by reaction of the appropriate aldehyde or ketone, followed by treatment with an N-acylated enamine in the presence of acid. Reductive amination, or alkylation provides 32, a compound of the invention, which can be further functionalized at the N-4 nitrogen by amide hydrolysis to give 33, which in turn is alkylated via reductive amination to provide 34. Compound 34 may be acylated or sulfonylated using standard procedures by one skilled in the art to provide 35. Alternatively amide 32 may be directly alkylated using an appropriate alkyl halide, alkyl tosylate, or the like, in the presence of base to provide 35.

Alternatively, compounds of the present invention may also be prepared according to Scheme 5 or known variations thereof.

Scheme 5

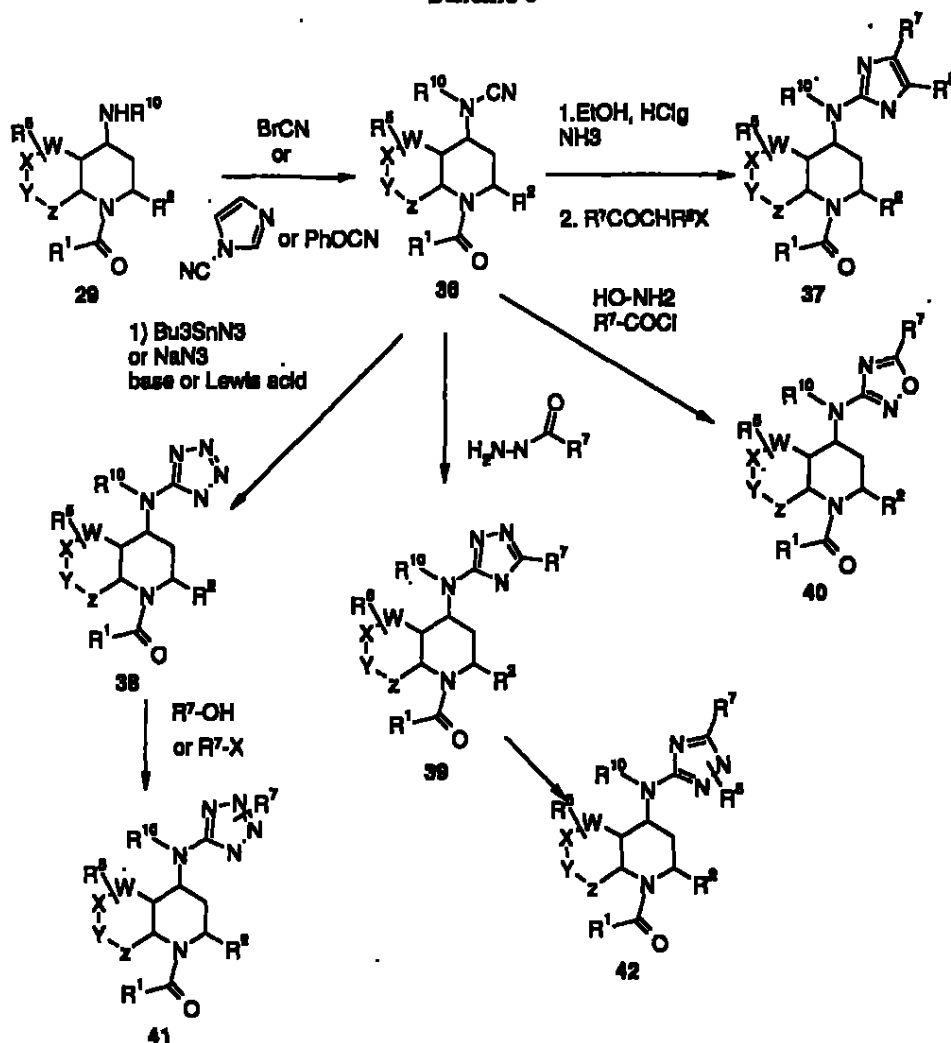
-33-



Compound 31 is acylated to provide compound 32, which in turn is selectively hydrolysed to afford amine 22. Compound 32 can be alkylated using an appropriate alkyl halide, alkyl tosylate, or the like, in the presence of base to provide 30. Alternatively, 22 can be alkylated using reductive amination conditions to afford 29, which in turn may be acylated or sulfonylated to afford 30.

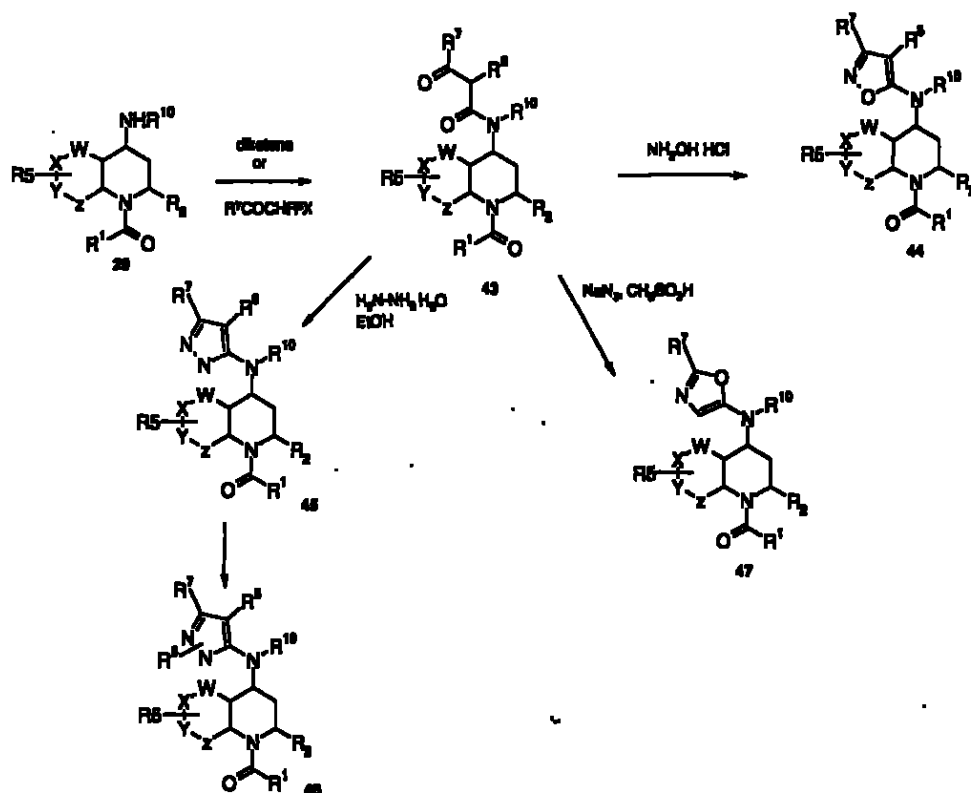
Certain compounds of formula I may be prepared as shown in Scheme 6.

Scheme 6



As shown in Scheme 6, amine 29 can be treated with for example cyanogen bromide or N-cyano imidazole in the presence or absence of base to form the N-cyano derivative 36. The synthesis of imidazole 37, tetrazole 38, triazole 39 and oxadiazole 40 is illustrated in the scheme. Tetrazole 38 can be alkylated using the appropriate alcohol under Mitsunobu conditions, or with the appropriate alkyl iodide, mesylate, or the like in the presence of base to provide 41. Triazole 39 can be alkylated using an appropriate alkyl iodide, mesylate, or the like in the presence of base to afford 42.

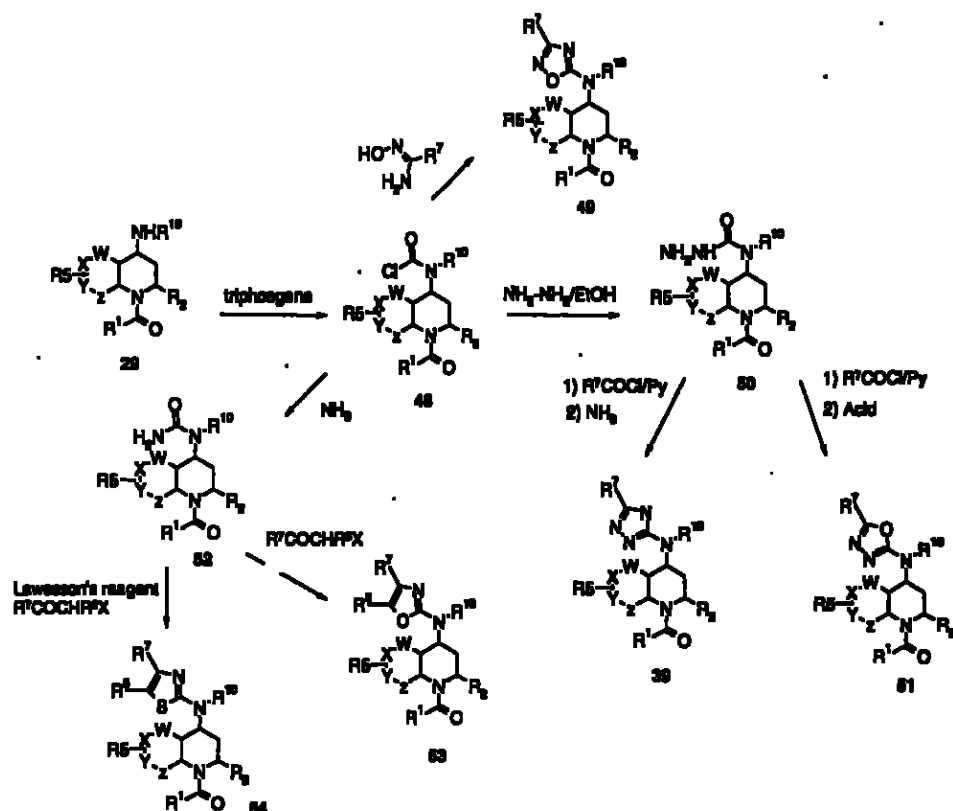
Scheme 7



As shown in scheme 7 compound 29 can be transformed to compound 43 by reaction with diketene or a α -haloketone, further treatment with hydroxylamine hydrochloride can afford isoxazole 44. Alternatively 43 can react with hydrazine in a solvent such as ethanol to afford pyrazole 45 that can be alkylated or acylated to afford compound 46.

Alternatively compound 43 can be converted into the oxazole 47 by treatment with sodium azide and methanesulfonic acid.

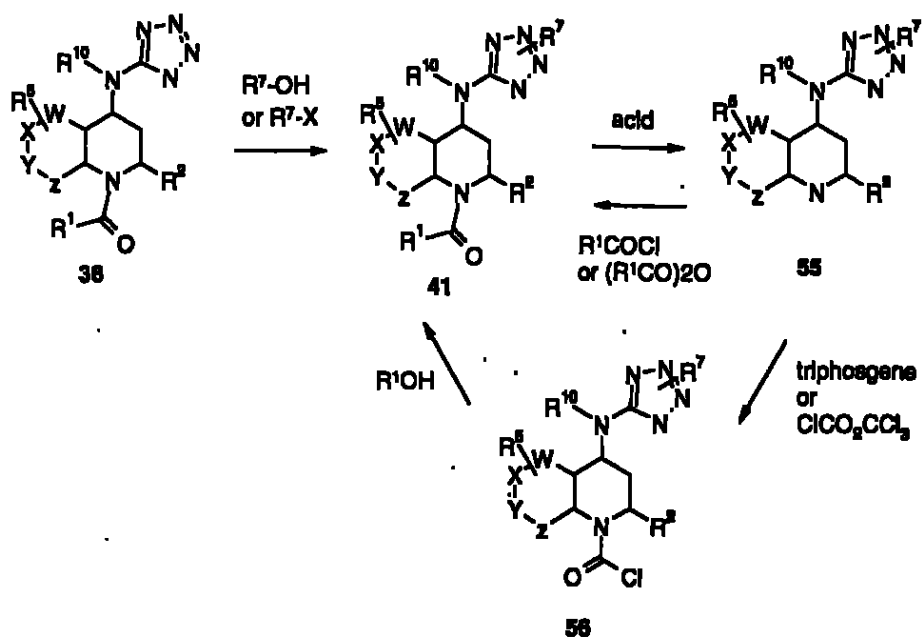
Scheme 8



As shown in scheme 8, secondary amine 29 can be transformed to the acyl chloride 48 by treatment with triphosgene. Compound 48 may be converted into the oxadiazole 49 by reaction with an appropriate amidoxime. Alternatively 48 can be reacted with hydrazine to yield compound 50. Compound 50 upon treatment with an appropriate acyl chloride in the presence of ammonia affords triazole 39 or in the presence of acid such as sulfuric acid and water affords the oxadiazole 51. Compound 48 can be treated with ammonia to yield the ureido derivative 52 that can be transformed into oxazole 53 by reaction with an α-haloketone in the presence of a base. Alternatively compound 52 can be converted to the corresponding thioamide with Lawesson's reagent and which then reacts with a α-haloketone can afford the thiazole 54.

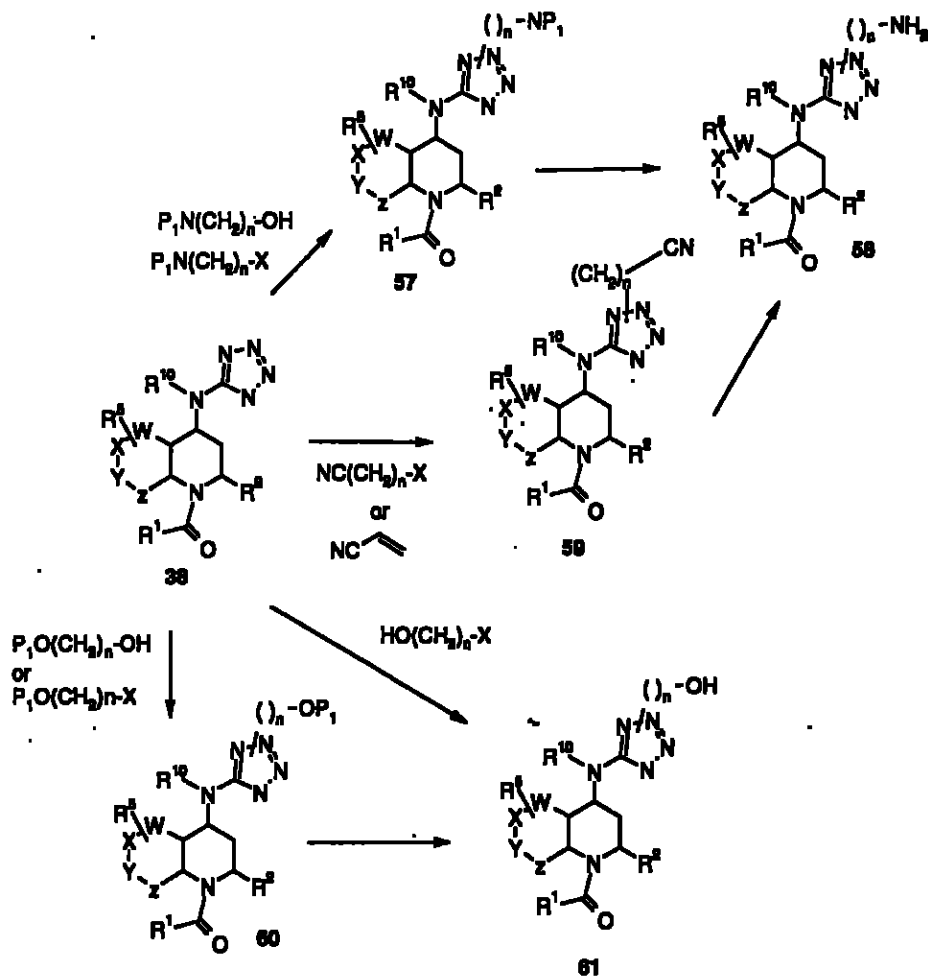
49
48

Scheme 9



As shown in scheme 9, compound 41 may be hydrolyzed to the corresponding amine 55, and may be further acylated using standard procedures by one skilled in the art to provide 41. Or alternatively 55 can be treated with triphosgene or trichloromethylchloroformate to provide 56. Compound 56 can afford compound 41 by reaction with the appropriate alcohols.

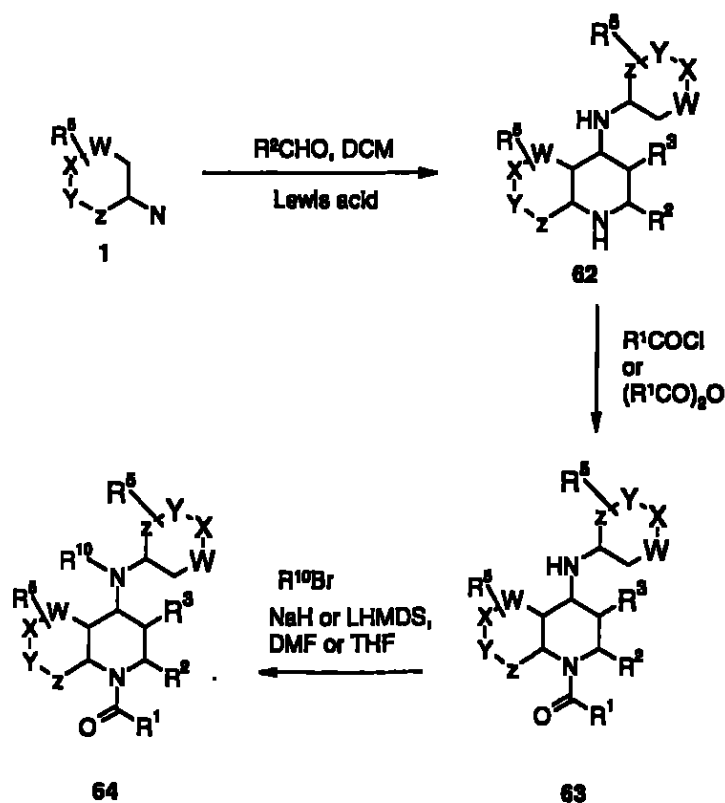
Scheme 10



As shown in Scheme 10, tetrazole 38 can be alkylated with the appropriate protected aminoalcohol under Mitsunobu conditions or with the appropriate protected aminoalkylbromide, iodide or mesylate, or the like in the presence of base to provide a protected aminoalkyltetrazole 57. Removal of P1 using methods well known in the art can yield compound 58. Alternatively, tetrazole 38 can be alkylated with the appropriate alkylcyano bromide or with the appropriate acrylonitrile under Michael reaction conditions. Cyano derivative 59 can be then reduced to the corresponding amine 58. Tetrazole 38 can be alkylated using the appropriate alcohol under Mitsunobu conditions, or with the appropriate alkyl halide or the like in the presence of base to provide 60. Removal of P1 (protecting group) using methods well known in the art can yield

compound 61. Alternatively hydroxyalkyltetrazole 61 can be obtained by alkylation of 38 with the corresponding halide in the presence of base.

Scheme 11



As shown in scheme 11, heteroaryl amine 1 can be converted to 62 by reaction with the appropriate aldehyde in the presence of acid. Compound 62 may be acylated using standard procedures by one skilled in the art to provide 63. Heteroaryl derivative 63 may be alkylated using an appropriate halide or tosylate or the like, in the presence of base to provide 64.

ASSAY

The following assay protocol and result(s) thereof demonstrating the utility and efficacy of the compounds and/or methods of the current invention are given for the purpose of illustration and are not meant to be limiting in any way.

52
51

-40-

In Vitro Cebp Inhibitor Assay: Spa Assay

An in vitro Scintillation proximity assay (SPA) has been used to test the ability of compounds of this invention to inhibit the transfer of radiolabeled cholesterol esters between HDL and LDL. This assay monitors the inhibition of the transfer of [³H]cholesterol esters from HDL (Amersham) to biotinylated LDL (Amersham) by a CETP source. CETP produced by AV-12 cells that have been created to express human CETP has been used to mediate the transfer. After 30 minutes incubation in which the radiolabeled cholesterol ester is transferred in a HEPES-NaCl based buffer, the reaction is stopped and the biotinylated LDL is bound to streptavidin/scintillant coated SPA beads (Amersham). Then the radioactive signal is measured in a Packard 96-well scintillation TopCounter with window settings fully open. A decrease in radioactive signal represents the ability of compounds of the invention to inhibit the activity of CETP.

Alternatively, additional CETP sources can be used to mediate the transfer of radiolabeled cholesterol ester in this assay. Endogenous CETP from human plasma, CETP from mice made to express human CETP, and endogenous CETP from hamsters can be used as the CETP source in this assay.

Alternatively, other sources may be used as the buffer. In addition to the HEPES-NaCl based buffer that has been used in this assay, human plasma, mouse plasma or a Tris-bufer that is high in albumin may be used as the buffer in which the transfer of radiolabeled cholesterol esters from HDL to LDL may occur.

Alternatively, other sources of radioactivity may be used to track the CETP activity in this assay. In yet another alternative, radiolabeled-LDL may be used in this assay.

Compounds of the present invention tested have shown inhibition of CETP activity below about 100 micromolar when subjected to the SPA assay procedure above.

Assay Of Cebp Activity *In Vivo*

Syrian Golden Hamsters, which express endogenous CETP, are used to assess the activity of the compounds *in vivo*. Test compounds are administered orally in selected aqueous or oil based vehicles for up to one week. At various times after dosing, ranging from 4h to 48h, blood can be obtained. CETP activity is determined by a method similar

52

-41-

to that described for the *in vitro* CETP activity assay, except that plasma from treated animals is used as the CETP source in the assay.

A strain of transgenic mice that express human CETP (Taconic, Germantown, NY) are used to test compounds of this invention. Test compounds are administered orally in selected aqueous or oil based vehicles for up to one week. At various times after dosing, ranging from 4h to 48h, blood can be obtained. CETP activity is determined by a method similar to that described for the *in vitro* CETP activity assay, except that plasma from treated animals is used as the CETP source in the assay.

Alternatively, a strain of transgenic mice that express both human CETP and human apolipoprotein A-1 (Taconic, Germantown, NY) are used to test compounds of this invention. Test compounds are administered orally in selected aqueous or oil based vehicles for up to one week. At various times after dosing, ranging from 4h to 48h, blood is obtained. CETP activity is determined by a method similar to that described for the *in vitro* CETP activity assay, except that plasma from treated animals is used as the CETP source in the assay.

Assay Of Plasma Lipids *In Vivo*

Activity of compounds of this invention *in vivo* can be determined by comparing the level of elevation of HDL cholesterol relative to control by a given amount of a compound in a CETP-containing animal species. A strain of transgenic mice that express both human CETP and human apolipoprotein A-1 (Taconic, Germantown, NY) is used to test compounds of this invention. Test compounds are administered once orally in selected aqueous or oil based vehicles. At various times after dosing, ranging from 4h to 24h, blood is obtained. Blood is allowed to clot and serum is obtained by centrifugation. HDL cholesterol levels in the serum is determined by HDL-C plus reagents (Roche/Hitachi, Indianapolis, IN) with a clinical chemistry analyzer (Roche/Hitachi, Indianapolis, IN). Additional serum lipids can be analyzed by enzymatic methods. Lipids in the VLDL, LDL and HDL fractions are analyzed by enzymatic methods after precipitation or size exclusion chromatography. An example of the elevation of HDL cholesterol levels at 8hr are summarized in table 1

Table 1. Elevation of HDL cholesterol levels at 8 hr

Compound of Example No.	Single Oral Dose (mg/kg)	% HDL cholesterol increase
8	30	313
11	30	134
15	30	91
18	30	187
19	30	52
52	30	66

The efficacy of these compounds *in vivo* can also be determined utilizing Syrian Golden Hamsters. The compounds can be tested in hamsters made hypercholesterolemic by feeding a high fat high cholesterol diet for a minimum of two weeks or in non-hypercholesterolemic hamsters fed normal chow for two weeks. Test compounds can be administered orally in selected aqueous or oil based vehicles for up to 1 week. Serum can be obtained and lipids can be analyzed by enzymatic methods. Lipids in the VLDL, LDL and HDL fractions are analyzed by enzymatic methods after precipitation or size exclusion chromatography.

Alternatively, a strain of transgenic mice that express human CETP (Taconic, Germantown, NY) are used to test the efficacy of the compounds of this invention. The hCETP mice can be made hypercholesterolemic by feeding a high fat chow diet such as TD 88051, as described by Nishina et al. (J Lipid Res., 31, 859-869 (1990)) for at least two weeks before the start of the study. Test compounds can be administered orally in selected aqueous or oil based vehicles for up to 1 week. Serum can be obtained and lipids can be analyzed by enzymatic methods. Lipids in the VLDL, LDL and HDL fractions are analyzed by enzymatic methods after precipitation or size exclusion chromatography.

Method of Treatment

As used herein, the term "effective amount" means an amount of compound of the present invention, i.e., formula I that is capable of alleviating the symptoms of the various pathological conditions herein described. The specific dose of a compound administered according to this invention will, of course, be determined by the particular circumstances surrounding the case including, for example, the compound administered, the route of administration, the state of being of the patient, and the pathological condition being

treated. A typical daily dose will contain a nontoxic dosage level of from about 0.01 mg to about 100 mg/day of a compound of the present invention. Preferred daily doses generally will be from about 1 mg to about 250 mg/day.

The compounds of this invention can be administered by a variety of routes including oral, rectal, transdermal, subcutaneous, intravenous, intramuscular, and intranasal. These compounds preferably are formulated prior to administration, the selection of which will be decided by the attending physician. Thus, another aspect of the present invention is a pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, solvate, prodrug, enantiomer or prodrug thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.

The total active ingredients in such formulations comprises from 0.1% to 99.9% by weight of the formulation. By "pharmaceutically acceptable" it is meant the carrier, diluent, excipients and salt must be compatible with the other ingredients of the formulation, and not deleterious to the recipient thereof.

Pharmaceutical formulations of the present invention can be prepared by procedures known in the art using well-known and readily available ingredients. For example, the compounds of formula I can be formulated with common excipients, diluents, or carriers, and formed into tablets, capsules, suspensions, powders, and the like. Examples of excipients, diluents, and carriers that are suitable for such formulations include the following: fillers and extenders such as starch, sugars, mannitol, and silicic derivatives; binding agents such as carboxymethyl cellulose and other cellulose derivatives, alginates, gelatin, and polyvinyl-pyrrolidone; moisturizing agents such as glycerol; disintegrating agents such as calcium carbonate and sodium bicarbonate; agents for retarding dissolution such as paraffin; resorption accelerators such as quaternary ammonium compounds; surface active agents such as cetyl alcohol, glycerol monostearate; adsorptive carriers such as kaolin and bentonite; and lubricants such as talc, calcium and magnesium stearate, and solid polyethyl glycols.

The compounds also can be formulated as elixirs or solutions for convenient oral administration or as solutions appropriate for parenteral administration, for example, by intramuscular, subcutaneous or intravenous routes. Additionally, the compounds are well suited to formulation as sustained release dosage forms and the like. The formulations

54
55

-44-

can be so constituted that they release the active ingredient only or preferably in a particular physiological location, possibly over a period of time. The coatings, envelopes, and protective matrices may be made, for example, from polymeric substances or waxes.

Compounds of formula I, generally, will be administered in a convenient formulation as determined by the attending physician. The following formulation examples are only illustrative and are not intended to limit the scope of the present invention.

Formulations

In the formulations which follow, "Active Ingredient" means a compound of formula I, a salt, solvate, racemate, enantiomer diastereomer or mixture of diastereomers, or prodrug thereof, or a combination of a compound of formula I and other effective agent useful for the practice of the invention.

Formulation 1: Gelatin Capsules

Hard gelatin capsules are prepared using the following:

Ingredient	Quantity (mg/capsule)
Active ingredient	0.1 - 1000
Starch, NF	0 - 650
Starch flowable powder	0 - 650
Silicone fluid 350 centistokes	0 - 15

The formulation above may be changed in compliance with the reasonable variations provided.

A tablet formulation is prepared using the ingredients below:

Formulation 2: Tablets

Ingredient	Quantity (mg/tablet)
Active ingredient	2.5 - 1000
Cellulose, microcrystalline	200 - 650
Silicon dioxide, fumed	10 - 650
Stearate acid	5 - 15

The components are blended and compressed to form tablets.

Alternatively, tablets each containing 2.5 - 1000 mg of active ingredient are made up as follows:

Formulation 3: Tablets

Ingredient	Quantity (mg/tablet)
Active ingredient	25 - 1000
Starch	45
Cellulose, microcrystalline	35
Polyvinylpyrrolidone (as 10% solution in water)	4
Sodium carboxymethyl cellulose	4.5
Magnesium stearate	0.5
Talc	1

The active ingredient, starch, and cellulose are passed through a No. 45 mesh U.S. sieve and mixed thoroughly. The solution of polyvinylpyrrolidone is mixed with the resultant powders that are then passed through a No. 14 mesh U.S. sieve. The granules so produced are dried at 50-60 °C and passed through a No. 18 mesh U.S. sieve. The sodium carboxymethyl starch, magnesium stearate, and talc, previously passed through a No. 60 U.S. sieve, are then added to the granules, which after mixing, are compressed on a tablet machine to yield tablets.

Suspensions each containing 0.1 - 1000 mg of medicament per 5 ml dose are made as follows:

Formulation 4: Suspensions

Ingredient	Quantity (mg/5 ml)
Active ingredient	0.1 - 1000 mg
Sodium carboxymethyl cellulose	50 mg
Syrup	1.25 mg
Benzoic acid solution	0.10 mL
Flavor	q.v.
Color	q.v.
Purified water to	5 mL

The medicament is passed through a No. 45 mesh U.S. sieve and mixed with the sodium carboxymethyl cellulose and syrup to form a smooth paste. The benzoic acid solution, flavor, and color are diluted with some of the water and added, with stirring. Sufficient water is then added to produce the required volume.

An aerosol solution is prepared containing the following ingredients:

Formulation 5: Aerosol

Ingredient	Quantity (% by weight)
Active ingredient	0.25
Ethanol	25.75
Propellant 22 (Chlorodifluoromethane)	70.00

The active ingredient is mixed with ethanol and the mixture added to a portion of the propellant 22, cooled to about 30 °C and transferred to a filling device. The required amount is then fed to a stainless steel container and diluted with the remaining propellant. The valve units are then fitted to the container.

Formulation 6: Intravenous Solution

Ingredient	Quantity
Active ingredient	50 mg
Isotonic saline	1,000 mL

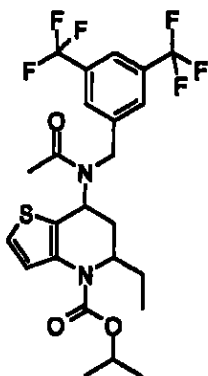
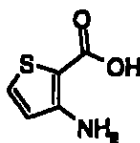
The solution of the above ingredients is intravenously administered to a patient at a rate of about 1 mL per minute.

Examples

The following examples are illustrative of compounds made or compounds that could be made by one of skill in the art following the teachings disclosed herein and known to one of skill in the art and requiring minimal experimentation. The disclosed examples should in no way limit the scope of the claims.

Example 1

7-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-5-ethyl-6,7-dihydro-5H-thieno[3,2-b]pyridine-4-carboxylic acid isopropyl-ester

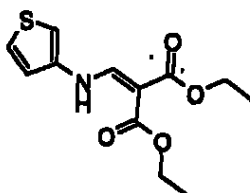
**Step 1. Preparation of 3-Amino-thiophene-2-carboxylic acid**

60
54

-48-

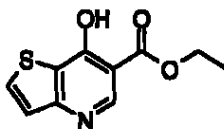
Add 5 N NaOH (50 ml) to a solution of methyl 3-aminothiophene-2-carboxylate (7.86, 50.0 mmole) in methanol (250 ml). Heat the reaction mixture at 60 °C overnight. Adjust the pH to about 6 to 7 by adding 1 N HCl. Extract with ethyl acetate (5 x 200 ml). Combine the organic layers, dry over Na₂SO₄. Filter and concentrate to provide 3-aminothiophene-2-carboxylic acid (5.84 g, 82%) as a white powder, which was used immediately for the next step. MS (ES⁺): 144 (M+H); (ES⁻): 142 (M-H).

Step 2. Preparation of 2-(Thiophen-3-ylaminomethylene)-malonic acid diethyl ester



Add diethyl ethoxymethylenemalonate (8.99 ml, 44.9 mmol) to a solution of 3-aminothiophene-2-carboxylic acid (5.84 g, 40.8 mmol) in toluene (100 ml). Heat the mixture under reflux overnight. Evaporate the solvent *in vacuo*. Purify using silica gel column chromatography (gradient eluent, 0-20% ethyl acetate in hexane) to provide 2-(thiophen-3-ylaminomethylene)-malonic acid diethyl ester (7.86 g, 86%) as a white crystalline solid. MS (ES⁺): 270 (M+H).

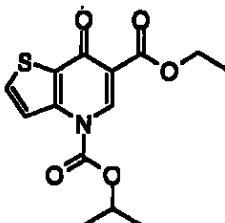
Step 3. Preparation of 7-Hydroxy-thieno[3,2-b]pyridine-6-carboxylic acid ethyl ester



Add 2-(thiophen-3-ylaminomethylene)-malonic acid diethyl ester (7.66 g, 28.4 mmol) to refluxing phenyl ether (100 ml) over a period of 5 min under nitrogen. After the addition is complete, keep the reaction under reflux for 30 min. Cool the reaction mixture to room temperature, and then pour it into ethyl acetate (1000 ml). Collect the brown precipitate by filtration to obtain 7-hydroxy-thieno[3,2-b]pyridine-6-carboxylic acid ethyl ester (4.82 g, 76%). MS (ES⁺): 224 (M+H); (ES⁻): 222 (M-H).

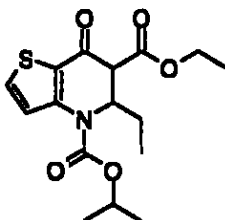
-49-

Step 4. Preparation of 7-Oxo-7*H*-thieno[3,2-*b*]pyridine-4,6-dicarboxylic acid 6-ethyl ester 4-isopropyl ester



Add pyridine (1.20 ml, 14.8 mmol) to a suspension of 7-hydroxy-thieno[3,2-*b*]pyridine-6-carboxylic acid ethyl ester (1.10 g, 4.93 mmol) in dichloromethane (50 ml), and then add isopropyl chloroformate (1.0 N in toluene, 14.8 ml). Stir the reaction mixture at room temperature overnight. Wash the mixture with 1 N HCl (50 ml) followed by brine (3 × 50 ml). Separate the organic layer, dry over sodium sulfate, filter and concentrate. Purify using silica gel column chromatography (gradient eluent, 0-60% ethyl acetate in hexane) to provide 7-oxo-7*H*-thieno[3,2-*b*]pyridine-4,6-dicarboxylic acid 6-ethyl ester 4-isopropyl ester (1.37 g, 90%) as a white crystalline solid. MS (ES⁺): 310 (M+H).

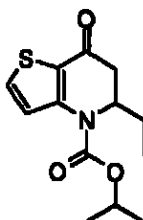
Step 5. Preparation of 5-Ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-5*H*-thieno[3,2-*b*]pyridine-4,6-dicarboxylic acid 6-ethyl ester 4-isopropyl ester



Mix 7-oxo-7*H*-thieno[3,2-*b*]pyridine-4,6-dicarboxylic acid 6-ethyl ester 4-isopropyl ester (0.512 g, 1.66 mmol) and copper(I) iodide (0.695 g, 3.65 mmol) in THF (35 ml). Cool the mixture to -78 °C. Inject ethyl magnesium bromide (3.0 M in diethyl ether, 1.66 ml) and stir for 1.5 h. Add another portion of ethyl magnesium bromide (3.0 M in diethyl ether, 3.30 ml) and keep the reaction at -78 °C for one more hour. Warm up to -20 °C overnight in a freezer. Pour the reaction mixture into saturated ammonium chloride solution (200 ml). Extract with ethyl acetate (3 × 200 ml). Combine all the organic layers, dry over Na₂SO₄, filter and concentrate to give 5-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-5*H*-

thieno[3,2-b]pyridine-4,6-dicarboxylic acid 6-ethyl ester 4-isopropyl ester (0.520 g, 93%) as a crude oil. MS (ES⁺): 340 (M+H).

Step 6. Preparation of 5-Ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-5H-thieno[3,2-b]pyridine-4-carboxylic acid isopropyl ester

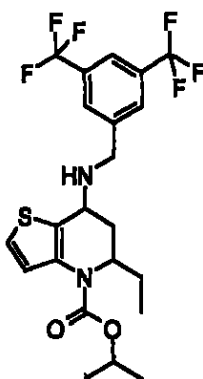


Add lithium chloride (0.162 g, 3.83 mmol) in one portion to a mixture of 5-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-5H-thieno[3,2-b]pyridine-4,6-dicarboxylic acid 6-ethyl ester 4-isopropyl ester (0.520 g, 1.53 mmol) in dimethylsulfoxide (15 ml) and water (2 drops). Heat the mixture at 160 °C for 4 h. Cool the reaction to room temperature and partition between ethyl acetate (50 ml) and brine (50 ml). Separate the organic layer and wash with brine (3 × 50 ml). Dry the organic portion over sodium sulfate, filter and concentrate. Purify using silica gel column chromatography (gradient eluent, 0-15% ethyl acetate in hexane) to give 5-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-5H-thieno[3,2-b]pyridine-4-carboxylic acid isopropyl ester (0.236 g, 58% for two steps) as an oil. MS (ES⁺): 268 (M+H).

Step 7. Preparation of 7-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzylamino)-5-ethyl-6,7-dihydro-5H-thieno[3,2-b]pyridine-4-carboxylic acid isopropyl ester

62

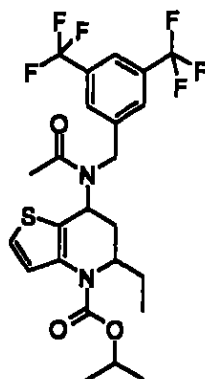
-51-



Inject titanium(IV)isopropoxide (0.372 ml, 1.26 mmol) to a mixture of 5-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-5H-thieno[3,2-b]pyridine-4-carboxylic acid isopropyl ester (0.225 g, 0.842 mmol), 3,5-bis(trifluoromethyl)benzylamine (0.211 g, 0.842 mmol), and then stir at room temperature for 4 h. Inject a solution of sodium cyanoborohydride (0.212 g, 3.37 mmol) in methanol (8 ml) to the reaction mixture and continue to stir at room temperature overnight. Add another portion of solution of sodium cyanoborohydride (0.212 g, 3.37 mmol) in methanol (8 ml) and continue to stir for 4 h. Add sodium borohydride (0.159 g, 4.21 mmol) and heat the reaction at 60 °C overnight. Treat the mixture with 0.1 N sodium hydroxide (25 ml) for 10 minutes, and then filter through a Celite® pad. Wash the filtered residue thoroughly with ethyl acetate. Separate the organic layer, wash with brine (3 × 50 ml), dry over Na₂SO₄, filter and concentrate to provide crude 7-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamino)-5-ethyl-6,7-dihydro-5H-thieno[3,2-b]pyridine-4-carboxylic acid isopropyl ester (0.315 g) which was elaborated without further purification. MS (ES+): 495 (M+H).

-52-

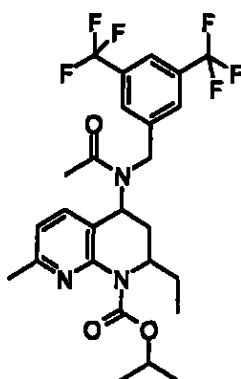
Step 8. Preparation of 7-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-5-ethyl-6,7-dihydro-5H-thieno[3,2-b]pyridine-4-carboxylic acid isopropyl ester



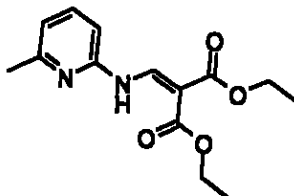
Inject acetic anhydride (0.250 ml, 2.65 mmol) dropwise to a solution of crude 7-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamino)-5-ethyl-6,7-dihydro-5H-thieno[3,2-b]pyridine-4-carboxylic acid isopropyl ester (0.120 g, 0.243 mmol) and pyridine (0.250 ml, 3.10 mmol) in dichloromethane (1 ml) at room temperature. Stir the mixture at room temperature for 16 h. Evaporate the solvents and purify the resulting residue using silica gel column chromatography (gradient eluent, 0-35% ethyl acetate in hexane) to provide the title compound (0.0290 g, 22%). MS (ES+): 559 (M+Na); (ES-): 535 (M-H).

Example 2

4-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-7-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,8]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester

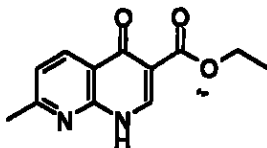


Step 1. Preparation of 2-[(6-Methyl-pyridin-2-ylamino)-methylene]-malonic acid diethyl ester



Add diethyl ethoxymethylenemalonate (10.0 ml, 55.0 mmol) to a solution of 6-methyl-pyridin-2-ylamine (5.41 g, 50.0 mmol) in toluene (100 ml). Heat the mixture under reflux overnight. Evaporate the solvent *in vacuo* to provide 2-[(6-methyl-pyridin-2-ylamino)-methylene]-malonic acid diethyl ester (14.8 g) as a white solid. MS (ES+): 279 (M+H).

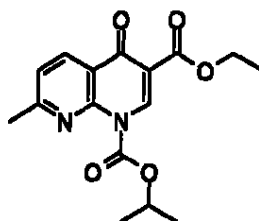
Step 2. Preparation of 7-Methyl-4-oxo-1,4-dihydro-[1,8]naphthyridine-3-carboxylic acid ethyl ester



Add 2-[(6-methyl-pyridin-2-ylamino)-methylene]-malonic acid diethyl ester (14.8 g) to the refluxing phenyl ether (100 ml) over a period of 5 min under nitrogen. After the addition is complete, keep the reaction under reflux for 3 h. Cool it to room temperature, and then pour the reaction mixture into 1:1 hexane/ethyl acetate (2000 ml). Collect the brown precipitate by filtration to obtain 7-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-[1,8]naphthyridine-3-carboxylic acid ethyl ester (8.35 g, 72% for two steps). MS (ES+): 233 (M+H); (ES-): 231 (M-H).

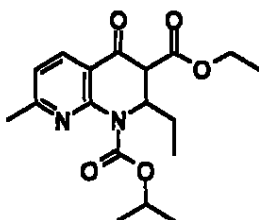
Step 3. Preparation of 7-Methyl-4-oxo-4H-[1,8]naphthyridine-1,3-dicarboxylic acid 3-ethyl ester 1-isopropyl ester

-54-



Add pyridine (2.43 ml, 30.0 mmol) to a suspension of 7-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-[1,8]naphthyridine-3-carboxylic acid ethyl ester (2.32 g, 10.0 mmol) in dichloromethane (100 ml), and then add isopropyl chloroformate (1.0 N in toluene, 30.0 ml). Stir the reaction mixture at room temperature overnight. Wash with brine (3 × 100 ml). Separate the organic layer, dry over Na_2SO_4 , filter, and concentrate. Purify using silica gel column chromatography (gradient eluent, 0-60% ethyl acetate in hexane) to provide 7-methyl-4-oxo-4H-[1,8]naphthyridine-1,3-dicarboxylic acid 3-ethyl ester 1-isopropyl ester (1.31 g, 41%). MS (ES⁺): 319 (M+H).

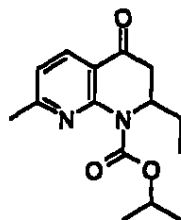
Step 4. Preparation of 2-Ethyl-7-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-2H-[1,8]naphthyridine-1,3-dicarboxylic acid 3-ethyl ester 1-isopropyl ester



Mix 7-methyl-4-oxo-4H-[1,8]naphthyridine-1,3-dicarboxylic acid 3-ethyl ester 1-isopropyl ester (1.21 g, 3.80 mmol) and copper(I) iodide (1.59 g, 8.36 mmol) in THF (75 ml). Cool the mixture to -78 °C. Inject ethyl magnesium bromide (3.0 M in diethyl ether, 7.60 ml) and stir for 2 h. Warm up to -20 °C and keep the reaction at that temperature for 3 h. Pour the reaction mixture into saturated ammonium chloride solution (100 ml). Extract with ethyl acetate (3 × 100 ml). Combine the organic layers, dry over sodium sulfate, filter and concentrate. Purify using silica gel column chromatography (gradient eluent, 0-60% ethyl acetate in hexane) to provide 2-ethyl-7-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-2H-[1,8]naphthyridine-1,3-dicarboxylic acid 3-ethyl ester 1-isopropyl ester (0.715 g, 54%). MS (ES⁺): 349 (M+H).

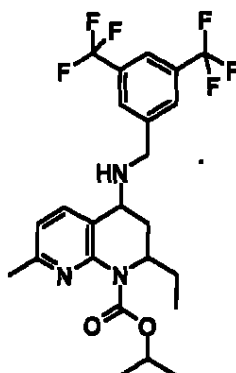
67
66

Step 5. Preparation of 2-Ethyl-7-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-2H-[1,8]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester



Add lithium chloride (0.216 g, 5.10 mmol) in one portion to a mixture of 2-ethyl-7-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-2H-[1,8]naphthyridine-1,3-dicarboxylic acid 3-ethyl ester 1-isopropyl ester (0.710 g, 2.04 mmol) in dimethylsulfoxide (20 ml) and water (4 drops). Heat the mixture at 160 °C for 3 h. Cool down to room temperature, partition between ethyl acetate (100 ml) and brine (100 ml). Separate the organic layer, wash with brine (3 × 100 ml). Dry over sodium sulfate, filter and concentrate. Purify using silica gel column (gradient eluent, 0-20% ethyl acetate in hexane) to provide 2-ethyl-7-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-2H-[1,8]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (0.457 g, 81) as a pale yellow solid. MS (ES⁺): 277 (M+H).

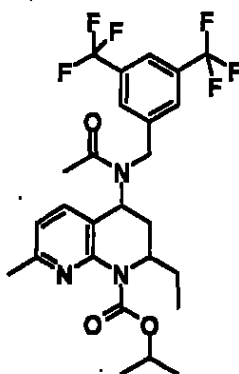
Step 6. Preparation of 4-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2-ethyl-7-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,8]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester



Inject titanium(IV)isopropoxide (0.0870 ml, 0.299 mmol) to a mixture of 2-ethyl-7-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-2H-[1,8]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (0.055 g, 0.199 mmol), and 3,5-bis(trifluoromethyl)benzylamine (0.0500 g, 0.199 mmol),

and then stir at room temperature for 6 h. Add methanol (2 ml) followed by NaBH_4 (0.0380 g, 0.995 mmol) and stir at room temperature overnight. Treat the mixture with 1 N sodium hydroxide (2 ml) and ethyl acetate (5 ml), and then filter through a Celite® pad. Wash the filtered residue thoroughly with ethyl acetate (30 ml). Separate the organic layer, wash with brine (3 x 50 ml), dry over sodium sulfate, filter, and concentrate to provide crude 4-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2-ethyl-7-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,8]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (0.0900 g) which was elaborated without further purification. MS (ES+): 504 (M+H).

Step 7. Preparation of 4-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-7-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,8]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester



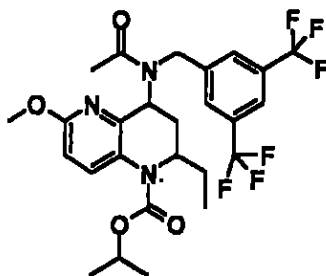
Inject acetic anhydride (0.250 ml, 2.65 mmol) dropwise to a solution of crude 4-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2-ethyl-7-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,8]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (0.090 g, 0.199 mmol) and pyridine (0.250 ml, 3.10 mmol) in dichloromethane (1 ml) at room temperature. Stir the mixture at room temperature for 16 h. Evaporate the solvents and purify using silica gel column chromatography (gradient eluent, 0-40% ethyl acetate in hexane) to provide the title compound (0.0650 g, 66%). MS (ES+): 546 (M+H).

Example 3

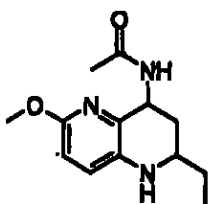
(+/-)-cis-4-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester

69
68

-57-

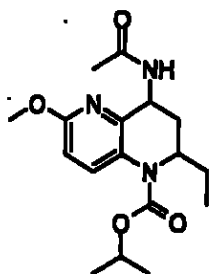


Step 1. Preparation of (+/-)-cis-(2-Ethyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-[1,5] naphthyridin-4-yl)acetamide



Dissolve 6-methoxy-pyridin-3-ylamine (1.05 g, 8.05 mmol) in anhydrous dichloromethane (35 mL), add sodium sulfate (1.14 g) and cool the reaction mixture to -20 °C. Add propionaldehyde (0.659 mL, 8.85 mmol) and stir the mixture from -20 to 0 °C for 1.5 h. Filter the sodium sulfate and add *N*-vinyl acetamide (0.706 g, 8.85 mmol) to the filtrate at -20 °C followed by boron trifluoride diethyl etherate (0.088 mL, 0.805 mmol). Stir the reaction mixture from -20 to -10 °C for 2 h. Remove the solvent *in vacuo* and chromatograph the residue over a silica cartridge, eluting with hexanes/ethyl acetate to afford the title compound (1.25 g, 63%). MS (ES⁺): 250 (M+H).

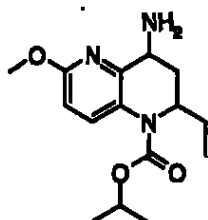
Step 2. Preparation of (+/-)-cis-4-Acetylamino-2-ethyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester



-58-

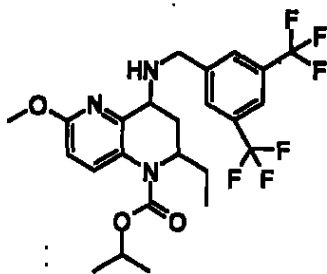
Add isopropyl chloroformate (3.10 mL, 2.82 mmol, 1.0 M in toluene) dropwise to a solution of (+/-)-cis-*N*-(2-ethyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-[1,5]naphthyridin-4-yl)acetamide (702 mg, 3.102 mmol) and pyridine (0.677 mL, 8.46 mmol) in dichloromethane (15 mL) at 0 °C under an atmosphere of nitrogen and stir at room temperature for 10 min. Add 1 M HCl and separate the layers. Extract the aqueous layer with dichloromethane. Dry the organic layers over anhydrous sodium sulfate, filter, and remove the solvent under reduced pressure, to afford the title compound (895 mg, 95%). MS (ES+): 336 (M+H).

Step 3. Preparation of (+/-)-cis-4-Amino-2-ethyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester



Heat at 80 °C a solution of (+/-)-cis-4-acetylamino-2-ethyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (100 mg, 0.298 mmol) in 5 N HCl (1 mL) for 4 h. Cool the reaction mixture to room temperature, pour the crude onto a saturated solution of sodium carbonate and extract with dichloromethane. Dry the organic layer over anhydrous sodium sulfate, filter, and remove the solvent under reduced pressure, to afford the title compound (85 mg, 98%). MS (ES+): 277 (M-NH₂).

Step 4. Preparation of (+/-)-cis-4-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2-ethyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester

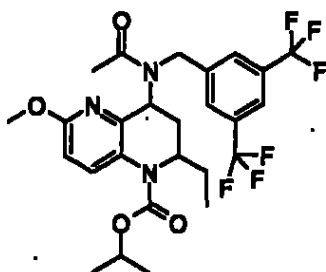


97
70

-59-

Add sodium triacetoxyborohydride (0.091 mg, 0.409 mmol) to a mixture of 3,5-bis(trifluoromethyl)benzaldehyde (0.045 mL, 0.273 mmol), acetic acid (0.018 mL, 0.303 mmol) and (+/-)-cis-4-amino-2-ethyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (0.08 mg, 0.273 mmol) in dichloroethane (3 mL). Stir the mixture at room temperature under an atmosphere of nitrogen for 14 h. Add a saturated solution of ammonium chloride, separate the layers, and extract the aqueous layer with dichloromethane. Dry the combined organic layers over anhydrous sodium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure. Purify the residue by flash chromatography, eluting with hexanes/ethyl acetate, to afford the title compound (125 mg, 88%). MS (ES+): 520 (M+H).

Step 5. Preparation of (+/-)-cis-4-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester



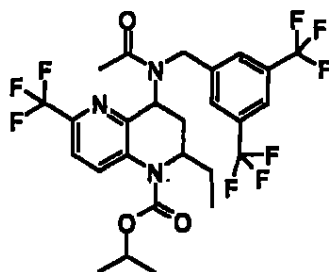
Add acetic anhydride (0.023 mL, 1.205 mmol) to a solution of (+/-)-cis-4-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2-ethyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (125 mg, 0.241 mmol) and pyridine (0.097 mL, 1.205 mmol) in dichloromethane (2 mL), and stir at room temperature for 14 h. Remove the solvent under reduced pressure and purify the residue by flash chromatography, eluting with hexanes/ethyl acetate, to afford the title compound (105 mg, 78%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.66-0.72 (m, 3H), 1.20-1.29 (m, 7H), 1.33-1.69 (m, 3H), 2.01-2.21 (m, 3H), 2.26-2.33 (m, 1H), 3.82, 3.86 (s, 3H), 4.22-4.28 (m, 1H), 4.81-5.01 (m, 2H), 6.59, 6.65 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.61-7.73 (m, 4H). MS (ES+): 562 (M+H).

Example 4

(+/-)-cis-4-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester

92
71

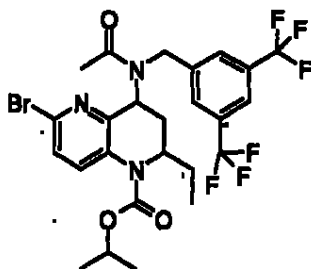
-60-



Prepare the title compound by essentially following the procedures described in Example 3, Steps 1 – 5, by replacing 6-methoxy-pyridin-3-ylamine with 6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl-amine in Example 3, Step 1. MS (ES+): 600 (M+H).

Example 5

(+/-)-cis-4-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-bromo-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester

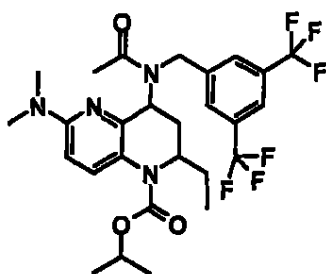


Prepare the title compound by essentially following the procedures described in Example 3, Steps 1 – 5, by replacing 6-methoxy-pyridin-3-ylamine with 6-bromo-pyridin-3-ylamine in Example 3, Step 1. MS (ES+): 610, 612 (M+H).

Example 6

(+/-)-cis-4-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-dimethylamino-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester

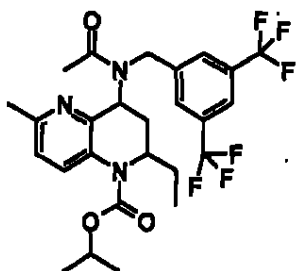
-61-



Add *N,N*-dimethylamine 40% in water (0.5 mL) to a solution of (+/-)-cis-4-[acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-bromo-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (60 mg, 0.098 mmol) in dimethylsulfoxide (0.2 mL) and heat the mixture at 100 °C in a sealed tube for 15 h. Cool the reaction mixture to room temperature, add water and extract with ethyl acetate. Dry the organic layer over anhydrous sodium sulfate, filter, and remove the solvent under reduced pressure. Chromatograph the residue over a silica gel cartridge, eluting with hexanes/ethyl acetate to provide the title compound (32 mg, 57%). MS (ES⁺): 575 (M+H).

Example 7

(+/-)-cis-4-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester

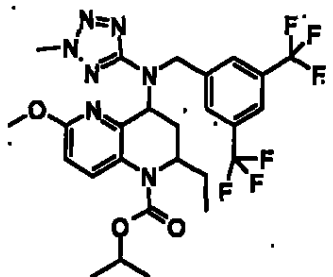


Add 1,1'-bis(diphenylphosphino)(II) chloride, complex with dichloromethane (9 mg, 0.012 mmol) to a suspension of (+/-)-cis-4-[acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-bromo-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (50 mg, 0.08 mmol), methyl boronic acid (15 mg, 0.24 mmol) and cesium fluoride (40 mg, 0.28 mmol) in dry dioxane (1.5 mL) and heat the mixture at 80 °C in a sealed tube for 15 h. Cool the reaction mixture to room temperature, add water and extract with dichloromethane. Dry the organic layer over anhydrous sodium sulfate, filter and remove

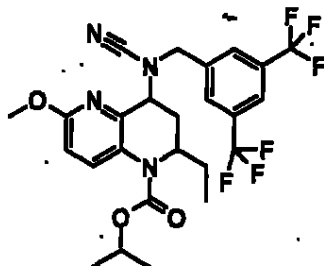
the solvent under reduced pressure. Chromatograph the residue over a silica gel cartridge, eluting with hexanes/ethyl acetate to provide the title compound (37 mg, 84%). MS (ES⁺): 546 (M+H).

Example 8

(+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-2-methyl-2H-tetrazol-5-yl]-amino]-2-ethyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester



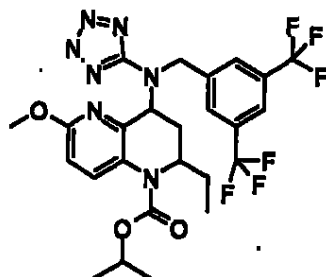
Step 1. Preparation of (+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-cyano-amino]-2-ethyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester



Add diisopropylethylamine (0.146 mL, 0.962 mmol) followed by cyanogen bromide (63 mg, 0.577 mmol) to a solution of (+/-)-cis-4-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2-ethyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (200 mg, 0.385 mmol) in dry tetrahydrofuran (5 mL) and stir the mixture at room temperature for 15 h. Add water, separate the layers, and extract the aqueous layer with ethyl acetate. Dry the combined organic layers over anhydrous sodium sulfate, filter and remove the solvent under reduced pressure. Purify the residue by flash chromatography, eluting with hexanes/ethyl acetate, to afford the title compound (104 mg, 50%). MS (ES⁺): 545 (M+H).

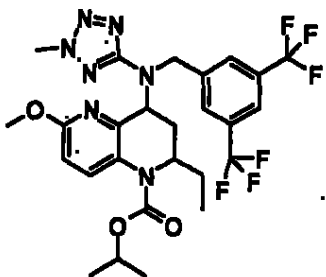
95
74

Step 2. Preparation of (+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester



Heat at 120 °C a mixture of (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-cyano-amino]-2-ethyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (100 mg, 0.184 mmol), sodium azide (17 mg, 0.258 mmol) and triethyl amine hydrochloride (35 mg, 0.258 mmol) in dry toluene under an atmosphere of nitrogen for 8 h. Then add more sodium azide (6 mg) and triethyl amine hydrochloride (13 mg) and heat the mixture for 4 h. Cool to room temperature, dilute with ethyl acetate, and wash with 1 N HCl. Dry the organic layer over anhydrous sodium sulfate, filter, and remove the solvent under reduced pressure. Purify the residue by flash chromatography, eluting with hexanes/ethyl acetate, to afford the title compound (61 mg, 50%). MS (ES+): 588 (M+H).

Step 3. Preparation of (+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester

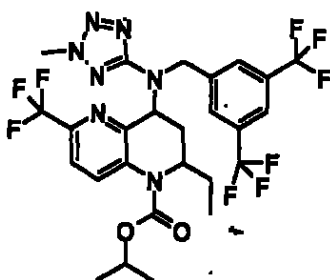


-64-

Add triphenylphosphine (27 mg, 0.104 mmol), methanol (17 mg, 0.52 mmol), and diisopropylazodicarboxylate (0.018 mL, 0.104 mmol) to a solution of (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester in dry dichloromethane (1 mL) and stir the mixture for 15 h at room temperature. Remove the solvent *in vacuo* and purify the residue by silica gel chromatography, eluting with ethyl acetate/hexanes to afford the title compound (41 mg, 66%). MS (ES+): 602 (M+H).

Example 9

(+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-2-methyl-2H-tetrazol-5-yl]-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester



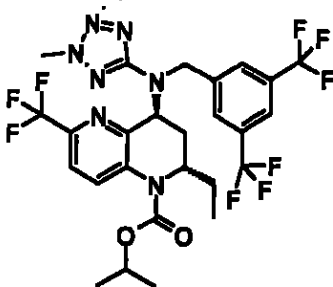
Prepare the title compound by essentially following the procedures described in Example 8 (Steps 1-3), by replacing (+/-)-cis-4-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2-ethyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester with (+/-)-cis-4-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (from Example 4) in Example 8, Step 1. MS (ES+): 640 (M+H).

Example 10

(2S,4R)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-2-methyl-2H-tetrazol-5-yl]-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester

87
76

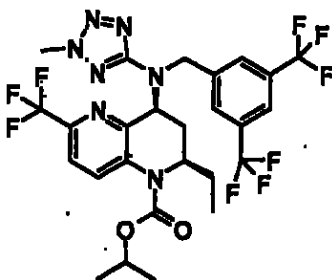
-65-



Obtain the title compound by chiral resolution of (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-2-methyl-2H-tetrazol-5-yl]-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (Example 9) on a Chiralpak AD (4.6 × 150 mm), flow rate 0.6 mL/min, solvents: 10% propan-2-ol in heptane with *N,N*-dimethylethylamine, R_t = 5.2 min, wavelength: 270 nm. EE = 100%. MS (ES+): 640 (M+H).

Example 11

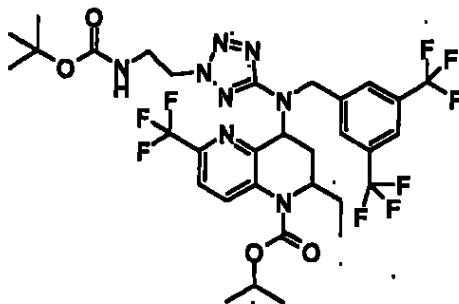
(2*R*,4*S*)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-2-methyl-2H-tetrazol-5-yl]-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester



Obtain the title compound by chiral resolution of (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-2-methyl-2H-tetrazol-5-yl]-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (Example 9) on a Chiralpak AD (4.6 × 150 mm), flow rate 0.6 mL/min, solvents: 10% propan-2-ol in heptane with *N,N*-dimethylethylamine, R_t = 6.1 min, wavelength: 270 nm. EE = 100%. MS (ES+): 640 (M+H).

Example 12

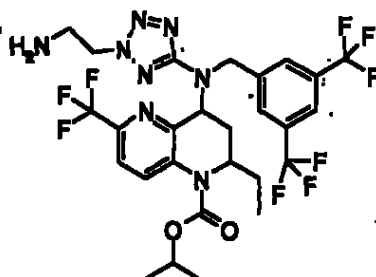
(+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-[2-(2-*tert*-butoxycarbonylamino-ethyl)-2*H*-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester



Prepare the title compound by essentially following the procedures described in Example 8, Step 3, by replacing methanol with (2-amino-ethyl) carbamic acid *tert*-butyl ester and (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2*H*-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester with (+/-)-cis-4-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester. MS (ES+): 767 (M-H).

Example 13

(+/-)-cis-4-[[2-(2-Amino-ethyl)-2*H*-tetrazol-5-yl]-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester

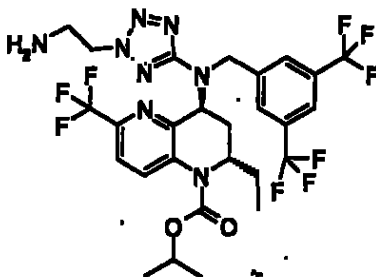


Add trifluoroacetic acid (1 mL) to a solution of (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-[2-(2-*tert*-butoxycarbonylamino-ethyl)-2*H*-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (61 mg, 0.079 mmol) in dichloromethane (3 mL) and stir the mixture at room temperature for

3 h. Pour the reaction mixture onto a saturated solution of sodium bicarbonate and extract with dichloromethane. Dry the organic layer over anhydrous sodium sulfate, filter, and remove the solvent under reduced pressure. Purify the residue by silica gel chromatography, eluting with ethyl acetate, to afford the title compound (24 mg, 45%). MS (ES⁺): 669 (M+H).

Example 14

(2*S*,4*R*)-cis-4-[[2-(2-Amino-ethyl)-2*H*-tetrazol-5-yl]-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester

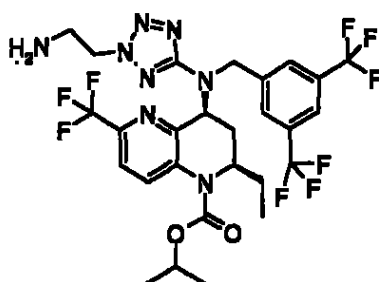


Obtain the title compound by chiral resolution of (+/-)-cis-4-[[2-(2-amino-ethyl)-2*H*-tetrazol-5-yl]-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (Example 13) on a Chiralpak AD (4.6 × 150 mm), flow rate 0.6 mL/min, solvents: 10% absolute ethanol in heptane with dimethylethylamine, *R_t* = 5.2 min, wavelength: 270 nm. EE >97%. MS (ES⁺): 669 (M+H).

Example 15

(2*R*,4*S*)-cis-4-[[2-(2-Amino-ethyl)-2*H*-tetrazol-5-yl]-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester

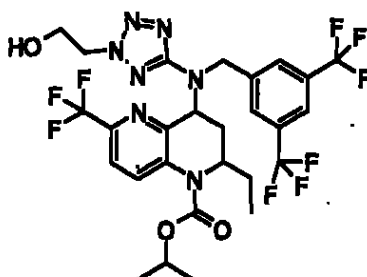
-68-



Obtain the title compound by chiral resolution of (+/-)-cis-4-[[2-(2-amino-ethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (Example 13) on a Chiralpak AD (4.6 × 150 mm), flow rate 0.6 mL/min, solvents: 10% absolute ethanol in heptane with dimethylethylamine, R_f = 6.1 min, wavelength: 270 nm. EE >97%. MS (ES+): 669 (M+H).

Example 16

(+/-)-cis and trans-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-[2-(2-hydroxy-ethyl)-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester



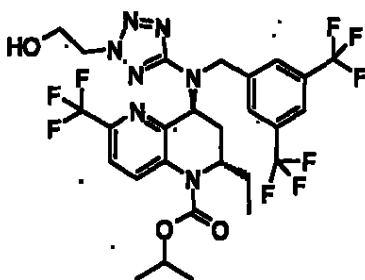
Add 2-bromoethanol (0.093 mL, 1.25 mmol) to a solution of (+/-)-cis-4-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl-(2H-tetrazol-5-yl)amino)-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (653 mg, 1.045 mmol) and cesium carbonate (749 mg, 2.30 mmol) in dry dimethylformamide under an atmosphere of nitrogen and stir the mixture at 50 °C for 24 h. Cool to room temperature, add water, and extract with ethyl acetate. Dry the organic solvent over sodium sulfate, filter, and remove the solvent under reduced pressure. Purify the residue by silica gel chromatography, eluting with ethyl acetate/hexanes to afford a mixture of two

compounds. Separate by normal phase HPLC eluting with standard hexane/ethanol gradient to afford (+/-)-trans-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-[2-(2-hydroxy-ethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (48 mg, 7%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.95 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.55-1.69 (m, 2H), 2.31-2.47 (m, 3H), 3.98-4.00 (m, 2H), 4.49-4.73 (m, 5H), 5.09 (septuplet, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.41 (dd, *J* = 11.9, 7.5 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 8.39 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H). MS (ES⁺): 670 (M+H).

and (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-[2-(2-hydroxy-ethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (132 mg, 19%): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.84 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.51-1.68 (m, 1H), 1.76-2.03 (m, 2H), 2.21 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.57-2.65 (m, 1H), 4.01-4.06 (m, 2H), 4.39-4.61 (m, 4H), 4.98-5.13 (m, 2H), 5.39 (dd, *J* = 12.7, 4.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H). MS (ES⁺): 670 (M+H).

Example 17

(2*R*,4*S*)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-[2-(2-hydroxy-ethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester

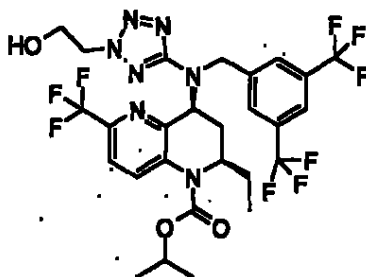


Obtain the title compound by chiral resolution of (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-[2-(2-hydroxy-ethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (Example 16) on a Chiralpak AD (4.6 × 250 mm), flow rate 1 mL/min, solvents: 15% propan-2-ol in hexane

0.2% dimethylethylamine, $R_f = 6.1$ min, wavelength: 215.26 nm. EE >97%. MS (ES+): 670 (M+H).

Example 18

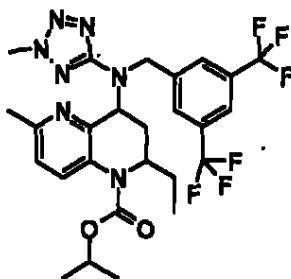
(2*S*,4*R*)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-[2-(2-hydroxy-ethyl)-2*H*-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester



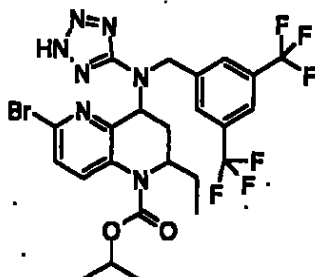
The title compound is obtained by chiral resolution of (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-[2-(2-hydroxy-ethyl)-2*H*-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (Example 16) on a Chiralpak AD (4.6 × 250mm), flow rate 1 mL/min, solvents: 15% propan-2-ol in hexane 0.2% dimethylethylamine, $R_f = 9.3$ min, wavelength: 215.26 nm. EE >97%. MS (ES+): 670 (M+H).

Example 19

(+/-)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-[2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester

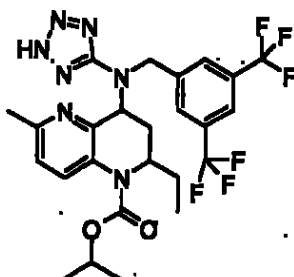


Step 1. Preparation of (+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2H-tetrazol-5-yl-amino)-2-ethyl-6-bromo-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester



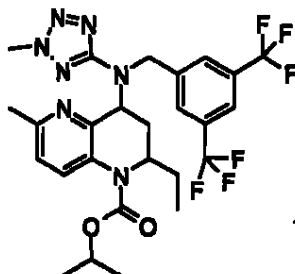
Prepare the title compound by essentially following the procedures described in Example 8 (Steps 1-2), by replacing (+/-)-cis-4-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2-ethyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester with (+/-)-cis-4-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2-ethyl-6-bromo-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester in Example 8, Step 1. MS (ES+): 638, 640 (M+H).

Step 2. Preparation of (+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2H-tetrazol-5-yl-amino)-2-ethyl-6-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester



Prepare the title compound by essentially following the procedure described in Example 7, by replacing (+/-)-cis-4-[acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-bromo-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester with (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2H-tetrazol-5-yl-amino)-2-ethyl-6-bromo-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester. MS (ES+): 573 (M+H).

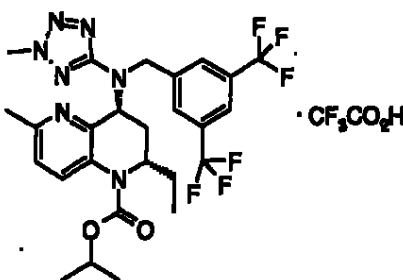
Step 3. Preparation of (+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-[2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester



Prepare the title compound by essentially following the procedure described in Example 8, Step 3, by replacing (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester with (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.79 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.27 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.41-1.56 (m, 1H), 1.71-1.82 (m, 1H), 1.87-1.99 (m, 1H), 2.36-2.44 (m, 4H), 4.15 (s, 3H), 4.23-4.39 (m, 1H), 4.65 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.99-5.09 (m, 1H), 5.27 (dd, J = 12.7, 3.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 2H). MS (ES+): 586 (M+H).

Example 20

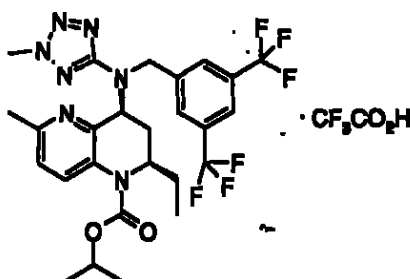
(2R,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-[2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester trifluoroacetate



Obtain the title compound by chiral resolution of (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-[2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl]-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]-naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (Example 19, Step 3) on a Chiralpak AD (4.6 × 250 mm), flow rate 1 mL/min, solvents: hexane-trifluoroacetic acid 0.05%/ethanol. Isocratic mode 5% ethanol, R_f = 4.7 min, wavelength: 215.26 nm. EE >97%. MS (ES+): 586 (M+H).

Example 21

(2*S*,4*R*)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-[2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl]-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester trifluoroacetate



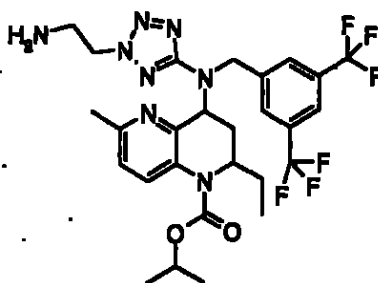
Obtain the title compound by chiral resolution of (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-[2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl]-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]-naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (Example 19, step 3) on a Chiralpak AD (4.6 × 250 mm), flow rate 1 mL/min, solvents: hexane-trifluoroacetic acid 0.05%/ethanol. Isocratic mode 5% ethanol, R_f = 5.3 min, wavelength: 215.26 nm. EE >97%. MS (ES+): 586 (M+H).

Example 22

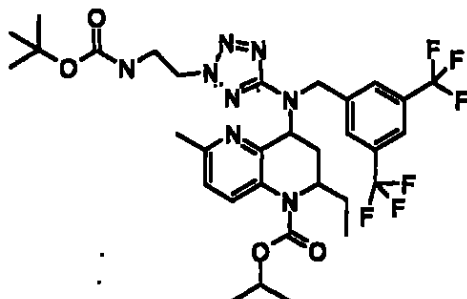
(+/-)-cis-4-[[2-(2-Amino-ethyl)-2*H*-tetrazol-5-yl]-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-methyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester

126
85

-74-



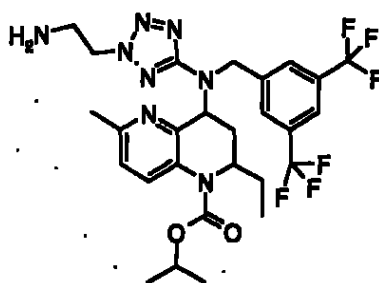
Step 1. Preparation of (+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-[2-(2-*tert*-butoxycarbonylamino-ethyl)-2*H*-tetrazol-5-yl]-amino]-2-ethyl-6-methyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester



Prepare the title compound by essentially following the procedures described in Example 12, by replacing (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2*H*-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester with (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2*H*-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-methyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester. MS (ES⁺): 715 (M+H).

Step 2. Preparation of (+/-)-cis-4-[[2-(2-amino-ethyl)-2*H*-tetrazol-5-yl]-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-methyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester

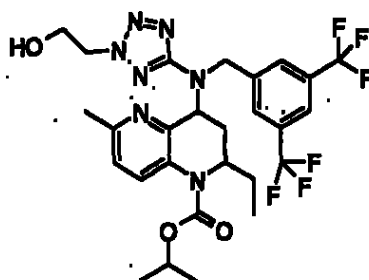
-75-



Prepare the title compound by essentially following the procedures described in Example 13, by replacing (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-[2-(2-*tert*-butoxycarbonylamino-ethyl)-2*H*-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester with (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-[2-(2-*tert*-butoxycarbonylamino-ethyl)-2*H*-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-methyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester. MS (ES+): 615 (M+H).

Example 23

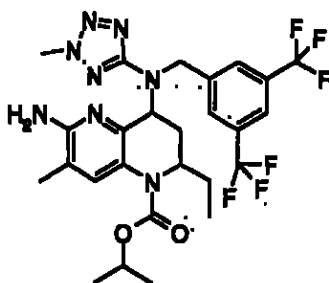
(+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-[2-(2-hydroxy-ethyl)-2*H*-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-methyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester



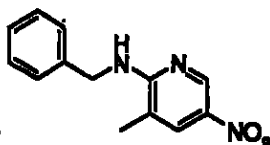
Prepare the title compound by essentially following the procedures described in Example 16, by replacing (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2*H*-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester with (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2*H*-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-methyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester. MS (ES+): 616 (M+H).

Example 24

(+/-)-cis-6-Amino-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-[2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-7-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester

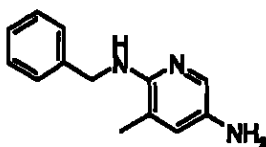


Step 1. Preparation of Benzyl-(3-methyl-5-nitro-pyridin-2-yl)-amine



Heat at 100 °C a mixture of 2-chloro-3-methyl-5-nitropyridine (3.0 g, 17.39 mmol), benzylamine (2.85 mL, 26.08 mmol), palladium (II) acetate (195 mg, 0.869 mmol), 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP) (812 mg, 1.30 mmol) and sodium *tert*-butoxide (2.58 g, 26.08 mmol) in dry toluene (15 mL) under an atmosphere of nitrogen for 15 h. Cool to room temperature, add water, separate the layers and extract the aqueous layer with ethyl acetate. Dry the combined organic layers over anhydrous sodium sulfate, filter, and remove the solvent under reduced pressure. Purify the residue by silica gel chromatography, eluting with hexanes/ethyl acetate, to afford the title compound (2.12 g, 50%). MS (ES-): 242 (M-H).

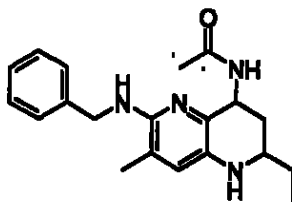
Step 2. Preparation of benzyl-3-methyl-pyridine-2,5-diamine



-77-

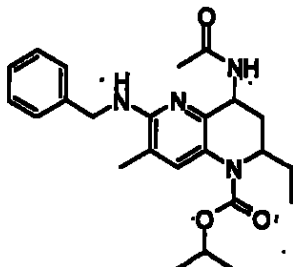
Heat at 90 °C a mixture of benzyl-(3-methyl-5-nitro-pyridin-2-yl)-amine (2.1 g, 8.63 mmol), ammonium formate (2.17 g, 34.52 mmol) and 10% palladium on carbon (0.2 g) in ethanol (30 mL) for 3 h. Filter through Celite® and evaporate the solvent *in vacuo*. Purify the residue using a SCX cartridge to afford the title compound (652 mg, 35%). MS (ES+): 214 (M+H).

Step 3. Preparation of (+/-)-cis-(6-Benzylamino-2-ethyl-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,5]naphthyridin-4-yl)acetamide



Prepare the title compound by essentially following the procedures described in Example 3, Step 1, by replacing 6-methoxy-pyridin-3-yl-amine with benzyl-3-methyl-pyridine-2,5-diamine. MS (ES+): 339 (M+H).

Step 4. Preparation of (+/-)-cis-4-Acetylamino-6-benzylamino-2-ethyl-7-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester

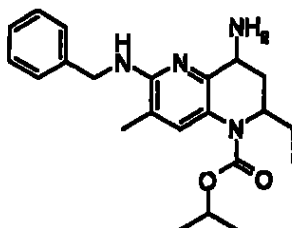


Prepare the title compound by essentially following the procedures described in Example 3, Step 2, by replacing (+/-)-cis-(2-ethyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-[1,5]naphthyridin-4-yl)acetamide with (+/-)-cis-(6-benzylamino-2-ethyl-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,5]naphthyridin-4-yl)acetamide. MS (ES+): 425 (M+H).

Step 5. Preparation of (+/-)-cis-4-Amino-6-benzylamino-2-ethyl-7-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester

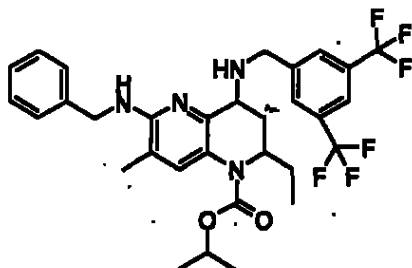
40
89

-78-



Prepare the title compound by essentially following the procedure described in Example 3, Step 3, by replacing (+/-)-cis-4-acetylamino-2-ethyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester with (+/-)-cis-4-acetylamino-6-benzylamino-2-ethyl-7-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester. MS (ES+): 383 (M+H).

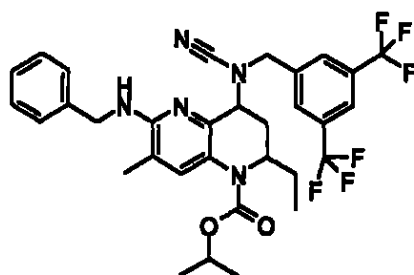
Step 6. Preparation of (+/-)-cis-6-Benzylamino-4-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2-ethyl-7-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester



Prepare the title compound by essentially following the procedure described in Example 3, Step 4, by replacing (+/-)-cis-4-amino-2-ethyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester with (+/-)-cis-4-amino-6-benzylamino-2-ethyl-7-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester. MS (ES+): 609 (M+H).

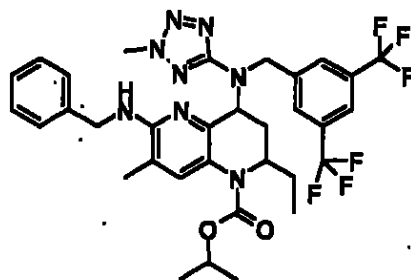
Step 7. Preparation of (+/-)-cis-6-Benzylamino-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-cyano-amino]-2-ethyl-7-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester

-79-



Prepare the title compound by essentially following the procedure described in Example 8, Step 1, by replacing (+/-)-*cis*-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester with (+/-)-*cis*-6-benzylamino-4-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2-ethyl-7-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester. MS (ES⁺): 634 (M+H).

Step 8. Preparation of (+/-)-*cis* and *trans*-6-Benzylamino-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-7-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester



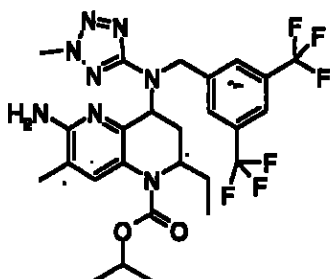
Heat at 110 °C a mixture of (+/-)-*cis*-6-benzylamino-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-cyano-amino]-2-ethyl-7-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (110 mg, 0.174 mmol), sodium azide (16 mg, 0.244 mmol) and triethyl amine hydrochloride (33 mg, 0.244 mmol) in dry toluene under a nitrogen atmosphere for 15 h. Then add more sodium azide (10 mg) and triethyl amine hydrochloride (25 mg) and heat the mixture for 20 h. Cool to room temperature, dilute with ethyl acetate, and wash with 1 N HCl. Dry the organic layer over anhydrous sodium sulfate, filter, and remove the solvent under reduced pressure. Purify the residue by flash chromatography, eluting with hexanes/ethyl acetate. Dissolve the residue in dry dichloromethane (1 mL), add

42
91

-80-

triphenylphosphine (38 mg, 0.146 mmol), methanol (22 mg, 0.66 mmol) followed by diisopropylazodicarboxylate (0.046 mL, 0.104 mmol) and stir the mixture for 15 h at room temperature. Remove the solvent *in vacuo* and purify the residue by silica gel chromatography, eluting with ethyl acetate/hexanes to afford (+/-)-trans-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-2-methyl-2H-tetrazol-5-yl]-amino]-2-ethyl-6-benzylamino-7-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester [15 mg, 16%, MS (ES+): 691 (M+H)] and (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-2-methyl-2H-tetrazol-5-yl]-amino]-2-ethyl-6-benzylamino-7-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester [20 mg, 22%, MS (ES+): 691 (M+H)].

Step 9. Preparation of (+/-)-cis-6-Amino-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-7-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester



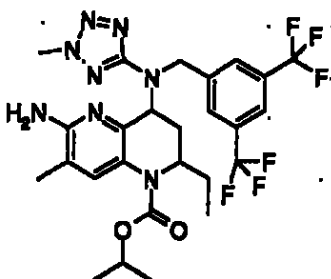
Stir at room temperature a mixture of (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-2-methyl-2H-tetrazol-5-yl]-amino]-2-ethyl-6-benzylamino-7-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (20 mg, 0.029 mmol) and 10% palladium on carbon (2 mg) in methanol (1 mL) under an atmosphere of hydrogen for 20 h. Filter through Celite®, evaporate the solvent *in vacuo*, and purify the residue by using a silica gel cartridge, eluting with hexanes/ethyl acetate 1:1 to afford the title compound (8 mg, 44%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.79 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.41-1.50 (m, 1H), 1.61-1.72 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.42-2.51 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.32-4.39 (m, 1H), 4.47 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.95-5.04 (m, 2H), 5.28 (dd, *J* = 12.1, 4.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.91 (s, 2H). MS (ES+): 601 (M+H).

143
92

-81-

Example 25

(+/-)-*trans*-6-Amino-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-7-methyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester

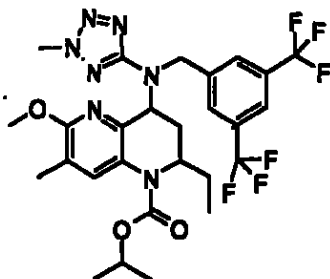
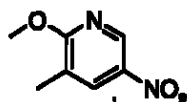


Prepare the title compound by essentially following the procedure described in Example 24, Step 9, by replacing (+/-)-*cis* 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-benzylamino-7-methyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester with (+/-)-*trans* 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-benzylamino-7-methyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.51-1.60 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.07-2.16 (m, 1H), 2.27-2.34 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.31-4.57 (m, 3H), 5.03 (septuplet, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.40 (dd, *J* = 10.6, 7.7 Hz, 1H), 7.60 (bs, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.82 (s, 2H). MS (ES⁺): 601 (M+H).

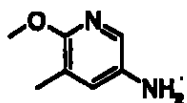
Example 26

(+/-)-*cis* 4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-methoxy-7-methyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester

-82-

**Step 1. Preparation of 2-Methoxy-3-methyl-5-nitro-pyridine**

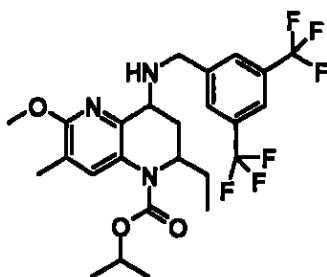
Add sodium methoxide 30% in methanol (3.26 mL, 17.4 mmol) to a solution of 2-chloro-3-methyl-5-nitro-pyridine (1.0 g, 5.8 mmol) in methanol (5 mL) and heat the mixture at 100 °C under a nitrogen atmosphere for 6 h. Remove the solvent under reduced pressure, suspend the residue in water, and extract with dichloromethane. Dry the organic layer over anhydrous sodium sulfate, filter, and remove the solvent under reduced pressure to afford the title compound (859 mg, 88%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 2.26 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 8.17 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H).

Step 2. Preparation of 2-methoxy-3-methyl-pyridine-3-ylamine

Prepare the title compound by essentially following the procedure described in Example 24, Step 2, by replacing benzyl-(3-methyl-5-nitro-pyridin-2-yl)-amine with 2-methoxy-3-methyl-5-nitro-pyridine, heating the mixture for 1 h. MS (ES⁺): 139 (M+H).

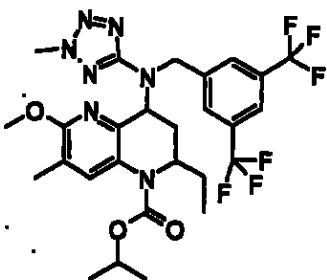
Step 3. Preparation of (+/-)-*cis*-4-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2-ethyl-6-methoxy-7-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester

-83-



Prepare the title compound by essentially following the procedures described in Example 3, Steps 1 - 4, by replacing 6-methoxy-pyridin-3-ylamine with 2-methoxy-3-methyl-pyridine-3-ylamine in Example 3, Step 1. MS (ES+): 534 (M+H).

Step 4. Preparation of (+/-)-*cis*-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-methoxy-7-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester

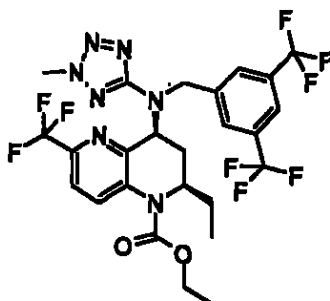


Prepare the title compound by essentially following the procedures described in Example 8, Steps 1 - 3, by replacing (+/-)-*cis*-4-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2-ethyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester with (+/-)-*cis*-4-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2-ethyl-6-methoxy-7-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester in Example 8 Step 1. MS (ES+): 616 (M+H).

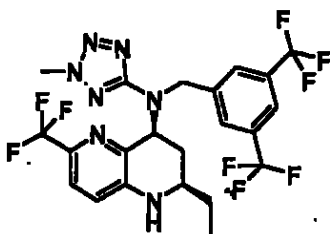
Example 27

-84-

(2*R*,4*S*)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid ethyl ester



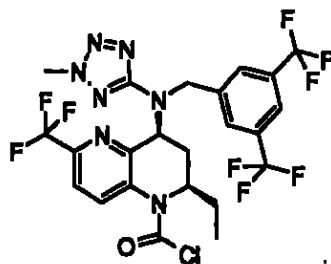
Step 1. Preparation of (2*R*,4*S*)-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-ethyl-6-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,5]naphthyridin-4-yl)-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-amine



Add sulphuric acid 98% (7 mL) to a solution of (2*R*,4*S*)-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (Example 11) (3.30 g, 5.60 mmol) in trifluoroacetic acid (88 mL). Stir the mixture at room temperature overnight. Concentrate and dissolve the residue in dichloromethane. Wash with saturated NaHCO₃ and brine. Dry the organic layers over Na₂SO₄, filter, and concentrate to afford the title compound (2.88 g, 100%). MS (ES⁺): 554 (M+H).

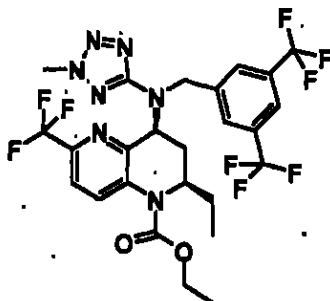
Step 2. Preparation of (2*R*,4*S*)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carbonyl chloride

-85-



Add trichloromethyl chloroformate (0.36 mL, 3.02 mmol) to a solution of (2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,5]naphthyridin-4-yl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amine (1.67 g, 3.02 mmol) and triethylamine (0.84 mL, 6.04 mmol) in toluene (19 mL). Stir the mixture at room temperature under nitrogen for 3 h, then add more triethylamine (0.50 mL, 3.6 mmol) and trichloromethyl chloroformate (0.21 mL, 1.8 mmol). Stir the mixture overnight. Evaporate the solvent and purify the residue by silica gel chromatography (elution with hexane / ethyl acetate) to afford the title compound (1.83 g, 98%). MS (ES+): 616 (M+H).

Step 3. Preparation of (2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid ethyl ester

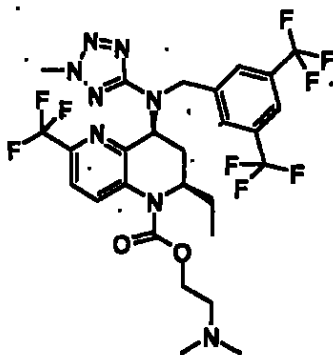


Add triethylamine (25 μ L) and 4-dimethylaminopyridine (10 mg, 80 μ mol) to a solution of (2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid ethyl ester (100 mg, 0.16 mmol) and ethanol (28 μ L) in dichloromethane (0.9 mL). Stir the mixture at room temperature for 8 h. Evaporate the solvent and purify the crude material by silica gel

chromatography (elution with hexane / ethyl acetate) to afford the title compound (51 mg, 51%). MS (ES+): 626 (M+H).

Example 28

(2R,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid 2-dimethylamino-ethyl ester



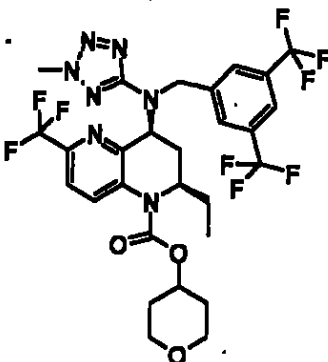
Prepare the title compound by essentially following the procedure as described in

Example 27, by replacing ethanol with 2-dimethylamino-ethanol in Example 27, Step 3.

MS (ES+): 669 (M+H).

Example 29

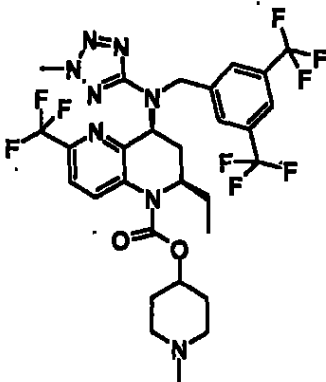
(2R,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid tetrahydro-pyran-4-yl ester



Prepare the title compound by essentially following the procedure as described in Example 27, by replacing ethanol with tetrahydro-pyran-4-ol in Example 27, Step 3. MS (ES+): 682 (M+H).

Example 30

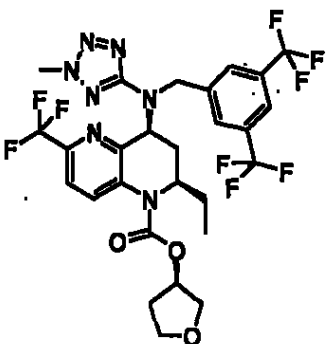
(2*R*,4*S*)- 4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid 1-methyl-piperidin-4-yl ester



Prepare the title compound by essentially following the procedure as described in Example 27, by replacing ethanol with 1-methyl-piperidin-4-ol in Example 27, Step 3. MS (ES+): 695 (M+H).

Example 31

(2*R*,3'*R*,4*S*)- 4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid tetrahydro-furan-3-yl ester

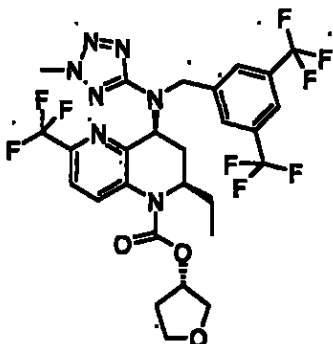


-88-

Prepare the title compound by essentially following the procedure as described in Example 27 by replacing ethanol with 3*R*-tetrahydro-furan-3-ol in Example 27, Step 3. MS (ES+): 668 (M+H).

Example 32

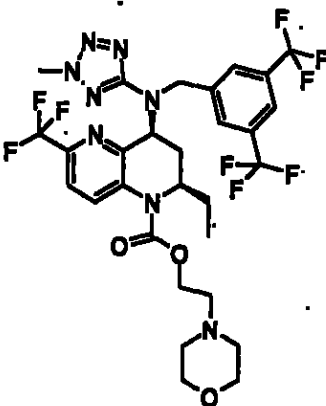
(2*R*,3'*S*,4*S*)- 4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid tetrahydro-furan-3-yl ester



Prepare the title compound by essentially following the procedure as described in Example 27 by replacing ethanol with 3*S*-tetrahydro-furan-3-ol in Example 27, Step 3. MS (ES+): 668 (M+H).

Example 33

(2*R*,4*S*)- 4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid 2-morpholin-4-yl-ethyl ester



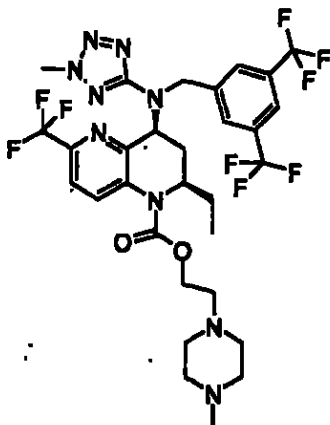
127
100

-89-

Prepare the title compound by essentially following the procedure as described in Example 27 by replacing ethanol with 2-morpholin-4-yl-ethanol in Example 27, Step 3. MS (ES⁺): 711 (M+H).

Example 34

(2R,4S)- 4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid 2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethyl ester



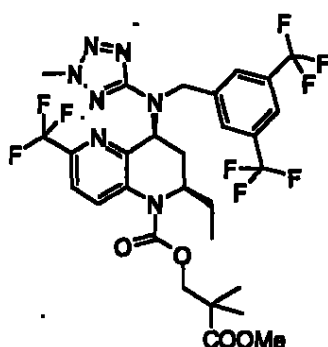
Prepare the title compound by essentially following the procedure as described in Example 27 by replacing ethanol with 2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethanol in Example 27, Step 3. MS (ES⁺): 724 (M+H).

Example 35

(2R,4S)- 4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid 2-methoxycarbonyl-2-methyl-propyl ester

77
101

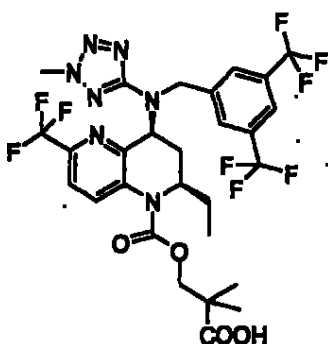
-90-



Prepare the title compound by essentially following the procedure as described Example 27, by replacing ethanol with 3-hydroxy-2,2-dimethyl-propionic acid methyl ester in Example 27, Step 3. MS (ES⁺): 712 (M+H).

Example 36

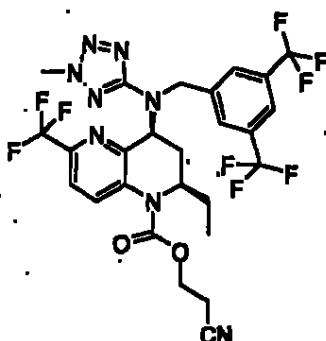
(2R,4S)- 4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid 2-carboxy-2-methyl-propyl ester



Add LiOH 2.5 M (1.9 mL, 4.8 mmol) to a solution of (2R,4S)- 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid 2-methoxycarbonyl-2-methyl-propyl ester (74 mg, 0.10 mmol) in THF (1.9 mL). Stir the mixture at room temperature for 72 h. Acidify with 1 M HCl. Extract the aqueous phase with dichloromethane. Dry the organic layers over Na₂SO₄, filter, and concentrate. Purify the residue using silica gel chromatography (elution with hexane / ethyl acetate) to afford the title compound (14 mg, 20%). MS (ES⁺): 698 (M+H).

Example 37

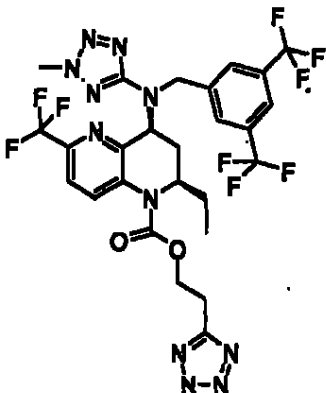
(2R,4S)- 4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid 2-cyano-ethyl ester



Prepare the title compound by essentially following the procedure as described in Example 27, by replacing ethanol with 3-hydroxy-propionitrile in Example 27, Step 3.
MS (BS+): 651 (M+H).

Example 38

(2R,4S)- 4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid 2-(2H-tetrazol-5-yl)-ethyl ester

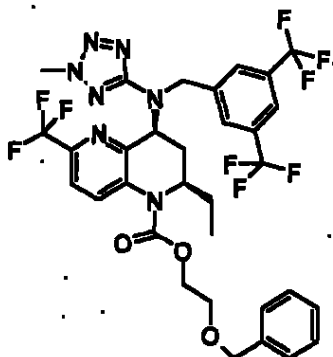


Add sodium azide (16 mg, 0.24 mmol) and triethylamine hydrochloride (33 mg, 0.24 mmol) to a solution of (2R,4S)- 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-

tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid 2-cyano-ethyl ester (77 mg, 0.12 mmol) in toluene (2.4 mL). Stir the mixture at 80 °C for 1.5 h and at 100 °C overnight. Add more sodium azide (24 mg, 0.36 mmol) and triethylamine hydrochloride (50 mg, 0.36 mmol) and stir the mixture for 8 h at 100 °C. Add more sodium azide (24 mg, 0.36 mmol) and triethylamine hydrochloride (50 mg, 0.36 mmol) and stir the mixture for 6 h at 100 °C. Cool down to room temperature. Add 1 M HCl and extract the aqueous phase with dichloromethane. Wash the organic layers with water and brine, then dry over Na₂SO₄, filter, and concentrate. Purify the crude material by silica gel chromatography (elution with dichloromethane / methanol) to afford the title compound (55 mg, 66%). MS (ES⁺): 694 (M+H).

Example 39

(2R,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid 2-benzyloxy-ethyl ester

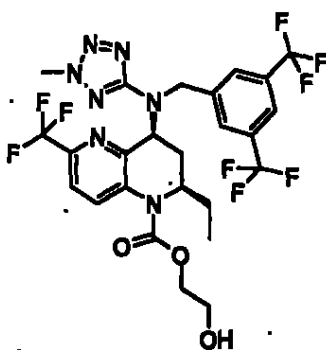


Prepare the title compound by essentially following the procedure as described in Example 27 by replacing ethanol with 2-benzyloxy-ethanol in Example 27, Step 3. MS (ES⁺): 732 (M+H).

Example 40

(2R,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid 2-hydroxy-ethyl ester

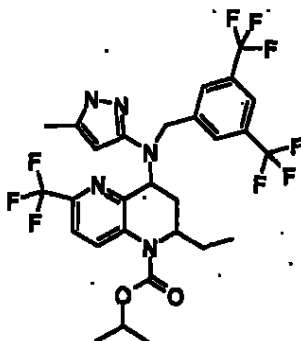
-93-



Stir a mixture of (2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid 2-benzyloxy-ethyl ester (69 mg, 94 μ mol) and Pd/C 10% (7 mg) in MeOH (1 mL) under a hydrogen atmosphere for 1 h. Filter the mixture over a pad of Celite®. Wash the solids with dichloromethane. Concentrate the filtrate and purified by silica gel chromatography (elution with hexane / ethyl acetate) to afford the title compound (45 mg, 75%). MS (ES+): 642 (M+H).

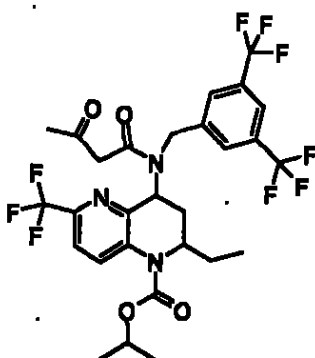
Example 41

(+/-)-cis-4-[(3,5-Bistrifluoromethylbenzyl)-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester



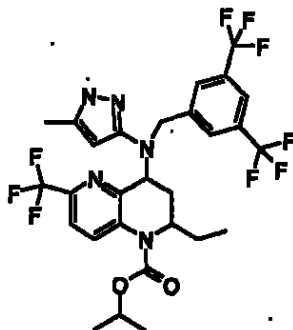
Step 1. Preparation of (+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(3-oxo-buteryl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester

-94-



Add a solution of diketene (0.539 mL, 6.99 mmol) in dry THF (3.7 mL) to a solution of (+/-)-cis-4-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (from Example 4) (1.95 g, 3.49 mmol) and dimethylaminopyridine (55 mg, 0.45 mmol) in dry THF (12.5 mL) at 0 °C under nitrogen atmosphere. Stir the mixture at 0 °C for 5 min and 4 h at room temperature. Then remove the solvents under reduced pressure and purify the residue by flash chromatography, eluting with hexanes/ethyl acetate, to afford the title compound (1.97 g, 85%); MS (ES+): 642 (M+H).

Step 2. Preparation of (+/-)-cis-4-[(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester



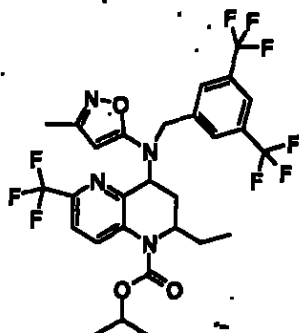
Add slowly cold (ice bath) absolute EtOH (1.7 mL) to a cooled 0 °C stirred mixture of (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-(3-oxo-butyryl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (221 mg, 0.34 mmol) and phosphorus pentoxide (880 mg, 6.2 mmol). Add hydrazine hydrate (0.105 mL, 3.4 mmol) while keeping the mixture cooled at 0 °C. Seal the tube and heat

the reaction mixture at 100 °C overnight. Cool down the mixture and remove the solvents under reduced pressure. Partition the residue between water and dichloromethane.

Separate the layers and dry the organic phase, filter, and concentrate *in vacuo*. Purify the residue by silica gel flash chromatography, eluting with hexanes/ethyl acetate, to afford the title compound (82 mg, 38%). MS (ES+): 638 (M+H).

Example 42

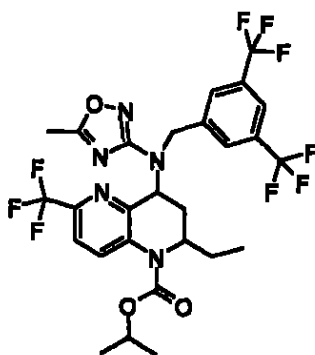
(+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluoromethylbenzyl)-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester



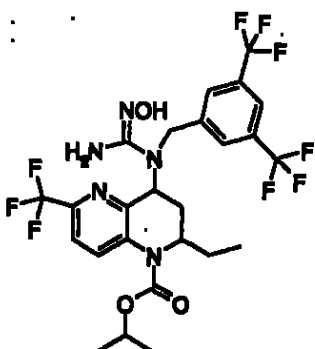
To a solution of (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-(3-oxo-buteryl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (225 mg, 0.35 mmol) in MeOH (1.7 mL) at 0 °C, add hydroxylamine hydrochloride (37 mg, 0.53 mmol) and sodium acetate (1.4 mg, 0.017 mmol). Stir the reaction mixture under reflux overnight. Cool the mixture and remove the solvents under reduced pressure. Dilute the residue with ethyl acetate and brine. Separate the layers, and dry the organic phase over magnesium sulfate, filter, and concentrate *in vacuo*. Purify the residue by flash chromatography, eluting with hexanes/ethyl acetate, to afford the title compound (12 mg, 5%). MS (ES+): 639 (M+H).

Example 43

(+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester



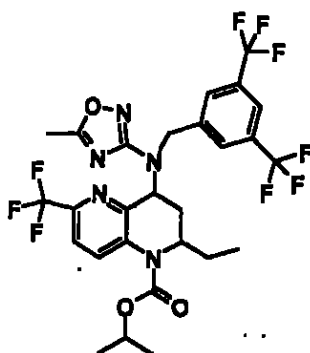
Step 1. Preparation of (+/-)-cis-4-[N-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-hydroxyguanidino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester



To a solution of 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-cyano-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (from Example 9) (250 mg, 0.429 mmol) in EtOH (2.6 mL), add hydroxylamine hydrochloride (75 mg, 1.07 mmol) and triethylamine (0.150 mL, 1.07 mmol) at room temperature. Stir the reaction mixture at 80 °C overnight. Cool the mixture and remove the solvents under reduced pressure. Dilute the residue with ethyl acetate and add brine. Separate the layers, dry the organic phase over magnesium sulfate, filter, and concentrate *in vacuo*. Purify the residue by flash chromatography, eluting with hexanes/ethyl acetate, to afford the title compound (84 mg, 32%). MS (ES+): 616 (M+H).

Step 2. Preparation of (+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester

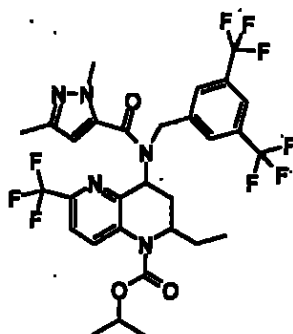
-97-



To (+/-)-cis-4-[N-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-hydroxyguanidino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (80 mg, 0.13 mmol), add acetic anhydride (0.5 mL). Seal the tube and heat the reaction mixture at 80 °C overnight. Cool down the mixture and remove the solvents under reduced pressure. Add 2 N NaOH (2 mL) and ether to the crude material. Separate the layers, and extract the aqueous phase with ether. Dry the combined organic phase, filter, and concentrate *in vacuo*. Purify the residue by flash chromatography, eluting with hexanes/ethyl acetate, to afford the title compound (32 mg, %). MS (ES⁺): 640 (M+H).

Example 44

(+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2,5-dimethyl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid isopropyl ester



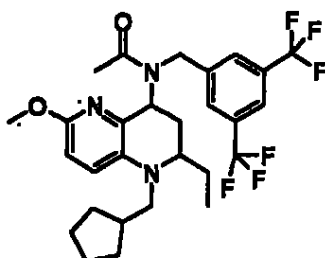
Add a solution of 1,3-dimethyl-1H-pyrazole-5-carbonyl chloride (50 mg, 0.31 mmol) in dry dichloromethane (0.5 mL) to a solution of 4-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (159 mg, 0.28 mmol) in dry dichloromethane (2 mL) and pyridine (0.045 mL, 0.56

-98-

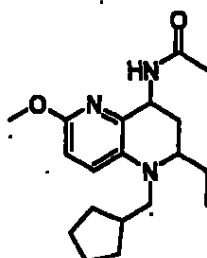
mmol) at 0 °C. Stir the mixture at room temperature for 3 h. Add a solution of 1,3-dimethyl-1H-pyrazole-5-carbonyl chloride (57 mg, 0.36 mmol) in dry dichloromethane (0.5 mL) and stir the mixture overnight. Remove the solvents under reduced pressure and purify the residue by silica gel flash chromatography, eluting with hexanes/ethyl acetate, to afford the title compound (106 mg, 56%). MS (ES+): 680 (M+H).

Example 45

(+/-)-cis-4-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-1-(cyclopentylmethyl-2-ethyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-[1,5]naphthyridine-4-yl)-acetamide



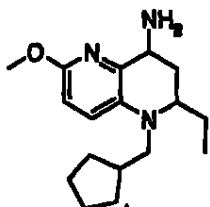
Step 1. Preparation of (+/-)-cis-1-(Cyclopentylmethyl-2-ethyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-[1,5]naphthyridine-4-yl)-acetamide



Add sodium triacetoxyborohydride (591 mg, 2.64 mmol) to a mixture of (+/-)-cis- (2-ethyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-[1,5]naphthyridin-4-yl)acetamide (Example 3, Step 1) (300 mg, 1.20 mmol), cyclopentanecarboxaldehyde (145 mg, 1.44 mmol) and acetic acid (0.086 mL, 1.44 mmol) in dichloroethane (7 mL) under an atmosphere of nitrogen and stir the mixture for 5 h at room temperature. Add a saturated solution of ammonium chloride, separate the layers, and extract the aqueous layer with dichloromethane. Dry the combined organic layers over anhydrous sodium sulfate, filter, and remove the solvent under reduced pressure. Purify the residue using flash chromatography, eluting with

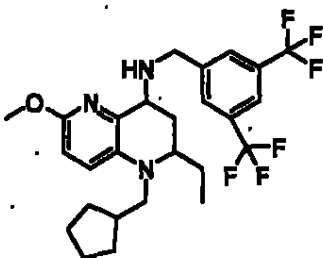
hexanes/ethyl acetate, to afford the title compound (281 mg, 71%). MS (ES+): 332 (M+1).

Step 2. Preparation of (+/-)-cis-1-Cyclopentylmethyl-2-ethyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-[1,5]naphthyridine-4-ylamine



Prepare the title compound by essentially following the procedure described in Example 3, Step 3, by replacing (+/-)-cis-4-acetylamino-2-ethyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester with (+/-)-cis-1-(cyclopentylmethyl-2-ethyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-[1,5]naphthyridine-4-yl)-acetamide. MS (ES+): 273 (M-NH₂).

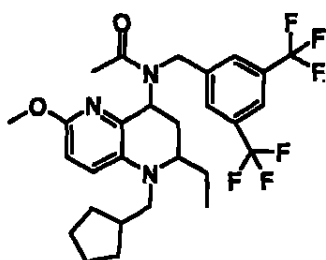
Step 3. Preparation of (+/-)-cis-4-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-1-(cyclopentylmethyl-2-ethyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-[1,5]naphthyridine-4-yl)-amine



Prepare the title compound by essentially following the procedure described in Example 3, Step 4, by replacing (+/-)-cis-4-amino-2-ethyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester with (+/-)-cis-1-cyclopentylmethyl-2-ethyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-[1,5]naphthyridine-4-ylamine. MS (ES+): 273 (M-NHAr).

Step 4. Preparation of (+/-)-cis-4-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-1-(cyclopentylmethyl-2-ethyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-[1,5]naphthyridine-4-yl)-acetamide

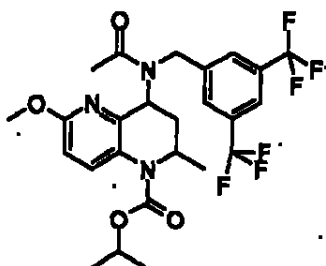
-100-



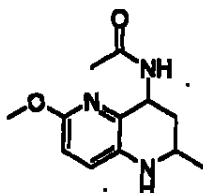
Prepare the title compound by essentially following the procedure described in Example 3, Step 5, by replacing (+/-)-cis-4-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2-ethyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester with (+/-)-cis-4-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-1-(cyclopentylmethyl-2-ethyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-[1,5]naphthyridine-4-yl)-amine. MS (ES+): 558 (M+H).

Example 46

(+/-)-cis-4-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-6-methoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester



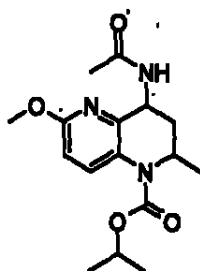
Step 1. Preparation of (+/-)-cis-N-(6-Methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,5]naphthyridin-4-yl)acetamide.



Dissolve 6-methoxy-pyridin-3-ylamine (1.24 g, 10.05 mmol) in anhydrous dichloromethane (20 mL), add sodium sulfate (1.0 g) and cool the reaction mixture to -20 °C. Add acetaldehyde (0.560 mL, 10.05 mmol) and stir the mixture from -20 to 0 °C for

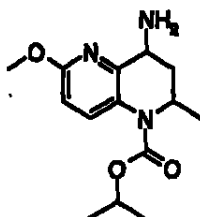
0.5 b. Filter off the sodium sulfate and add *N*-vinyl acetamide (0.851 g, 10.05 mmol) to the filtrate at -20 °C followed by boron trifluoride diethyl etherate (0.126 mL, 1.0 mmol). Stir the reaction mixture from -20 to -10 °C for 6 h. Remove the solvent under reduced pressure and purify using silica gel column chromatography (gradient eluent, 0-5% MeOH in ethyl acetate) to provide the title compound (1.09 g, 47%). MS (ES+): 236 (M+H).

Step 2. Preparation of (+/-)-cis-4-Acetylamino-6-methoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester



Add isopropyl chloroformate (8.50 mL, 8.50 mmol) to a solution of (+/-)-cis-*N*-(6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,5]naphthyridin-4-yl)acetamide (0.404 g, 1.702 mmol), pyridine (1.370 mL, 17.02 mmol) in dichloromethane (10 mL) at 0 °C and slowly warm to room temperature. After 12 h, remove the solvent under reduced pressure. Purify the crude material using silica gel chromatography, eluting with ethyl acetate (neat), to afford the title compound (0.496 g, 91%). MS (ES+): 322 (M+H).

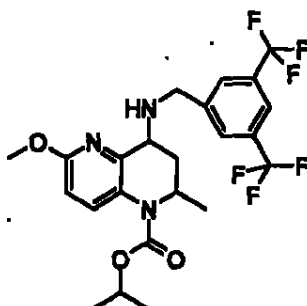
Step 3. Preparation of (+/-)-cis-4-Amino-6-methoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester



Heat at 80 °C a solution of (+/-)-cis-4-acetylamino-6-methoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (405 mg, 1.261 mmol) in 5 N HCl (3

mL) for 3 h. Cool the reaction mixture to room temperature, pour into a saturated solution of sodium carbonate, and extract with dichloromethane. Dry the organic layer over anhydrous sodium sulfate, filter, and remove the solvent under reduced pressure, to afford the title compound (0.315g, 89%). MS (ES+): 280 (M+H).

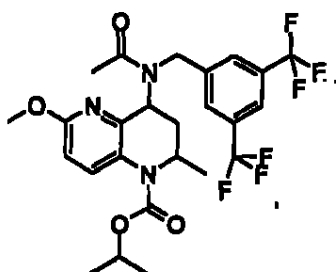
Step 4. Preparation of (+/-)-cis-4-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzylamino)-6-methoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester



Add sodium triacetoxyborohydride (1.160 g, 5.50 mmol) to a mixture of 3,5-bis(trifluoromethyl)benzaldehyde (0.217 mL, 1.32 mmol), acetic acid (0.010 mL, 1.65 mmol), and (+/-)-cis-4-amino-6-methoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (0.318 mg, 1.12 mmol) in dichloroethane (10 mL). Stir the mixture at room temperature under an atmosphere of nitrogen for 14 h. Add a saturated solution of sodium bicarbonate, separate the layers, and extract the aqueous layer with dichloromethane. Dry the combined organic layers over anhydrous sodium sulfate, filter, and remove the solvent under reduced pressure. Purify the residue by flash chromatography, eluting with hexane/ethyl acetate (gradient eluent, 0-60% ethyl acetate in hexane), to afford the title compound (0.462 g, 83%). MS (ES+): 506 (M+H).

Step 5. Preparation of (+/-)-cis-4-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-6-methoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester

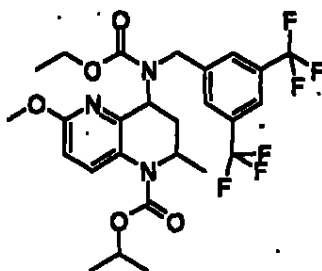
-103-



Cool to 0 °C a suspension of (+/-)-cis-4-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamino)-6-methoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (0.210 g, 0.415 mmol) and pyridine (0.203 mL, 2.52 mmol) in dichloromethane (3 mL) under nitrogen. Add acetic anhydride (0.117 mL, 1.247 mmol) dropwise. After the addition is complete, remove the cooling bath and warm the reaction to room temperature with stirring for 12 h. Dilute the mixture with dichloromethane (25 mL) and wash with saturated aqueous sodium bicarbonate (25 mL). Dry the organic layer over sodium sulfate, filter, and remove the solvent under reduced pressure. Purify the residue using silica gel chromatography, eluting with hexanes/ethyl acetate (gradient eluent, 0-30% ethyl acetate in hexane), to afford the title compound (0.196 g, 88%); MS (ES+): 548 (M+H).

Example 47

(+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-ethoxycarbonyl-amino]-6-methoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester

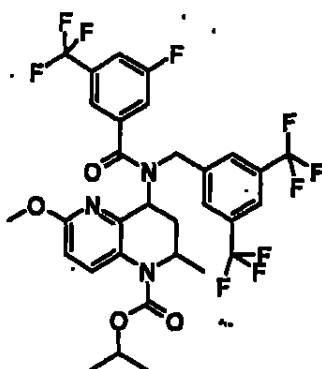


Add ethyl chloroformate (0.118 mL, 1.240 mmol), followed by pyridine (0.205 mL, 2.52 mmol), to a solution of (+/-)-cis-4-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamino)-6-methoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (0.210 g, 0.415 mmol) in dichloromethane (3 mL). After stirring at room temperature for 12 h

remove the solvent *in vacuo*. Purify using silica gel chromatography, eluting with ethyl acetate/hexane (gradient eluent, 0-30% ethyl acetate in hexane) to afford the title compound (0.218 g, 92%): MS (ES⁺): 578 (M+H).

Example 48

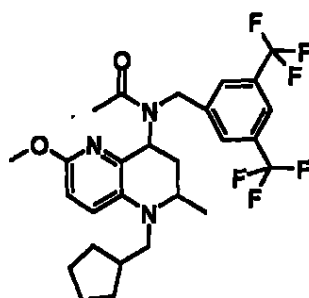
(+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(3-fluoro-5-trifluoromethyl-benzoyl)-amino]-6-methoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester



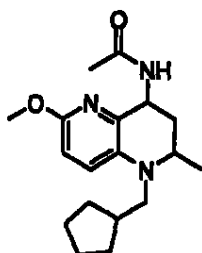
Prepare the title compound by essentially following the procedure described for the synthesis of Example 47, using (+/-)-cis-4-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamino)-6-methoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (0.210 g, 0.415 mmol), 3-fluoro-5-trifluoromethyl benzoyl chloride (0.095 mL, 0.631 mmol) and pyridine (0.10 mL). Purify using silica gel column chromatography (gradient eluent, 0-30% ethyl acetate in hexane) to provide the title compound (0.246 g, 88%). MS (ES⁺): 696 (M+H).

Example 49

(+/-)-cis-N-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-(1-cyclopentyl-6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,5]naphthyridin-4-yl)-acetamide

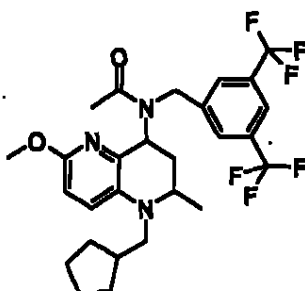


Step 1. Preparation of (+/-)-cis-*N*-(1-cyclopentyl-6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,5]naphthyridin-4-yl)-acetamide



Prepare the title compound by essentially following the procedure described in Example 45, Step 1, using, (+/-)-cis-*N*-(6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,5]naphthyridin-4-yl)acetamide (0.410 g, 1.745 mmol), cyclopentane carboxaldehyde (0.833 mL, 8.51 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (1.8 g, 8.5 mmol). Purify using silica gel column chromatography (gradient eluent, 0-100% ethyl acetate in hexane) to provide the title compound (0.532 g, 98%). MS (ES⁺): 318 (M+H).

Step 2. Preparation of (+/-)-*N*-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-*N*-(1-cyclopentyl-6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,5]naphthyridin-4-yl)-acetamide

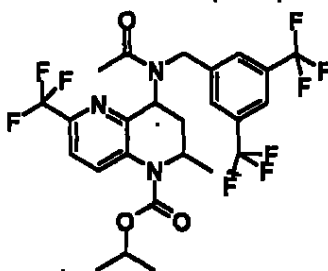


Add lithium hexamethyldisilazide (0.220 mL, 0.220 mmol, 1.0 M in toluene) to a solution of (+/-)-*N*-(1-cyclopentyl-6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,5]naphthyridin-4-yl)-

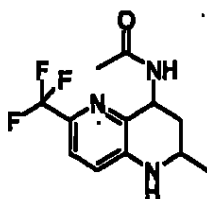
acetamide (0.065 g, 0.20 mmol) in THF (1 mL) at -78 °C and stir for 20 min. Treat the dark solution with a solution of 3,5-bis trifluoromethyl benzylbromide (0.240 mmol, 0.040 mL) in THF (1 mL). Stir the reaction mixture vigorously at -78 °C for 1 h and slowly warm to room temperature over 12 h. Dilute the reaction mixture with EtOAc (10 mL), and wash with water and brine. Separate the organic phase, dry over Na₂SO₄, filter, and concentrate *in vacuo*. Purify by flash column chromatography (gradient eluent, 0-50% ethyl acetate in hexane) to provide the title compound (0.026 g, 27%). MS (ES⁺): 544 (M+H).

Example 50

Synthesis of (+/-)-cis-4-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-methyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester

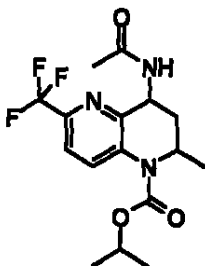


Step 1. Preparation of (+/-)-cis-N-(2-Methyl-6-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,5]naphthyridin-4-yl)acetamide



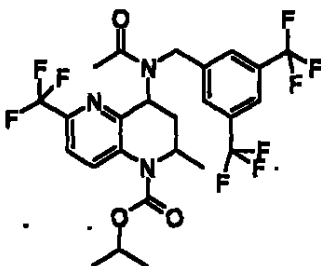
Prepare the title compound by essentially following the procedure described in Example 46, Step 1, using 6-trifluoromethyl-pyridin-3-ylamine (1.0 g, 6.168 mmol), acetaldehyde (0.380 mL, 6.780 mmol) and N-vinyl acetamide (0.520 g, 6.12 mmol). Purify using silica gel column chromatography (gradient eluent, 0-10% MeOH in ethyl acetate) to provide the title compound (0.69 g, 43%). MS (ES⁺): 274 (M+H).

Step 2. Preparation of (+/-)-cis-4-Acetylamino-2-methyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester



Prepare the title compound by essentially following the procedure described in Example 46, Step 2, by replacing (+/-)-cis-*N*-(6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,5]naphthyridin-4-yl)acetamide, with (+/-)-cis-*N*-(2-methyl-6-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,5]naphthyridin-4-yl)acetamide (0.140 g, 0.512 mmol), and using isopropyl chloroformate, pyridine, and dimethylaminopyridine. Purify using silica gel column chromatography (gradient eluent, 0-5% MeOH in ethyl acetate) to provide the title compound (0.123 g, 68%). MS (ES+): 360 (M+H).

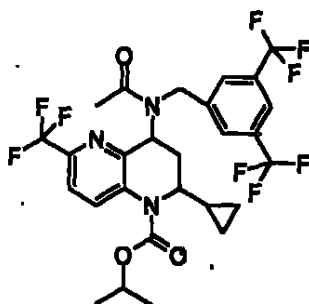
Step 3. Preparation of (+/-)-cis-4-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-methyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester



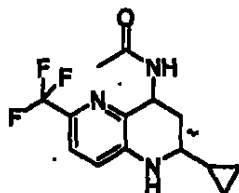
Prepare the title compound by essentially following the procedure described in Example 49, Step 2, by replacing (+/-)-*N*-(1-cyclopentyl-6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,5]naphthyridin-4-yl)-acetamide with cis-4-acetylamino-2-methyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (0.065 g, 0.018 mmol), and using 3,5-bis trifluoromethyl benzylbromide and lithium hexamethyldisilazide. Purify using silica gel column chromatography (gradient eluent, neat ethyl acetate) to afford the title compound (0.031 g, 30%). MS (ES+): 586 (M+H).

Example 51

(+/-)-cis-4-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester

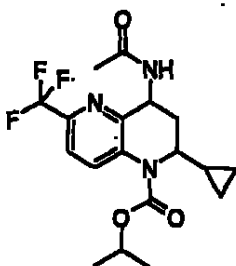


Step 1. Preparation of (+/-)-cis-N-(2-Cyclopropyl-6-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,5]naphthyridin-4-yl)acetamide



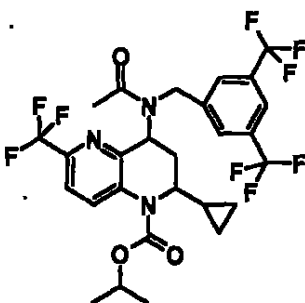
Prepare the title compound by essentially following the procedure described in Example 46, Step 1, using, 6-trifluoromethyl-pyridin-3-ylamine (1.0 g, 6.168 mmol), cyclopropanaldehyde (0.460 mL, 6.160 mmol) and N-vinyl acetamide (0.520 g, 6.12 mmol). Purification by silica gel column (gradient eluent, 0-5% MeOH in ethyl acetate) provides the title compound (0.62 g, 29%). MS (ES+): 300 (M+H).

Step 2. Preparation of (+/-)-cis-4-Acetylamino-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5] naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester



Prepare the title compound by essentially following the procedure described in Example 46, Step 2, by replacing (+/-)-cis-*N*-(6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,5]naphthyridin-4-yl)acetamide, with (+/-)-cis-*N*-(2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,5]naphthyridin-4-yl)acetamide (1.05 g, 3.512 mmol), and using isopropyl chloroformate, pyridine, and dimethylaminopyridine. Purify using silica gel column chromatography (gradient eluent, 0-5% MeOH in ethyl acetate) to provide the title compound (0.416 g, 31%). MS (ES⁺): 386 (M+H).

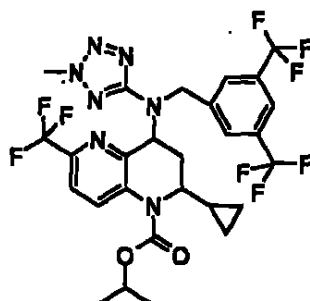
Step 3. Preparation of (+/-)-cis-4-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester



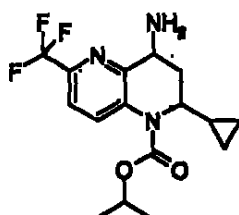
Prepare the title compound by essentially following the procedure described in Example 49, Step 2, by replacing (+/-)-*N*-(1-cyclopentyl-6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,5]naphthyridin-4-yl)-acetamide, with (+/-)-cis-4-acetylamino-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (0.075 g, 0.019 mmol), and using 3,5-bis trifluoromethyl benzyl bromide and lithium hexamethyldisilazide. Purify by silica gel column chromatography (gradient eluent, neat ethyl acetate) to afford the title compound (0.042 g, 35%). MS (ES⁺): 612 (M+H).

Example 52

(+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2methyl-2*H*-tetrazole-5-yl)-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester

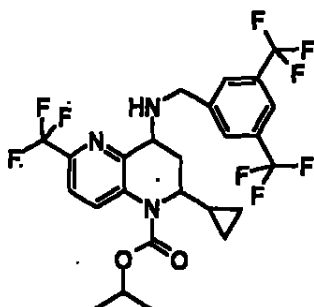


Step 1. Preparation of (+/-)-cis-4-Amino-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester

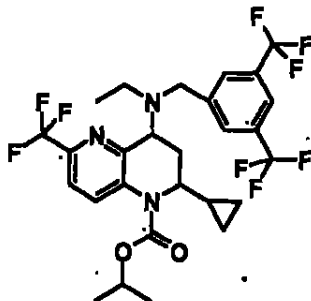


Heat at 80 °C a solution of (+/-)-cis-4-acetylamino-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (0.281 g, 0.727 mmol) in 5 N HCl (3 mL) for 3 h. Cool the reaction mixture to room temperature, pour the crude onto a saturated solution of sodium carbonate and extract with dichloromethane. Dry the organic layer over anhydrous sodium sulfate, filter, and remove the solvent under reduced pressure, to afford the title compound (0.251 g, 99%). MS (ES+): 344 (M+H).

Step 2. Preparation of (+/-)-cis-4-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester and cis-4-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-ethyl-amino-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester

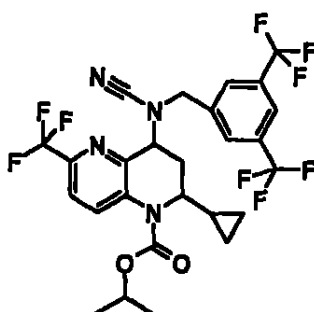


Prepare the title compound by essentially following the procedure described in Example 46, Step 4, by replacing (+/-)-cis-4-amino-6-methoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester, with (+/-)-cis-4-amino-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (0.252 g, 0.732 mmol), and using bis-3,5-trifluoromethyl benzaldehyde (0.145 mL, 0.861 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (0.8 g). Purify using silica gel column chromatography (gradient eluent, 0-50% ethyl acetate in hexane) to provide the title compound (0.182 g, 45%). MS (ES+): 570 (M+H) as major compound. Also isolate a minor compound, (+/-)-cis-4-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-ethyl-amino-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (0.14 g, 23%). MS (ES+): 598 (M+H).



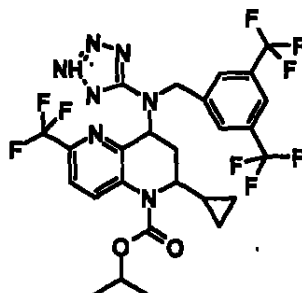
Step 3. Preparation of (+/-)-cis-4-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-cyano-amino-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester

-112-



Add cyanogen bromide (0.041 g, 0.377 mmol) followed by *N,N*-diisopropylethylamine (0.083 mL, 0.492 mmol) to a solution of (+/-)-cis-4-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (0.071 g, 0.123 mmol) in THF (2 mL). After stirring at 65 °C for 12 h, remove the solvent under vacuum. Dilute with ether (20 mL), wash with water, brine, dry over sodium sulfate, filter, and concentrate under reduced pressure. Chromatograph the product over silica gel, eluting with ethyl acetate/hexane (gradient eluent, 0-50% ethyl acetate in hexane) to afford the title compound (0.031 g, 43%). MS (ES⁺): 595 (M+H).

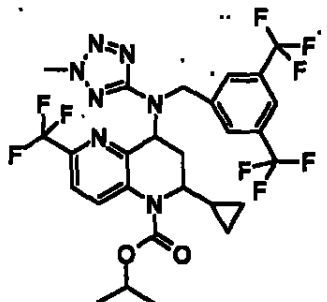
Step 4. Preparation of (+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2*H*-tetrazole-5-yl)-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine carboxylic acid isopropyl ester



Combine cis-4-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-cyano-amino)-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2*H*-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (0.022 g, 0.037 mmol) with sodium azide (1.5 eq) and triethylamine hydrochloride (0.015 g, 0.12 mmol) in anhydrous toluene (2 mL) and heat at 110 °C with stirring for 20 h. Dilute the cooled mixture with water and 0.1 N HCl and extract with EtOAc. Combine

the organic layers and wash with water and brine, dry over sodium sulfate, filter, and concentrate under reduced pressure to give a residue. Purify using silica gel column chromatography (gradient eluent, 0-50% ethyl acetate in hexane) to provide the title compound (0.021 g, 81%). MS (ES+): 638 (M+H).

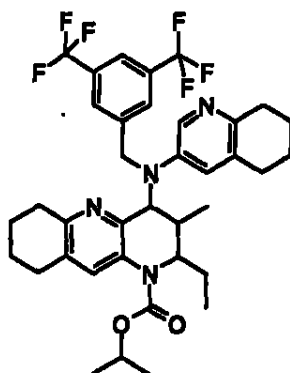
Step 5. Preparation of (+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazole-5-yl)-amino]-2-cyclopropyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester



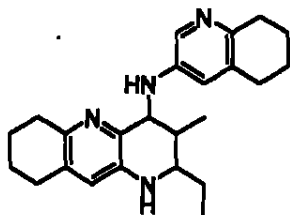
To a solution of (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2H-tetrazole-5-yl)-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (0.020 g, 0.032 mmol) and methanol (0.012 mL, 0.30 mmol) in dichloromethane (1 mL) at room temperature, under nitrogen atmosphere, add triphenyl phosphine (5.2 mg, 0.032 mmol) in one portion followed by addition of diethyl azodicarboxylate (DEAD) (0.010 mL, 0.032 mmol). Allow the reaction mixture to stir at room temperature overnight. Add more methanol (0.015 mL, 0.36 mmol), triphenyl phosphine (5.2 mg, 0.032 mmol) and DEAD (0.010 mL, 0.032 mmol). After stirring for 6 h, remove the solvents under reduced pressure. Purify the residue by flash chromatography, eluting with hexanes/ethyl acetate, to afford the title compound (11.2 mg, 57%); MS (ES+): 652 (M+H).

Example 53

4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-3-yl)-amino]-2,3-dimethyl-3,4,6,7,8,9-hexahydro-2H-benzo[b][1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester

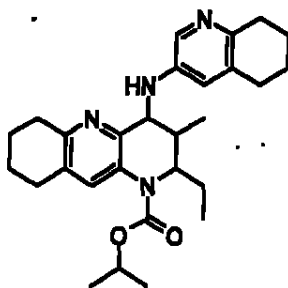


Step 1. Preparation of (2-Ethyl-3-methyl-1,2,3,4,6,7,8,9-octahydro-benzo[b][1,5]naphthyridin-4-yl)-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-3-yl)-amine



Prepare the title compound by essentially following the procedure described in Example 46, Step 1, using, 5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-3-ylamine (4.0 g, 26.84 mmol), propionaldehyde (1.936 mL, 26.84 mmol) and *N*-vinyl acetamide (2.28 g, 26.84 mmol). Purify using silica gel column chromatography (gradient eluent, 0-5% MeOH in ethyl acetate) to provide the title compound (4.39 g, 59%). MS (ES⁺): 377 (M+H).

Step 2. Preparation of 2-Ethyl-3-methyl-4-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-3-ylamino)-3,4,6,7,8,9-hexahydro-2H-benzo[b][1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester.



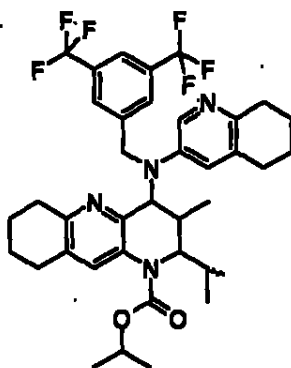
Prepare the title compound by essentially following the procedure described in Example

77
126

-115-

46, Step 2, by replacing (+/-)-cis-*N*-(6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,5]naphthyridin-4-yl)acetamide, with (2-ethyl-3-methyl-1,2,3,4,6,7,8,9-octahydro benzo[b][1,5]naphthyridin-4-yl)-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-3-yl)-amine (0.575 g, 1.52 mmol), and using isopropyl chloroformate, pyridine, and dimethylaminopyridine. Purify using silica gel column chromatography (gradient eluent, neat ethyl acetate) to provide the title compound (0.218 g, 31%). MS (ES+): 463 (M+H).

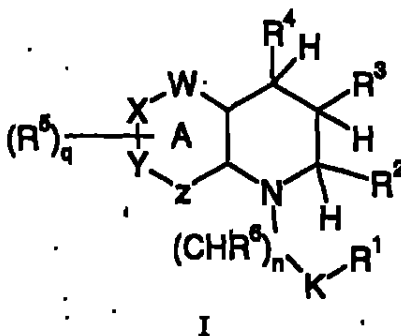
Step 3. Preparation of 4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-3-yl)-amino]-2,3-dimethyl-3,4,6,7,8,9-hexahydro-2*H*-benzo[b][1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester



Prepare the title compound by essentially following the procedure described in Example 49, Step 2, by replacing (+/-)-*N*-(1-cyclopentyl-6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,5]naphthyridin-4-yl)-acetamide, with 2-ethyl-3-methyl-4-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-3-ylamino)-3,4,6,7,8,9-hexahydro-2*H*-benzo[b][1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester (0.175 g, 0.378 mmol), and using 3,5-bis trifluoromethyl benzyl bromide and lithium hexamethyldisilazide. Purify using silica gel column chromatography (gradient eluent, 50:50 ethyl acetate in hexane) to afford the title compound (0.052 g, 20%). MS (ES+): 689 (M+H).

We claim:

1. A compound of formula



wherein

n is 0, 1, 2, or 3;

q is 0, 1, or 2;

W , X , Y and Z are each independently CH , C , N , S , or O with appropriate single or double bonds and/or hydrogen atoms to complete valency requirements;

Ring A is a five or six member ring wherein one of W , X , Y and Z may be absent; provided that ring A is not phenyl;

K is a bond, $C=O$, or $S(O)_p$;

p is 0, 1 or 2;

R^1 when n is 0, and k is $C=O$ or $S(O)_p$, is selected from a group consisting of $-OC_1-C_6$ alkyl, $-O$ -aryl, $-OC_2-C_6$ alkenyl, $-OC_1-C_6$ haloalkyl, $-OC_1-C_6$ alkylheterocyclic, $-OC_3-C_6$ cycloalkyl, $-OC_1-C_6$ alkylcycloalkyl, $-NR^7R^8$, $-OC_1-C_6$ alkylaryl, $-OC_1-C_6$ alkyl CO_2R^{11} , $-OC_2-C_6$ alkylalcohol, $-OC_1-C_6$ alkyl NR^7R^8 , $-OC_2-C_6$ alkylcyano, $CONR^{11}R^{12}$, $NR^{11}SO_2R^{12}$, $NR^{11}COR^{12}$, C_2-C_3 alkyl $NR^{11}R^{12}$, C_1-C_3 alkyl COR^{11} , C_0-C_6 alkyl $COOR^{11}$ and wherein each cycloalkyl, aryl and heterocyclic group is optionally substituted with 1 to 3 groups independently selected from oxo, hydroxy, halo, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, $-C_1-C_6$ alkylalcohol, OC_2-C_6 alkylalcohol, C_1-C_6 haloalkoxy, $CONR^{11}R^{12}$, $NR^{11}SO_2R^{12}$, $NR^{11}COR^{12}$, C_0-C_3 alkyl $NR^{11}R^{12}$, C_1-C_3 alkyl COR^{11} , C_0-C_6 alkyl $COOR^{11}$, C_0-C_6 alkylcyano, $-OC_2-C_6$ alkylcyano, C_1-C_6 alkylcycloalkyl, phenyl, $-OC_1-C_6$ alkylcycloalkyl, $-OC_1-C_6$ alkylaryl, $-OC_1-C_6$ alkylheterocyclic, and C_1-C_6 alkylaryl;

R^1 when n is 1 or 2 or 3, and K is a bond, is selected from a group consisting of hydroxy, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 alkylheterocyclic, C_3-C_6 cycloalkyl,

C₁-C₆ alkylcycloalkyl; C₁-C₆ alkylaryl, aryl, heterocyclyl, C₁-C₆ alkylalcohol, C₁-C₆ alkylNR⁷R⁸, wherein each cycloalkyl, aryl and heterocyclic is optionally substituted with 1 or 2 groups independently selected from the groups consisting of oxo, hydroxy, halo, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ haloalkyl, -C₁-C₆ alkylalcohol, OC₂-C₆ alkylalcohol, C₁-C₆ haloalkoxy, CONR¹¹R¹², NR¹¹SO₂R¹², NR¹¹COR¹², C₀-C₃ alkylNR¹¹R¹², C₁-C₃ alkylCOR¹¹, C₀-C₆ alkylCOOR¹¹, C₀-C₆ alkylcyano, -OC₂-C₆ alkylcyano, C₁-C₆ alkylcycloalkyl, phenyl, -OC₁-C₆ alkylcycloalkyl, -OC₁-C₆ alkylaryl, -OC₁-C₆ alkylheterocyclic, and C₁-C₆ alkylaryl;

R² is each independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₁-C₆ haloalkyl, OC₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkylaryl, aryl, C₀-C₆ alkylNR⁷R⁸, heteroaryl, heterocyclyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₁-C₆ alkylcycloalkyl and C₁-C₆ alkylheterocyclyl; wherein each cycloalkyl, aryl, or heterocyclic is optionally substituted with 1 to 3 groups independently selected from oxo, hydroxy, halo, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₁-C₆ alcohol, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ haloalkoxy, CONR¹¹R¹², NR¹¹SO₂R¹², NR¹¹COR¹², C₀-C₃ alkylNR¹¹R¹², C₁-C₃ alkylCOR¹¹, C₀-C₆ alkylCOOR¹¹, cyano, and phenyl;

R³ is each independently selected from hydrogen, C₁-C₆ alkyl, aryl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₁-C₆ alkylaryl, C₁-C₆ alkylheterocyclic, C₃-C₈ cycloalkyl, or C₁-C₆ alkylcycloalkyl;

R⁴ is a group represented by the formula -NR⁹R¹⁰;

R⁵ is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxy, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ haloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₁-C₆ alkylcycloalkyl, C₁-C₆ alkylaryl, C₁-C₆ alkylheterocyclic, aryl, C₁-C₆ alkylaryl, heteroaryl, aryloxy, -OC₂-C₆ alkenyl, -OC₁-C₆ haloalkyl, -NR⁷R⁸, and -OC₁-C₆ alkylaryl; and wherein when q is 1, 2 or 3, two adjacent R⁵ groups may combine to form a fused 5 or 6 member optionally substituted carbocyclic or heterocyclic ring with ring A;

R⁶ is independently selected from the group consisting of hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, hydroxy, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₁-C₆ alkoxy, aryloxy, -OC₂-C₆ alkenyl, -OC₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ alkylNR⁷R⁸, C₃-C₈ cycloalkyl, and C₁-C₆ alkylcycloalkyl;

R⁷ and R⁸ are independently selected from the group consisting of hydrogen, C₁-C₆ alkylcycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₁-C₆ alkylheterocyclic, C₁-C₆ haloalkyl, NR¹¹R¹², hydroxy, oxo, COOH, C(O)OC₁-C₄ alkyl, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₁-

C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkylalcohol, C₁-C₆ alkylamine, C₁-C₆ alkylaryl, C₂-C₆ alkenylaryl, C₂-C₆ alkynylaryl, C₁-C₆ alkyl-O-C₁-C₆ alkylaryl, C₁-C₆ alkyl-NR¹¹-C₁-C₆ alkylaryl, C₁-C₆ alkylcyano, C₁-C₆ alkylCONR⁷R⁸, C₁-C₆ alkylNR⁷R⁸, C₁-C₆alkylNR¹¹COR¹², and aryl, wherein each cycloalkyl or aryl group is optionally substituted with halo, hydroxy, oxo, amino, COOH, C(O)OC₁-C₄ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkylalcohol, and C₁-C₆ alkylamine;

or R⁷ and R⁸ combine to form a nitrogen containing heterocyclic ring which may have 0, 1, or 2 additional hetero-atoms selected from oxygen, nitrogen or sulfur and may be optionally substituted with oxo, or C₁-C₆ alkyl;

R⁹ is the group C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₁-C₆ alkylcycloalkyl, aryl, heterocyclic, C₁-C₆ alkylheterocyclic, COR⁷, CO₂R⁷, C₀-C₃ alkylCONR⁷R⁸, C₀-C₃ alkylS(O)_pNR⁷R⁸, or C₀-C₃ alkylS(O)_pR⁷ wherein R⁷ is as defined above, and wherein each alkyl, cycloalkyl, aryl, and heterocyclic is optionally substituted with one to two groups independently selected from halo, hydroxy, oxo, COOH, C(O)OC₁-C₄ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkylalcohol, C₁-C₆ alkylamine, C₁-C₆ alkylaryl, C₂-C₆ alkenylaryl, C₂-C₆ alkynylaryl, C₁-C₆ alkylheterocyclic, -NR⁷R⁸, C₃-C₈ cycloalkyl, C₁-C₆ alkylcycloalkyl, C₁-C₆ alkyl-O-C₁-C₆ alkylaryl, C₁-C₆ alkyl-NR¹¹-C₁-C₆ alkylaryl, C₁-C₆ alkylcyano, C₁-C₆ alkylCONR⁷R⁸, C₁-C₆ alkylNR⁷R⁸, C₁-C₆alkylNR¹¹COR¹², and aryl, wherein each cycloalkyl or aryl group is optionally substituted with halo, hydroxy, oxo, amino, COOH, C(O)OC₁-C₄ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkylalcohol, and C₁-C₆ alkylamine;

R¹⁰ is selected from the group consisting of aryl, C₁-C₆ alkylaryl, C₂-C₆ alkenylaryl, C₂-C₆ alkynylaryl, C₁-C₆ haloalkylaryl, C₁-C₆ alkylheterocyclic, C₂-C₆ alkenylheterocyclic, C₁-C₆ alkylcycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₁-C₆ alkyl-O-C₁-C₆ alkylaryl, and wherein each cycloalkyl, aryl, or heterocyclic group is optionally substituted with 1-3 groups independently selected from the group consisting of hydroxy, oxo, -SC₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkenyl, C₁-C₆ alkynyl, C₁-C₆ haloalkyl, halogen, C₁-C₆ alkoxy, aryloxy, C₁-C₆ alkenyloxy, C₁-C₆ haloalkoxyalkyl, C₀-C₄ alkylNR¹¹R¹², -OC₁-C₆ alkylaryl, nitro, cyano, -OC₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ haloalkylalcohol, and C₁-C₆ alkylalcohol;

R¹¹ and R¹² are independently selected from the group consisting of hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkenyl, C₃-C₈ cycloalkyl, heterocyclic, aryl, and C₁-C₆ alkylaryl, wherein

each aryl group is optionally substituted with 1-3 groups independently selected from halogen, C₁-C₆ alkylheterocyclic, and C₁-C₆ haloalkyl, or R¹¹ and R¹² combine to form a nitrogen containing heterocyclic ring which may have 0, 1, or 2 additional heteroatoms selected from oxygen, nitrogen or sulfur and is optionally substituted with oxo, or C₁-C₆ alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate, diastereomer or mixture of diastereomers thereof.

2. A compound according to Claim 1 wherein n is zero, k is C=O and R¹ is selected from a group consisting of -OC₁-C₆ alkyl, O-aryl, -OC₂-C₆ alkenyl, -OC₁-C₆ haloalkyl, -OC₃-C₆ cycloalkyl, -OC₁-C₆ alkylcycloalkyl, -OC₁-C₆ alkylaryl, -O heterocyclic, and -OC₁-C₆alkylCO₂R¹¹, -OC₂-C₆alkylalcohol, -OC₁-C₆ alkylNR⁷R⁸, -OC₂-C₆ alkylcyano -OC₁-C₆ alkylheterocyclic, wherein each cycloalkyl, aryl and heterocyclic group is optionally substituted with 1 to 3 groups independently selected from C₀-C₆ alkylCOOR¹¹, C₀-C₆ alkylalcohol, C₀-C₃ alkylNR¹¹R¹², and C₀-C₆ alkylcyano.

3. A compound according to Claim 1 wherein n is 1, k is a bond and R¹ is selected from a group consisting of C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ haloalkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, aryl, and heterocyclic wherein each cycloalkyl, aryl, or heterocyclic is optionally substituted with 1 or 2 groups selected from C₁-C₃ alkylalcohol, C₁-C₃ alkylamine, C₀-C₃ alkylCOOH, C₀-C₃ alkylCONH₂, and C₀-C₃ alkylC(O)OC₁-C₃ alkyl.

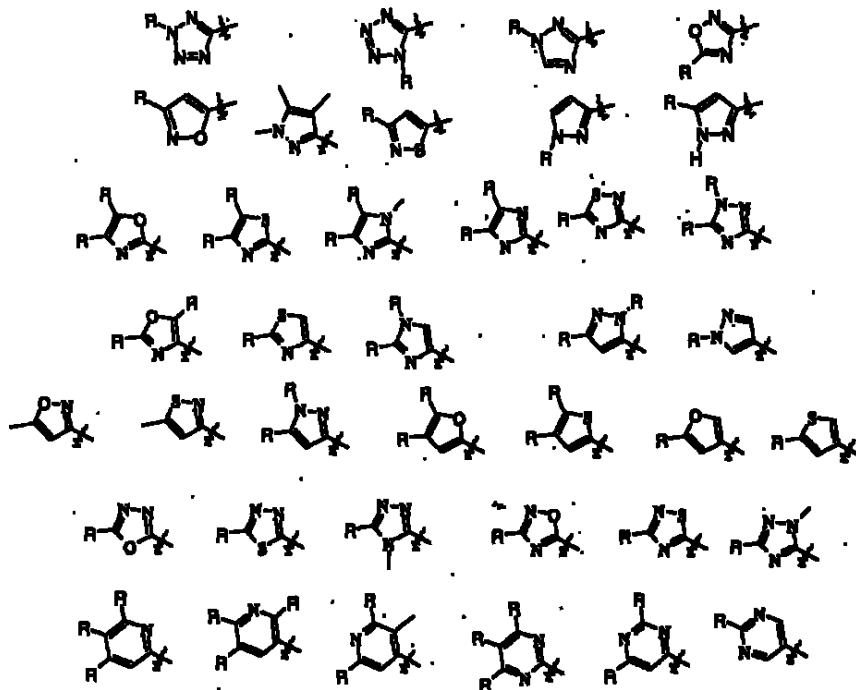
4. A compound according to Claim 1 wherein R⁴ is NR⁹R¹⁰ and R⁹ is a heterocyclic group optionally substituted with one to two groups independently selected from OH, halo, amino, C(O)OC₁-C₄ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkylalcohol, C₁-C₆ alkylamine, C₃-C₆ cycloalkyl, and C₁-C₆ alkylcycloalkyl, C₁-C₆ alkylcyano, C₁-C₆alkylCONR⁷R⁸, C₁-C₆alkylCO₂R¹¹.

5. A compound according to Claim 1 wherein the A ring is selected from the group consisting of pyridine, pyrazine, thiophene, pyrazole isoxazole, oxazole, and thiazole.

6. A compound according to Claim 1 wherein the A ring is pyridine.

7. A compound according to Claim 1 wherein the A ring is thiophene.

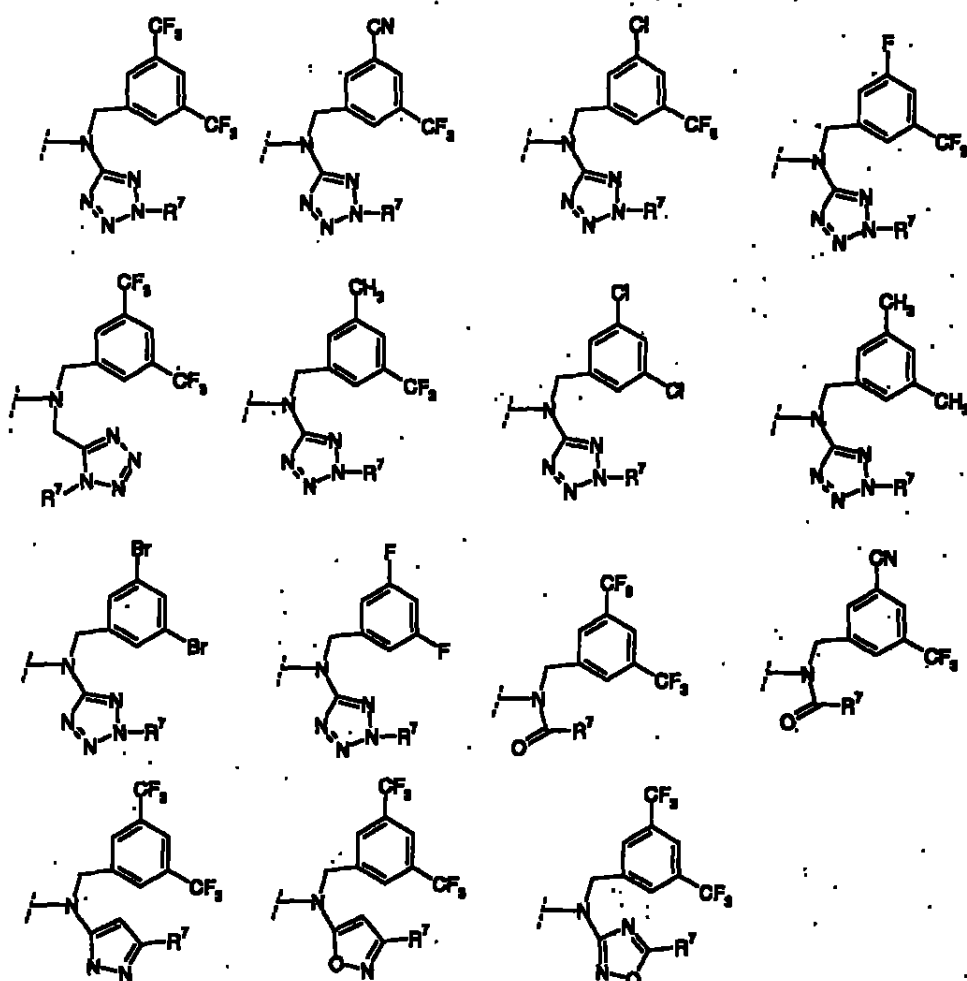
8. A compound according to Claim 1 wherein each R^3 is hydrogen and R^4 is NR^9R^{10} and R^9 is selected from the group consisting of:



wherein R is independently H, OH, NR^7R^8 or C_1-C_3 alkyl wherein C_1-C_3 alkyl group is optionally substituted with OH, halo, cyano, $CONR^7R^8$, CO_2R^{11} , or NR^7R^8 .

9. A compound according to Claim 1 wherein two R^5 groups combine to form a fused cyclopentane or cyclohexane ring with ring A.

10. A compound according to Claim 1 wherein R^4 is selected from the group consisting of:



wherein R^7 is OH, C_1-C_3 alkyl, $-OC_1-C_3$ alkyl, or C_1-C_3 haloalkyl.

11. A compound selected from the group consisting of:

- 4-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-7-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,8]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
 Cis-4-[acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
 Cis-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
 Cis-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

7-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-5-ethyl-6,7-dihydro-5H-thieno[3,2-b]pyridine-4-carboxylic acid isopropyl ester,
(+/-)-cis-4-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
(+/-)-cis-4-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-bromo-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
(+/-)-cis-4-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-dimethylamino-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
(+/-)-cis-4-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
(+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-2-methyl-2H-tetrazol-5-yl]-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
(2*S*,4*R*)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-2-methyl-2H-tetrazol-5-yl]-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
(2*R*,4*S*)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-2-methyl-2H-tetrazol-5-yl]-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
(+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-[2-(2-*tert*-butoxycarbonylamino-ethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
(+/-)-cis-4-[[2-(2-Amino-ethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
(2*S*,4*R*)-cis-4-[[2-(2-Amino-ethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
(2*R*,4*S*)-cis-4-[[2-(2-Amino-ethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
(+/-)-cis and trans-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-[2-(2-hydroxy-ethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

(2R,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-[2-(2-hydroxy-ethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

(2S,4R)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-[2-(2-hydroxy-ethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

(+/-)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-[2-methyl-2H-tetrazol-5-yl]-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

(2R,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-[2-methyl-2H-tetrazol-5-yl]-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester trifluoroacetate,

(2S,4R)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-[2-methyl-2H-tetrazol-5-yl]-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester trifluoroacetate,

(+/-)-cis-4-[[2-(2-Amino-ethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

(+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-[2-(2-hydroxy-ethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-amino]-2-ethyl-6-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

(+/-)-cis-6-Amino-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-[2-methyl-2H-tetrazol-5-yl]-amino]-2-ethyl-7-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

(+/-)-trans-6-Amino-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-[2-methyl-2H-tetrazol-5-yl]-amino]-2-ethyl-7-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

(+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-[2-methyl-2H-tetrazol-5-yl]-amino]-2-ethyl-6-methoxy-7-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

(2R,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-[2-methyl-2H-tetrazol-5-yl]-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid ethyl ester,

(2R,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid 2-dimethylamino-ethyl ester,

(2R,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid tetrahydro-pyran-4-yl ester,

(2R,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid 1-methyl-piperidin-4-yl ester,

(2R,3'R,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid tetrahydro-furan-3-yl ester,

(2R,3'S,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid tetrahydro-furan-3-yl ester,

(2R,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid 2-morpholin-4-yl-ethyl ester,

(2R,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid 2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethyl ester,

(2R,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid 2-methoxycarbonyl-2-methyl-propyl ester,

(2R,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid 2-carboxy-2-methyl-propyl ester,

(2R,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid 2-cyano-ethyl ester,

(2R,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid 2-(2H-tetrazol-5-yl)-ethyl ester,

(2R,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid 2-benzyloxy-ethyl ester,

(2R,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid 2-hydroxy-ethyl ester,

(+/-)-cis-4-[(3,5-Bistrifluoromethylbenzyl)-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

(+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluoromethylbenzyl)-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

(+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

(+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2,5-dimethyl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid isopropyl ester,

(+/-)-cis-4-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-1-(cyclopentylmethyl-2-ethyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-[1,5]naphthyridine-4-yl)-acetamide,

(+/-)-cis-4-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-6-methoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

(+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-ethoxycarbonyl-amino]-6-methoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

(+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(3-fluoro-5-trifluoromethyl-benzoyl)-amino]-6-methoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

(+/-)-cis-N-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-N-(1-cyclopentyl-6-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,5]naphthyridin-4-yl)-acetamide,

(+/-)-cis-4-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-methyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

(+/-)-cis-4-[Acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
(+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-cyclopropyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-3-yl)-amino]-2,3-dimethyl-3,4,6,7,8,9-hexahydro-2H-bezo[b][1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
(2R,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid methyl ester,
(2R,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid ethyl ester,
(2R,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid methyl ester,
(2R,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid ethyl ester,
(2R,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
(2R,4S)-4-[(3-Cyano-5-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
(2R,4S)-4-[(3,5-Dichloro-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
(2R,4S)-4-[(3-Chloro-5-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
(2R,4S)-2-Ethyl-4-[(3-fluoro-5-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
(2R,4S)-4-[(3,5-Dimethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,

-127-

(2R,4S)-4-[(3,5-Difluoro-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
(2R,4S)-4-[[2-(2-Amino-ethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid methyl ester,
(2R,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-[2-(2-hydroxy-ethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-amino]-2-ethyl-6-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid methyl ester,
(2R,4S)-4-[[2-(2-Amino-ethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid ethyl ester,
(2R,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-[2-(2-hydroxy-ethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-amino]-2-ethyl-6-methyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid ethyl ester,
(2R,4S)-4-[[2-(2-Amino-ethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-(3-cyano-5-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester,
(2R,4S)-4-[(3-Cyano-5-trifluoromethyl-benzyl)-[2-(2-hydroxy-ethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-[1,5]naphthyridine-1-carboxylic acid isopropyl ester
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate enantiomer or diastereomer or mixture thereof.

12. A method of regulating CETP activity comprising administering a compound of formula I, a pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate, diastereomer or mixture of diastereomers to a patient in need thereof.

13. A method of treating or preventing dyslipidemia comprising administering a compound of formula I, a pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate diastereomer, mixture of diastereomers thereof, to a patient in need thereof.

160
139

-128-

14. A method of treating or preventing atherosclerosis comprising administering a compound of formula I, a pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate, diastereomer, or mixture of diastereomers thereof to a patient in need thereof.
15. A method according to Claim 12, wherein the regulation of CETP activity results in a decrease in LDL-cholesterol.
16. A method according to Claim 12, wherein the regulation of CETP activity results in an increase in LDL-cholesterol.
17. A method of increasing plasma HDL-cholesterol in a mammal comprising administering a therapeutically effective dose of a compound of formula I, a pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate, diastereomer, or mixture of diastereomers thereof to a patient in need thereof.
18. A method of treating and/or preventing the pathological sequelae due to high levels of plasma LDL-cholesterol in a mammal comprising administering an effective dose of a compound of formula I, pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate, diastereomer, or mixture of diastereomers to a patient in need thereof.
19. A pharmaceutical composition comprising a compound according to Claim 1 and a carrier, diluent and/or excipient.
20. Use of a compound of formula I for the manufacture of a medicament for treating and/or preventing atherosclerosis in a mammal comprising administering an effective dose of a compound of formula I, a pharmaceutically acceptable salt, solvate, enantiomer, racemate, diastereomer, or mixture of diastereomers thereof to a patient in need thereof.

COMPUESTOS Y MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE DISLIPIDEMIA**CAMPO DE LA INVENCION**

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

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10

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

20

La dislipidemia es un factor determinante para la CHD. Los bajos niveles de plasma del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) con niveles ya sea normales o elevados de colesterol de baja densidad (LDL), es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de la arterosclerosis y enfermedad de arterias coronarias en

25

humanos. En efecto, diversos estudios acerca del perfil de la lipoproteína en pacientes de CHD mostraron que, aproximadamente el 50% de pacientes con CHD tienen niveles de colesterol que son considerados por estar en el intervalo normal (<200 mg/dl). Además, dichos estudios han hallado colesterol HDL bajo en aproximadamente 40% de los pacientes CHD normo-colesterolémicos, comparados con la población general reportada en la National Health and Nutrition Examination Survey (por sus siglas en inglés, Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición). Toda vez que los niveles bajos de colesterol HDL incrementan el riesgo de aterosclerosis, métodos de incremento del colesterol HDL en el plasma serían benéficos terapéuticamente, para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, incluyendo, pero no limitado a, aterosclerosis, CHD, apoplejía y enfermedad vascular periférica.

La proteína de transferencia de éster del colesterol (CETP) es una glicoproteína de 74 KD que facilita el intercambio de los ésteres del colesterol en HDL por triglicéridos en las lipoproteínas ricas en triglicéridos (A. R. Tall et. al., (1999) 1999 George Lyman Duss Memorial Lecture: Lipid transfer proteins, HDL metabolism and atherogenesis. *Arterio. Thromb. Vasc. Biol.* 20:1185-1188.). El resultado neto de la actividad CETP es una disminución del colesterol HDL y un incremento en el colesterol LDL. Este

efecto sobre el perfil de la lipoproteína se cree es proaterogénico, especialmente en sujetos cuyos perfiles lípidos constituyen un riesgo creciente para la CHD. La niacina puede aumentar perceptiblemente la HDL, pero tiene 5 secuelas de tolerancia serias que reducen el desempeño. Los fibratos actualmente comercializados e inhibidores de la HMG CoA reductasa elevan el colesterol de HDL solo modestamente (~10-12%). Como resultado, existe una necesidad médica significativa no satisfecha de un agente bien tolerado que 10 pueda elevar perceptiblemente los niveles de HDL de plasma, con lo que se revierte o mengua la progresión de aterosclerosis.

La CETP se expresa en tejidos múltiples y es secretada en el plasma, en donde se asocia con HDL (X.C. 15 Jiang et. al., (1991) Mammalian adipose tissue and muscle are major sources of lipid transfer protein mRNA. *J. Biol. Chem.* 266:4631-4639). Humanos y monos, que expresan CETP, tienen colesterol de HDL relativamente bajo, mientras que ratones y ratas no expresan CETP y llevan casi todo su colesterol en 20 HDL. Más aún, la expresión transgénica de CETP en ratones, resulta en niveles de colesterol HDL perceptiblemente reducidos y aterosclerosis severa desarrollada, comparada con ratones de control (K.R. Marotti et. al., (1993) Severe atherosclerosis in transgenic mice expressing simian 25 cholesteryl ester transfer protein. *Nature*: 364, 73-75). La

expresión de CETP humana en ratas Dahl hipertensas sensibles a la sal condujo a hiperlipidemia combinada espontánea, enfermedad cardíaca coronaria y disminuyó la supervivencia (V.L.M. Herrera et. al., (1999) Spontaneous combined hyperlipidemia, coronary heart disease and decreased survival in Dahl salt-sensitive hypertensive rats transgenic for human cholesteryl ester transfer protein. *Nature Medicine*: 5, 1383-1389).

Los anticuerpos tanto inyectados directamente en el plasma o generados a través de la inyección de vacunas, pueden inhibir con eficacia la actividad de CETP en hámsteres y conejos dando por resultado colesterol de HDL elevado (C. W. Rittershaus, (1999)). Antibióticos inducidos mediante vacunas inhiben la actividad de la CETP *in vivo* y reducen las lesiones aórticas en un modelo de aterosclerosis en conejos. Además, la neutralización de anticuerpos de CETP en conejos ha demostrado ser anti-aterogénica (*Arterio. Thromb. Vasc, Biol.* 20, 2106-2112; G.F.Evans et. al., (1994) Inhibition of cholesteryl ester transfer protein in normocholesterolemic and hypercholesterolemic hamsters: effects on HDL subspecies, quantity, and apolipoprotein distribution. *J. Lipid Research.* 35, 1634-1645). No obstante, la terapia de anticuerpos y/o vacunas no es actualmente una opción viable para el tratamiento de poblaciones grandes de pacientes en necesidad de tratamiento para dislipidemia y de manifestaciones de estados de enfermedad asociados o resultantes.

La proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP), cataliza el intercambio de lípido neutral entre HDL y partículas de lipoproteína que contienen apoB. Como un resultado de este cambio, el colesterol HDL se reduce y las partículas LDL son además enriquecidas con colesterol, resultando en una elevación de colesterol LDL y formación de partículas LDL densas pequeñas, las cuales se cree, son más aterogénicas. La inhibición de CETP (molécula pequeña, anticuerpo, oligo antisentido, etc.), eleva efectivamente el colesterol HDL y también reduce el colesterol LDL en modelos animales, así como también en humanos (Whitlock, M. et al., J. of Clin. Invest., 1989, Vol. 84, 129-137, Hirochi, O. et al., Nature, 2000, Vol. 406, 203-207, Grooth, G. et al., Circulation, 2002;105:2159-2165, Clark, R. et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004;24:1-9, Brousseau M. et al., New Engl. J. Med., 2004, Vol. 350:1505-1515). Además, la inhibición de CETP conduce a la formación de partículas LDL menos densas un beneficio en la adición de la disminución de colesterol LDL (Brousseau M. et al., New Engl. J. Med., 2004, Vol. 350:1505-1515). De este modo, la administración de inhibidores CETP a humanos en necesidad de la misma, podría elevar significativamente, el nivel de colesterol HDL y reducir niveles de colesterol LDL e incrementar el tamaño de partícula LDL, todos de los cuales se cree benefician a pacientes expuestos a riesgo ateroscлерótico.

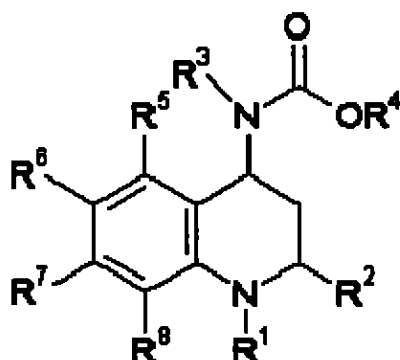
También ha habido diversos reportes de inhibidores de CETP de moléculas pequeñas. Barrret y colaboradores (J. Am. Chem. Soc., 188, 7863, (1996)) y Kuo y colaboradores (J. Am. Chem. Soc., 117, 10629, (1995)), describen inhibidores de CETP que contienen ciclopropano. Pietzonka y colaboradores. (Bioorg. Med. Chem. Lett. 6, 1951 (1996)), describen análogos que contienen fosfanato como inhibidores de CETP. Coval y colaboradores. (Bioorg. Med. Chem. Lett. 5, 605, (1995)), describen sesquiterpinas relacionadas con Wiedendiol-A y -B como inhibidores de CETP. La solicitud japonesa de patente Número No. 10287662-A, describe compuestos naturales polihidroxílicos, que no contienen amina, policíclicos, que poseen propiedades de inhibición de la CETP. Lee y colaboradores. (J. Antibiotics, 49, 693-96 (1996)), describen inhibidores de CETP derivados de hongos de insectos. Busch y colaboradores. (Lipids, 25, 216-220 (1990)), describen bromuro de colesterilacetilo como un inhibidor de CETP. Morton y Zillversmit (J. Lipid Res., 35, 836-47 (1982)), describen que el p-cloromercurifenil sulfonato, p-hidroximercuribenzoato y mercuritosalicilato de etilo, inhiben la CETP. Connolly y colaboradores. (Biochem. Biophys. Res. Comm. 223, 42-47 (1996)), describen otros reactivos de modificación de cisteína como inhibidores de CETP. Xia y colaboradores describen 1,3,5-triazinas como inhibidores de CETP (Bioorg. Med. Chem. Lett., 6, 919-22 (1996)). Bisgaier y

colaboradores (*Lipids*, 29, 811-8 (1994)), describen 4-fenil-5-tridecil-4H-1,2,4-triazol-tiol como un inhibidor de CETP. Oomura y colaboradores, describen fenoles hexacíclicos y teracíclicos no peptídicos como inhibidores de CETP, en la

5 Solicitud de Patente Japonesa No. 10287662.

La patente Estadounidense No. 6,586,448 B1, describe 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas 4-carboxamino-2-sustituidas de fórmula I

10



15

I

y profármacos de la misma, así como sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos y dichos profármacos; donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son como se definen en este documento. De manera similar, las solicitudes

20 de patente PCT WO 03/063868A1, WO 0017164, No.0017165, y WO 0017166, describen de diversas formas, formulaciones, métodos de preparación y de uso de compuestos de tetrahidroquinolina, relacionados de manera general con aquellos de la patente Estadounidense 6,586,448 B1 de la que derivan o son una

25 solicitud divisional de la misma.

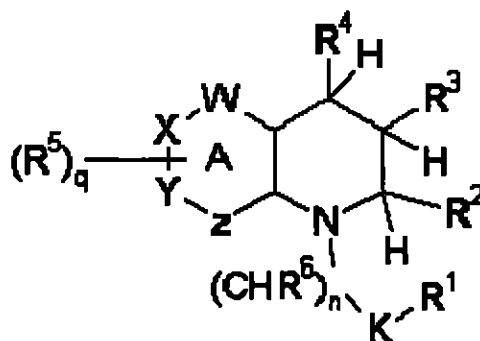
La solicitud de patente Europea No. 818448 por Schmidt y colaboradores, describe derivados de tetrahydroquinolina como inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesteroilo. La solicitud de
5 patente Europea No. 818197 de Schmek y colaboradores, describe piridinas con heterociclos fusionados como inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesteroilo. Brandes et al., en la solicitud de patente Alemana No. 19627430, describe derivados de piridina
10 bicíclicos condensados como inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesteroilo. En la patente Estadounidense No. 6,207,671 de Schmidt y colaboradores, describen compuestos de piridina sustituida como inhibidores de CETP. En la solicitud de patente WO No.09839299, y en la
15 solicitud de patente WO No.03028727 por Muller-gliemann y colaboradores, y Erfinder/Anmelder respectivamente, se describen derivados de quinolina como inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesteroilo.

No obstante las descripciones anteriores, permanece
20 una gran necesidad de compuestos efectivos útiles como inhibidores de CETP para tratar condiciones causadas por, asociadas con o exacerbadas por dislipidemia.

SUMARIO DE LA INVENCION

25 La presente invención proporciona un compuesto de

fórmula I



I

en donde

10 n es 0, 1, 2, ó 3;

q es 0, 1, ó 2;

W, X, Y y Z son cada uno independientemente CH, C, N, S u O, con enlaces únicos o dobles apropiados y/o átomos de hidrógeno para completar requerimientos de valencia;

15 El anillo A es un anillo de cinco o seis elementos, en donde uno de W, X, Y y Z puede estar ausente; siempre que el anillo A no sea fenilo;

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

p es 0, 1 ó 2;

20 R¹ cuando n es 0, y k es C=O o S(O)_p, se selecciona del grupo que consiste de alquilo -OC₁-C₆ alquilo, -O-arilo, -OC₂-C₆ alquenilo, -OC₁-C₆ haloalquilo, -OC₁-C₆ alquiloheterocíclico, -OC₃-C₈ cicloalquilo, -OC₁-C₆ alquilcicloalquilo, -NR⁷R⁸, -OC₁-C₆ alquilarilo, -

25 OC₁-C₆alquiloCO₂R¹¹, -OC₂-C₆alquiloalcohol, -OC₁-C₆

alquiloNR⁷R⁸, -OC₂-C₆ alquilociano, CONR¹¹R¹², NR¹¹SO₂R¹²,
 NR¹¹COR¹², C₂-C₃ alquiloNR¹¹R¹², C₁-C₃ alquiloCOR¹¹, C₀-C₆
 alquiloCOOR¹¹ y en donde cada grupo cicloalquilo, arilo y
 heterocíclico es opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos
 5 seleccionados independientemente de oxo, hidroxí, halo,
 alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆,
 haloalquilo C₁-C₆, alquiloalcohol -C₁-C₆, OC₂-C₆
 alquiloalcohol, haloalcoxi C₁-C₆, CONR¹¹R¹², NR¹¹SO₂R¹², NR¹¹COR¹²,
 C₀-C₃ alquiloNR¹¹R¹², C₁-C₃ alquiloCOR¹¹, C₀-C₆ alquiloCOOR¹¹,
 10 alquilociano C₀-C₆, -OC₂-C₆alquilociano, C₁-C₆ alquilocicloalquilo,
 fenilo, -OC₁-C₆ alquilocicloalquilo, -OC₁-C₆ alquilarilo, -OC₁-C₆
 alquiloheterocíclico, y alquilarilo C₁-C₆;

R¹ cuando n es 1 ó 2 ó 3, y K es un enlace, se
 selecciona del grupo que consiste de hidroxí, alquilo C₁-C₆,
 15 alqueno C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquiloheterocíclico C₁-C₆,
 cicloalquilo C₃-C₈, alquilocicloalquilo C₁-C₆; alquilarilo
 C₁-C₆, arilo, heterocíclico, alquiloalcohol C₁-C₆, C₁-C₆
 alquiloNR⁷R⁸, en donde cada cicloalquilo, arilo y
 heterocíclico es opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos
 20 seleccionados independientemente de los grupos que consisten
 de oxo, hidroxí, halo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆,
 alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆,
 alquiloalcohol -C₁-C₆, OC₂-C₆ alquiloalcohol, haloalcoxi C₁-C₆,
 CONR¹¹R¹², NR¹¹SO₂R¹², NR¹¹COR¹², C₀-C₃ alquiloNR¹¹R¹², C₁-C₃
 25 alquiloCOR¹¹, C₀-C₆ alquiloCOOR¹¹, alquilociano C₀-C₆,

12/150

-OC₂-C₆alquilociano, alquilocicloalquilo C₁-C₆, fenilo, -OC₁-C₆
alquilocicloalquilo, -OC₁-C₆ alquilarilo, -OC₁-C₆
alquilo heterocíclico, y alquilarilo C₁-C₆;

R² es ya sea seleccionado independientemente del
5 grupo que consiste de hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₆,
alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, OC₁-C₆
alquilo, alquilarilo C₁-C₆, arilo, C₀-C₆ alquiloNR⁷R⁸,
heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₈,
alquilocicloalquilo C₁-C₆ y alquilo heterociclilo C₁-C₆; en
10 donde cada cicloalquilo, arilo, o heterocíclico es
opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados
independientemente de oxo, hidroxilo, halo, alquilo C₁-C₆,
alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcohol C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆,
haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, CONR¹¹R¹², NR¹¹SO₂R¹²,
15 NR¹¹COR¹², C₀-C₃ alquiloNR¹¹R¹², C₁-C₃ alquiloCOR¹¹, C₀-C₆
alquiloCOOR¹¹, ciano, y fenilo;

R³ es ya sea seleccionado independientemente de
hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, alquenilo C₂-C₆, alquinilo
C₂-C₆, alquilarilo C₁-C₆, alquilo heterocíclico C₁-C₆,
20 cicloalquilo C₃-C₈, o alquilocicloalquilo C₁-C₆;

R⁴ es un grupo representado por la fórmula -NR⁹R¹⁰;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste de
hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆,
alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo
25 C₃-C₈, alquilocicloalquilo C₁-C₆, alquilarilo C₁-C₆,

122
151

alquiloheterocíclico C_1-C_6 , arilo, alquilarilo C_1-C_6 , heteroarilo, ariloxi, $-OC_2-C_6$ alquenilo, $-OC_1-C_6$ haloalquilo, $-NR^7R^8$, y $-OC_1-C_6$ alquilarilo; y en donde cuando q es 1, 2 ó 3, dos grupos R^5 adyacentes pueden combinarse para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 ó 6 elementos, fusionado con el anillo A;

R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , ariloxi, $-OC_2-C_6$ alquenilo, $-OC_1-C_6$ haloalquilo, C_1-C_6 alquilo NR^7R^8 , cicloalquilo C_3-C_8 , y alquilocicloalquilo C_1-C_6 ;

R^7 y R^8 son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilocicloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , alquiloheterocíclico C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , $NR^{11}R^{12}$, hidroxilo, oxo, $COOH$, $C(O)OC_1-C_4$ alquilo, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquiloalcohol C_1-C_6 , alquilamina C_1-C_6 , alquilarilo C_1-C_6 , alquilarilo C_2-C_6 , alquinarilo C_2-C_6 , alquilo C_1-C_6 $-O-$ alquilarilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 $-NR^2-$ alquilarilo C_1-C_6 , alquilociano C_1-C_6 , alquilo $C_1-C_6CONR^7R^8$, alquilo $C_1-C_6NR^7R^8$, alquilo $C_1-C_6NR^{11}COR^{12}$, y arilo, en donde cada grupo cicloalquilo o arilo es opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, oxo, amino, $COOH$, $C(O)OC_1-C_4$ alquilo, haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquiloalcohol C_1-C_6 , y alquilamina C_1-C_6 ;

123
152

o R^7 y R^8 se combinan para formar un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno, el cual puede tener 0, 1, ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre, y pueden ser opcionalmente sustituidos
5 con oxo, o alquilo C_1-C_6 ;

R^9 es el grupo alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , alquilocicloalquilo C_1-C_6 , arilo, heterocíclico, alquiloheterocíclico C_1-C_6 , COR^7 , CO_2R^7 , alquilo $C_0-C_3CONR^7R^8$, alquilo $C_0-C_3S(O)_pNR^7R^8$, ó alquilo $C_0-C_3S(O)_pR^7$ en
10 donde R^7 es como se define anteriormente, y en donde cada alquilo, cicloalquilo, arilo, y heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, oxo, $COOH$, $C(O)OC_1-C_4$ alquilo, haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 ,
15 alquino C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquiloalcohol C_1-C_6 , alquilamina C_1-C_6 , alquilarilo C_1-C_6 , alquenilarilo C_2-C_6 , alquinilarilo C_2-C_6 , alquiloheterocíclico C_1-C_6 , $-NR^7R^8$, cicloalquilo C_3-C_8 , alquilocicloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 -O-
 C_1-C_6 alquilarilo, alquilo $C_1-C_6-NR^2$ -alquilarilo C_1-C_6 ,
20 alquilociano C_1-C_6 , alquilo $C_1-C_6CONR^7R^8$, alquilo $C_1-C_6NR^7R^8$, alquilo $C_1-C_6NR^2COR^{11}$, y arilo, en donde cada grupo cicloalquilo o arilo es opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, oxo, amino, $COOH$, $C(O)OC_1-C_4$ alquilo, haloalquilo
 C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , alcoxi
25 C_1-C_6 , alquiloalcohol C_1-C_6 , y alquilamina C_1-C_6 ;

R^{10} se selecciona del grupo que consiste de arilo, alquilarilo C_1-C_6 , alquenilarilo C_2-C_6 , alquinilarilo C_2-C_6 , haloalquilarilo C_1-C_6 , alquiloheterocíclico C_1-C_6 , alqueniloheterocíclico C_2-C_6 , alquilcicloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , alquilo C_1-C_6 -O-alquilarilo C_1-C_6 , y en donde cada grupo cicloalquilo, arilo, o heterocíclico es opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, oxo, $-SC_1-C_6$, alquilo, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_1-C_6 , alquino C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, alcoxi C_1-C_6 , ariloxi, alqueniloxi C_1-C_6 , haloalcoxialquilo C_1-C_6 , alquilo $C_0-C_6NR^{11}R^{12}$, $-OC_1-C_6$, alquilarilo, nitro, ciano, $-OC_1-C_6$, haloalquilo, haloalquiloalcohol C_1-C_6 , y alquiloalcohol C_1-C_6 ;

R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocíclico, arilo, y alquilarilo C_1-C_6 , en donde cada grupo arilo es opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquiloheterocíclico C_1-C_6 , y haloalquilo C_1-C_6 , o R^{11} y R^{12} se combinan para formar un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno, el cual puede tener 0, 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de oxígeno nitrógeno o azufre y es opcionalmente sustituido con oxo, o alquilo C_1-C_6 ; o una sal, solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros del mismo farmacéuticamente aceptable.

17
154

La presente invención también proporciona un método para modular o regular la actividad de la CETP, que comprende el uso de un compuesto de fórmula I o una sal, solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros del mismo farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento, prevención o alivio de enfermedades mediadas por la CETP.

La presente invención proporciona un método para tratar o prevenir dislipidemia, que comprende la administración un compuesto de fórmula I, sal, solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros del mismo farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo, a un paciente en necesidad del mismo.

La presente invención proporciona un método para tratar o prevenir CHD, que comprende la administración un compuesto de fórmula I, sal, solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros del mismo farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo a un paciente en necesidad del mismo.

La presente invención proporciona un método para tratar y/o prevenir la aterosclerosis, que comprende la administración de un compuesto de fórmula I, sal, solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros del mismo farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo a un paciente en necesidad del mismo.

178
ISS

La presente invención proporciona un método para tratar y/o prevenir enfermedades relacionadas con la actividad anormal de la CETP, que comprende la administración de un compuesto de fórmula I, sal, solvato, 5 enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros del mismo farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo a un paciente en necesidad del mismo.

La presente invención proporciona un método para elevar la relación de colesterol HDL del plasma a colesterol 10 LDL del plasma, en un mamífero, que comprende administrar una dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, sal, solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros del mismo farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo a un paciente en necesidad 15 del mismo.

La presente invención proporciona un método para elevar el nivel de colesterol HDL del plasma en un mamífero, que comprende administrar una dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, sal, solvato, enantiómero, 20 racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros del mismo farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo a un paciente en necesidad del mismo.

La presente invención proporciona un método para disminuir el nivel de colesterol LDL del plasma en un 25 mamífero, que comprende administrar una dosis

156

terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, sal, solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros del mismo farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo a un paciente en necesidad del mismo.

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

10 La presente invención también proporciona un método de tratamiento y/o prevención de secuelas patológicas ocasionadas por bajos niveles de HDL del plasma y/o a altos niveles de colesterol LDL en un mamífero, que comprende la administración de una dosis efectiva de un compuesto de
15 fórmula I, sal, solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros del mismo farmacéuticamente aceptable, a un paciente en necesidad del mismo.

 La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la manufactura de un
● 20 medicamento para el tratamiento y/o prevención de aterosclerosis en un mamífero, que comprende la administración de una dosis efectiva de un compuesto de fórmula I, sal, solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros del mismo farmacéuticamente
25 aceptable, o profármaco del mismo a un paciente en necesidad

del mismo.

La presente invención también proporciona una terapia de combinación que involucra un compuesto de fórmula I y uno o más de otros agentes cardio protectores, tales como por ejemplo, estatinas, leptina y/o otros LXR, CETP, ABC A1 o agentes que regulan los lípidos, útiles para el tratamiento y/o prevención de aterosclerosis.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

10 La presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula I útiles en la modulación de la actividad de la CETP.

Los términos "modulación" o "regulación", podrán incluir, pero no se limitan a, regulación ascendente, 15 regulación descendente, inhibición, agonismo, antagonismo de receptores de CETP apropiados para obtener el aumento o disminución de HDL o LDL, junto con la secuela biológica resultante de tal intervención.

La frase "enfermedades" o "enfermedades 20 relacionadas a la modulación de CETP" o "enfermedades mediadas por la actividad de CETP", se refiere a estados patológicos en donde la aterosclerosis y/o otras enfermedades cardiovasculares son propensas debido a la dislipidemia y/o a otros factores de riesgo y, por lo tanto, 25 son benéficamente afectadas por la modulación,

179
158

particularmente regulación descendente, de la actividad de CESTP. Estas enfermedades incluyen pero no se limitan a hiperlipidemia y sus secuelas de la misma, tales como aterosclerosis, CHD, presión sanguínea elevada, CHF, 5 apoplejía, hipertensión, hipertrigliceremia, diabetes, obesidad, enfermedades inflamatorias incluyendo pero no limitándose a, dermatitis, artritis y dolor, así como enfermedades del sistema nervioso central incluyendo pero no limitado a demencia, trastornos cognitivos tales como por 10 ejemplo, enfermedad de Alzheimer.

El término "tratamiento" mantiene su significado convencional que incluye prohibir, inhibir, aliviar, interrumpir, retardar, aminorar o revertir el progreso, o reducción de la intensidad de un síntoma patológico 15 relacionado o resultante de la modulación de la actividad de la CESTP, particularmente con la relacionada a la elevación de los niveles de plasma de HDL, o disminución de los niveles de colesterol HDL, o incrementar la relación de HDL/LDL o controlar aterosclerosis, hiperlipidemia y/o 20 hipercolesterolemia.

De manera general, uno de habilidades en la técnica estará consciente que la valencia deberá ser conservada (completamente) para todas las moléculas estables. Por tanto, la implicación necesaria de que los átomos de hidrógeno son 25 necesarios y disponibles para completar la valencia en todas

788
154

las estructuras, que incluyen la Fórmula I, a menos de que se indique de otro modo, es imputada al conocimiento general de uno de habilidades en la técnica.

Términos químicos generales usados en la descripción de compuestos en este documento descritos mantienen sus significados convencionales. Por ejemplo, el término "alquilo C₁₋₆," o "alquilo(C₁₋₆)" o "alquilo C₁₋₆", se refieren a una cadena alifática recta o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, que incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, iso-propilo, pentilo y hexilo. A menos que se declare de otro modo, el término "alquilo" significa alquilo C₁₋₆. De manera similar, el término "alquilo C₀₋₆" implica un grupo alquilo como se indica en donde cuando el término C₀ aplica, el grupo alquilo no está presente, y los grupos restantes se unen directamente al sustrato. La presente invención también contempla que el término alquilo C₁₋₆, o alquenilo C₂₋₆, o términos similares abarquen también el grupo alquilo, alquenilo, o similar especificado, el cual puede ser quiral, regio o esteroisomérico. Tales grupos quirales o regio o esteroisoméricos, son también objeto de la presente invención.

El término "alquilarilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo arilo. Por ejemplo alquilarilo C₁₋₆ indica que un grupo alquilo C₁₋₆ está unido

al grupo arilo, y que el alquilarilo C₁-C₆ resultante está
unido al núcleo, vía el grupo alquilo. Un grupo alquilarilo
más preferido incluye feniletil(fenetil)bencilo.

El término "fenilo sustituido" o "fenilo
5 opcionalmente sustituido", se refiere a un grupo fenilo que
tiene uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que
consiste de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxí, COR⁷, -COOR⁷,
alquilo C₀-C₆NR⁷R⁸, nitro, cloro, fluoro, bromo, yodo,
haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxialquilo C₁-C₆,
10 alquilheterocíclico C₀-C₆.

El término "anillo heterocíclico o carbocíclico
opcionalmente sustituido", se refiere a un anillo de cinco o
seis elementos aromático o no aromático, saturado o
insaturado, que tiene sustituyentes opcionales seleccionados
15 del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆,
hidroxí, COR⁷, -COOR⁷, alquilo C₀-C₆NR⁷R⁸, nitro, oxo, cloro,
fluoro, bromo, yodo, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxialquilo
C₁-C₆, heterocíclico, y alquilheterocíclico C₀-C₆.

El término "arilo" se refiere a un radical
20 aromático o heteroaromático, sustituido o insustituido.
Grupos arilo ilustrativos incluyen, pero no se limitan a
naftilo, quinolilo, tetrahydroquinolilo, indazolilo,
pirimidinilo, triazinilo, pirazina, piridazinilo, piperidilo,
pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahydrofuranilo,
25 piranilo, tetrazolilo, imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-

161

triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazopiridina, bencimidazolilo, triazolón-ilo, imidazolona, imidazolidinon-1-ilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienil 3-tienilo, 1-pirrolilo, 5 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-benzofurilo, 3-benzofurilo, 4-benzofurilo, 5-benzofurilo, 6-benzofurilo, 7-benzofurilo, 2-benzotienilo, 3-benzotienilo, 4-benzotienilo, 5-benzotienilo, 6-benzotienilo, 7-benzotienilo, 1-indolilo, 2-10 indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 5-indolilo, 6-indolilo, tetrazol, imidazol, isoxazol, pirazol, 7-indolilo e isómeros de los mismos. Como se utiliza en este documento, el término arilo, también abarca el grupo bencilo.

El término "cicloalquilo C₃-C₈" o términos similares 15 se refiere a un anillo carbocíclico saturado que tiene desde 3 hasta 8 átomos de carbono, en donde el término "cicloalquilo" es usado, está implicado un anillo carbocíclico que tiene 3 a 8 átomos de carbono.

El término "carbociclo" como se usa en este 20 documento, se refiere a un grupo cíclico que tiene solamente carbono y un número apropiado de átomos de hidrógeno. El término abarca grupos tales como cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquileno, naftilo, fenilo y similares.

El término "heterociclo", "heterociclilo" o 25 "heterocíclico", se refiere a un anillo bicíclico o

193
162

monocíclico, saturado, parcialmente insaturado o aromático, de 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 elementos, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados de N, S u O, en donde dicho heterociclo es opcionalmente sustituido en el(los) átomo(s) de carbono o nitrógeno, a menos que especifique de otro modo. Los grupos heterocíclicos más preferidos incluyen piridinilo, pirolidinilo, piperidinilo, hexametenimino, morfolino, tiofeno, indolilo, quinolilo, isoquinolilo y tetrazolilo.

Como corolario, el término "alquilheterocíclico" o "alquilheterociclo", se entiende por indicar que el grupo alquilo está unido al heterociclo y el punto de unión a la estructura molecular o núcleo es el grupo alquilo. El término "alquilo" sin un calificador, implica un grupo alquilo C₁-C₆.

El término "haloalcoxialquilo" como se utiliza en este documento, incluye por ejemplo trifluorometoxi, pentafluoroetoxi, trifluoroetoxi (OCH₂CF₃) y similares.

El término "Profármacos" describe derivados de los compuestos de la invención que tienen grupos química o metabólicamente desdobables, y llegan a ser por solvólisis o bajo condiciones fisiológicas, los compuestos de la invención, los cuáles son farmacéuticamente activos, *in vivo*. Derivados de los compuestos de esta invención tienen actividad tanto en sus formas derivadas de ácido como de base, pero la forma derivada de ácido, frecuentemente presenta desventajas de solubilidad, compatibilidad de

tejido, o liberación retardada en organismos mamíferos (véase, Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Los profármacos incluyen derivados de ácidos, tales como ésteres preparados por reacción del compuesto ácido precursor con un alcohol adecuado, o amidas preparadas por reacción del compuesto ácido precursor con una amina adecuada. Ésteres alifáticos simples (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, tert-butil) o ésteres aromáticos derivados de grupos ácidos pendientes de los compuestos de la invención, son profármacos preferidos. Otros ésteres preferidos incluyen morfolinoetiloxi, dietilglicolamida y dietilaminocarbonilmetoxi. En algunos casos es deseable preparar profármacos de tipo éster doble tales como ésteres de alquilo (aciloxi) o ésteres de ((alcoxicarbonil)oxi)alquilo.

Como se usa en este documento, el término "grupo protector", se refiere a un grupo útil para enmascarar sitios reactivos en una molécula para mejorar la reactividad de otro grupo o permitir la reacción en otro sitio, o sitios deseados con lo que luego el grupo protector puede removerse. Los grupos protectores usualmente se usan para proteger o enmascarar grupos, que incluyen pero no se limitan a, -OH, -NH y -COOH. Grupos protectores adecuados son conocidos por uno de habilidades en la técnica y son descritos en

185
164

Protecting groups in Organic Syntesis, 3rd edición, Greene, T. W.; Wuts, P.G.M. Eds., John Wiley & Sons, New York, 1999.

Como se emplea en este documento, el término "solvente", es una forma del compuesto de la invención en donde un cristal o cristales, de un compuesto de la invención, se han formado de una cantidad estequiométrica o no estequiométrica del compuesto de fórmula I y un solvente. Los solventes de solvatación típicos incluyen por ejemplo, agua, metanol, etanol, acetona y dimetilformamida.

En estos casos en donde un compuesto de la invención posee grupos funcionales ácidos o básicos, varias sales se pueden formar, las cuales son más solubles en agua y/o más fisiológicamente adecuadas que el compuesto precursor. Las sales farmacéuticamente representativas incluyen, pero no se limitan a, las sales álcalis y alcalino térreas tales como litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y similares. Las sales son convenientemente preparadas a partir del ácido libre, tratando el ácido en solución con una base o por exposición del ácido a una resina de intercambio iónico.

Incluida dentro de la definición de sales farmacéuticamente aceptables, están las sales de adición de ácido o base, orgánicas e inorgánicas, relativamente no tóxicas, de compuestos de la presente invención. Las sales de adición de base incluyen por ejemplo, cationes de amonio,

165186

amonio cuaternario y amina, derivados de bases nitrogenadas de basicidad suficiente para formar sales con los compuestos de esta invención (véase por ejemplo, S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Phar. Sci., 66: 1-19 (1977)). Sin embargo, el(los) grupo(s) básico(s) del compuesto de la invención, se pueden hacer reaccionar con los ácidos orgánicos o inorgánicos adecuados, para formar sales tales como acetato, bencensulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromhidrato, camsilato, carbonato, clavulanato, citrato, cloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fluoruro, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yodhidrato, isotionato, lactato, lactobionato, laureato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napsilato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pantotenato, fosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato, trifluorometan sulfonato, y valerato. Las sales preferidas para propósitos de la invención incluyen, sal de clorhidrato, sal de bromhidrato, sal de bisulfato, sal de ácido metansulfónico, sal de ácido *p*-toluensulfónico, sal de bitartrato, acetato y citrato.

Un compuesto de la invención como se ilustra por la fórmula I, puede originarse como cualquiera de sus isómeros

166
187

posicionales, isómeros estereoquímicos o regio-isómeros, de los cuales todos son objetos de la invención. Ciertos compuestos de la invención pueden poseer uno o más centros quirales, y de este modo, pueden existir en formas ópticamente activas. Del mismo modo, cuando los compuestos contienen un grupo alquileo o alquenileno, existe la posibilidad de formas cis y trans isoméricas de los compuestos. Los isómeros R y S y mezclas de los mismos, que incluyen mezclas racémicas, así como también mezclas de enantiómeros o isómeros cis y trans, están contemplados por esta invención. Átomos de carbono asimétricos adicionales pueden estar presentes en un grupo sustituyente tal como un grupo alquilo. Todos los isómeros, así como también las mezclas de los mismos, están propuestos para estar incluidos en la invención. Si se desea un isómero particular, se puede preparar por métodos bien conocidos en la técnica, usando reacciones estero-específicas con materiales iniciadores que contienen centros asimétricos y están ya resueltos. Se pueden preparar estereoisómeros alternativamente deseados, por métodos que conducen a las mezclas de los estereoisómeros y subsecuente resolución por métodos conocidos. Por ejemplo, una mezcla racémica se puede hacer reaccionar con un enantiómero único de algún otro compuesto, es decir, un agente de resolución quiral. Este cambia la forma racémica en una mezcla de estereoisómeros y diastereómeros, debido a que

tienen diferentes puntos de fusión, diferentes puntos de ebullición y diferentes solubilidades, y pueden ser separados por medios convencionales, tales como cristalización.

5 **Modalidades Preferidas de la Invención**

Se prefieren n, p, y q

Preferiblemente n es 0, ó 1. Más preferiblemente, n es 0.

Preferiblemente p es 1, ó 2.

10 Preferiblemente q es 0, 1 ó 2. Más preferiblemente q es 1 ó 2

Anillo A preferido

Un anillo A preferido se selecciona del grupo que consiste de piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, 15 1,2,5-triazina, tiofeno, furano, pirrol, pirazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, oxazol, tiazol y 1,2,3-triazol. Más preferido es un anillo A seleccionado del grupo que consiste de piridina, pirazina, tiofeno, pirazol, isoxazol, oxazol, y tiazol. Más preferido el anillo A es piridina.

20 R¹ preferido

Un grupo R¹ preferido cuando n es 0, y k es C=O, se selecciona del grupo que consiste de -OC₁-C₆ alquilo, -OC₃-C₈ cicloalquilo, -OC₁-C₆ alquilocicloalquilo, -OC₁-C₆ alquilocicloalquiloNR⁷R⁸, -OC₀-C₆ alquilarilo, -OC₁-C₆ haloalquilo, -OC₁-C₆alquilociano, -OC₁-C₆alquiloCO₂R¹¹, -

25

$\text{OC}_1\text{-C}_6\text{alquilohidroxil}$, $-\text{OC}_3\text{-C}_8$ cicloalquilo CO_2R^{11} , $-\text{OC}_1\text{-C}_6$
 alquilon R^7R^8 y $-\text{OC}_1\text{-C}_6$ alquiloheterocíclico. Un grupo más
 preferido para cuando R^1 cuando n es 0, y k es $\text{C}=\text{O}$, se
 selecciona de $-\text{OC}_1\text{-C}_6$ alquilarilo, $\text{OC}_1\text{-C}_6$ alquilo, $-\text{OC}_0\text{-C}_6$
 5 alquilarilo, $-\text{OC}_1\text{-C}_3$ alquilcicloalquilo, $-\text{OC}_0\text{-C}_3$
 alquiloheterocíclico, $-\text{OC}_1\text{-C}_6\text{alquilociano}$,
 $\text{OC}_1\text{-C}_6\text{alquiloCO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{OC}_1\text{-C}_6\text{alquilohidroxil}$, $-\text{OC}_1\text{-C}_6$ alquilon R^7R^8
 y $-\text{OC}_0\text{-C}_6$ alquilcicloalquilon R^7R^8

Un grupo R^1 preferido cuando n es 1, 2 ó 3 y K es
 10 un enlace, se selecciona del grupo que consiste de
 cicloalquilo, arilo, heterocíclico, en donde cada
 cicloalquilo, arilo o heterociclo, es opcionalmente
 sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados de alquiloalcohol
 $\text{C}_1\text{-C}_3$, alquilamina $\text{C}_1\text{-C}_3$, COOH , CONH_2 , y $\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_3$ alquilo.

15 R^2 preferido

Grupos R^2 preferidos se seleccionan del grupo que
 consiste de hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, hidroxil, haloalquilo
 $\text{C}_1\text{-C}_6$, halo, haluro de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, - alquilcicloarilo
 $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, alquilarilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{OC}_1\text{-C}_6$ alquilo, -
 20 $\text{OC}_1\text{-C}_6$ haloalquilo, $-\text{OC}_1\text{-C}_3$ alquilcicloalquilo, $\text{C}_0\text{-C}_6$
 alquilon R^7R^8 , $-\text{OC}_1\text{-C}_6$ alquilarilo, alquiloheterocíclico -
 $\text{C}_1\text{-C}_6$, y $-\text{OC}_1\text{-C}_6$ alquiloheterocíclico. Más preferido es un
 grupo R^2 seleccionado de hidroxil, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, halo, -
 cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, alquilarilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y alcoxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.
 25 Más preferido es un grupo R^2 representado por hidrógeno,

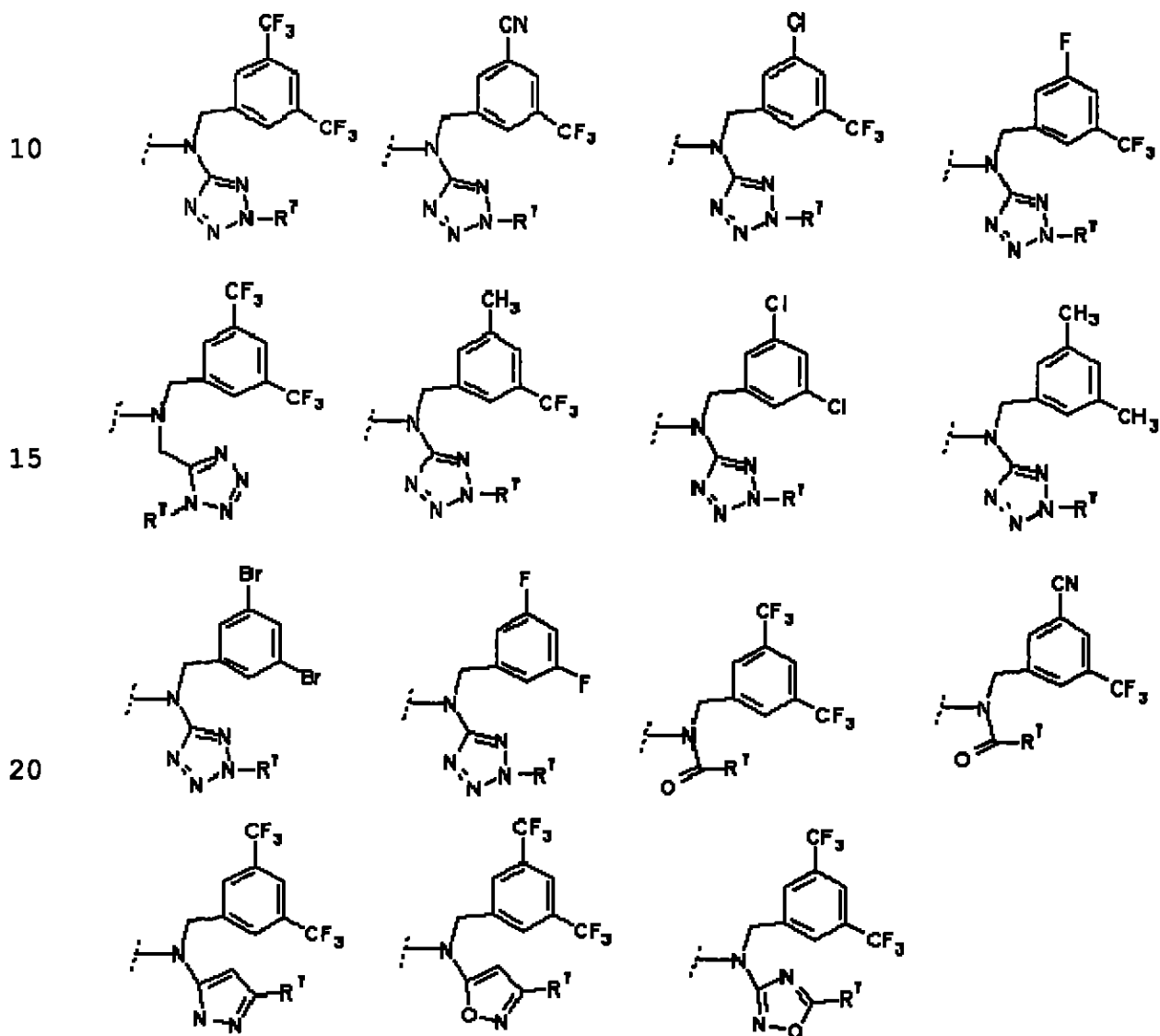
cicloalquilo -C₃-C₈, o C₁-C₆ alquilo.

Grupos R³ preferidos

Preferiblemente R³ es hidrógeno.

Grupos R⁴ preferidos

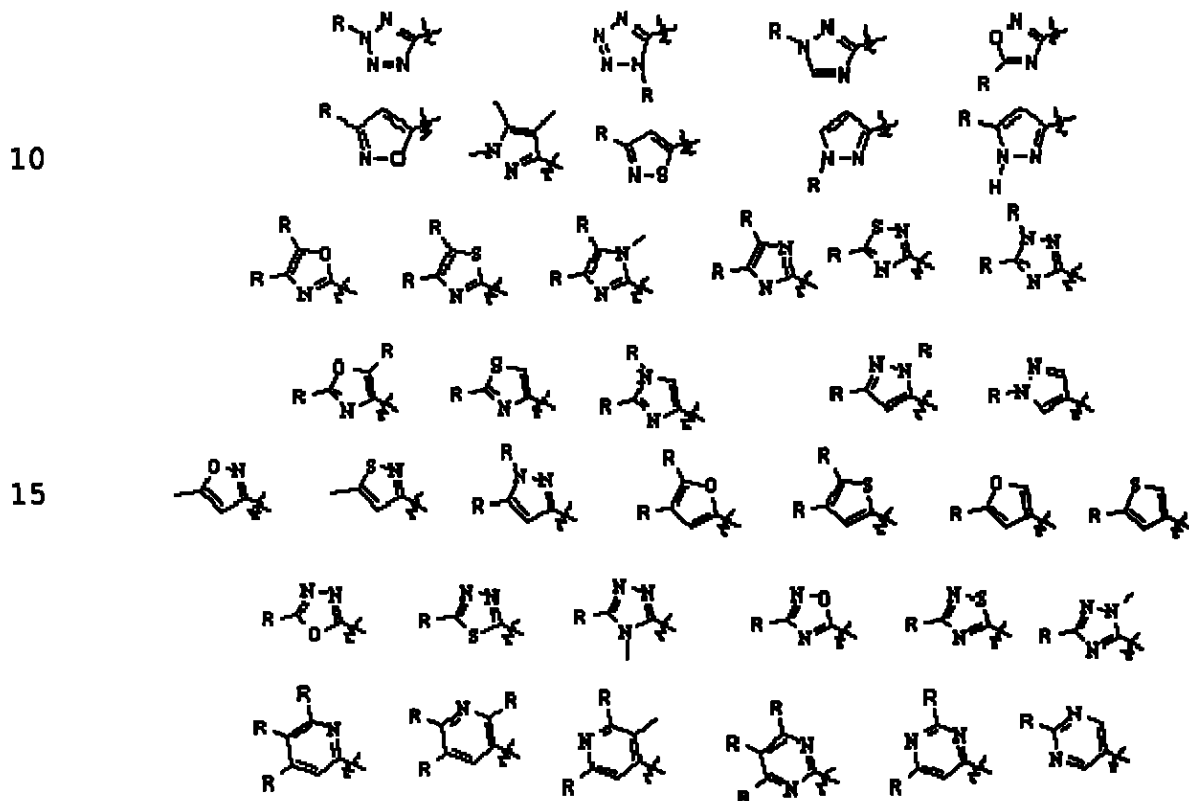
- 5 Un R⁴ preferido es el R⁴ representado por el grupo -NR⁹R¹⁰, que es además representado por un grupo seleccionado del grupo que consiste de



en donde R⁷ es como se define anteriormente.

120

También se prefiere $\text{-NR}^9\text{R}^{10}$ (R^4) en donde el grupo R^9 se selecciona del grupo que consiste de CO_2R^7 , CONR^7R^8 , $\text{S(O)}_2\text{NR}^7\text{R}^8$, o S(O)R^7 , en donde R^7 es como se define anteriormente. Más preferiblemente, R^4 es NR^9R^{10} , en donde R^{10} es un haloalquilbencilo mono o di-sustituido, y R^9 es un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste de:



en donde R es independientemente H , OH , NR^7R^8 o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, en donde el grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ es opcionalmente sustituido con OH , halo, ciano, CONR^7R^8 , CO_2R^{11} , o NR^7R^8 .

25 Grupos R^5 preferidos

17/12/17

R^5 es seleccionado preferiblemente de un grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, hidroxil, haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , alqueno C_1-C_6 , alquiloheterocíclico C_1-C_6 , alquilarilo C_1-C_6 , arilo, alcoxi C_1-C_6 , ariloxi, $-OC_2-C_6$ alqueno, $-OC_1-C_6$ haloalquilo, $-NR^7R^8$, $-CH_2NR^7R^8$, $-NH_2$, $-CN$, $-COOH$, y NO_2 ;

Más preferiblemente, R^5 es en cada caso, independientemente seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halo, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , $-NR^7R^8$ y alcoxi C_1-C_6 .

R^6 preferido

R^6 se selecciona preferiblemente de un grupo que consiste de hidrógeno, haloalquilo C_2-C_6 , alquilo C_1-C_6 , y alqueno C_1-C_6 .

R^7 y R^8 preferidos

R^7 y R^8 preferidos son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquilarilo C_1-C_6 y alquilheterocíclico C_1-C_6 , en donde cada grupo arilo es opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_6 , halo y haloalquilo C_1-C_6 .

R^{11} y R^{12} preferidos

R^{11} y R^{12} preferidos son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquilarilo C_1-C_6 y

143
132

alquilheterocíclico C₁-C₆, en donde cada grupo arilo es opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₆, halo y haloalquilo C₁-C₆.

Un compuesto más preferido de la invención es un
5 compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

éster isopropílico del ácido 4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-etil-7-metil-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido cis-4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido cis-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

15 éster isopropílico del ácido cis-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido 7-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-5-etil-6,7-dihidro-5H-tieno[3,2-b]piridin-4-carboxílico,

éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-etil-6-bromo-3,4-

25

194
123

dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-etil-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

5 éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-etil-6-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

10 éster isopropílico del ácido (2S,4R)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

15 éster isopropílico del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

20 éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

25 éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[[2-(2-amino-etil)-2H-tetrazol-5-il]-(3,5-bis-trifluorometil-

5
12H

bencil)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-
[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido (2S,4R)-cis-4-[[2-(2-
amino-etil)-2H-tetrazol-5-il]-(3,5-bis-trifluorometil-

5 bencil)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-
[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido (2R,4S)-cis-4-[[2-(2-
amino-etil)-2H-tetrazol-5-il]-(3,5-bis-trifluorometil-

bencil)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-

10 [1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido (+/-)-cis y trans-4-
[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-

tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-
[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

15 éster isopropílico del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-bis-
trifluorometil-bencil)-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-tetrazol-5-il)-
amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-
[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido (2S,4R)-4-[(3,5-bis-
20 trifluorometil-bencil)-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-tetrazol-5-il)-
amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-
[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido (+/-)-4-[(3,5-bis-
trifluorometil-bencil)-[2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-
25 etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-

175
496

carboxílico,

trifluoroacetato del éster isopropílico del ácido
(2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-metil-2H-
tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-

5 [1,5]naftiridin-1-carboxílico,

trifluoroacetato del éster isopropílico del ácido
(2S,4R)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-metil-2H-
tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-
[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

10 éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[[2-(2-
amino-etil)-2H-tetrazol-5-il)-(3,5-bis-trifluorometil-
bencil)-amino]-2-etil-6-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-
1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-
15 bis-trifluorometil-bencil)-[2-(2-hidroxietil)-2H-tetrazol-5-
il)-amino]-2-etil-6-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-
carboxílico,

éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-6-amino-4-
[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-metil-2H-tetrazol-5-il)-
20 amino]-2-etil-7-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-
carboxílico,

éster isopropílico del ácido (+/-)-trans-6-amino-
4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-
il)-amino]-2-etil-7-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-
25 carboxílico,

197
126

éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-metoxi-7-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

5 éster etílico del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

10 éster 2-dimetilamino-etílico del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

15 éster tetrahidro-piran-4-ilo del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

20 éster 1-metil-piperidin-4-ilo del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

 éster tetrahidro-furan-3-ilo del ácido
(2R,3'R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

25 éster tetrahidro-furan-3-ilo del ácido

122

(2R,3'S,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster 2-morfolin-4-il-etílico del ácido (2R,4S)-4-
5 [(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster 2-(4-metil-piperazin-1-il)-etílico del ácido
(2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-
10 [1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster 2-metoxicarbonil-2-metil-propílico del ácido
(2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-
15 [1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster 2-carboxi-2-metil-propílico del ácido
(2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-
[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster 2-ciano-etílico del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster 2-(2H-tetrazol-5-il)-etílico del ácido
25 (2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-

tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster 2-benciloxi-etílico del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster 2-hidroxietílico del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)-(3-metil-isoxazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-

129

quinolin-1-carboxílico,

(+/-)-cis-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-1-

(ciclopentilmetil-2-etil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-

[1,5]naftiridin-4-il)-acetamida,

5 éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-6-metoxi-2-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

 éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-etoxicarbonil-amino]-6-metoxi-2-

10 metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

 éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(3-fluoro-5-trifluorometil-benzoil)-amino]-6-metoxi-2-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

15 (+/-)-cis-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-(1-ciclopentil-6-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,5]naftiridin-4-il)-acetamida,

 éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-metil-6-

20 trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

 éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

25 éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-

207
180

2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-

[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-il)-

5 amino]-2,3-dimetil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-

benzo[b][1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster metílico del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

10 éster etílico del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster metílico del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2,6-
15 dimetil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster etílico del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2,6-dimetil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2,6-
20 dimetil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido (2R,4S)-4-[(3-ciano-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-
25 carboxílico,

202
181

éster isopropílico del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-dicloro-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido (2R,4S)-4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido (2R,4S)-2-etil-4-[(3-fluoro-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-dimetil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-difluoro-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster metílico del ácido (2R,4S)-4-[[2-(2-amino-etil)-2H-tetrazol-5-il]-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-etil-6-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster metílico del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-tetrazol-5-il]-amino]-2-etil-6-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

82

éster etílico del ácido (2R,4S)-4-[[2-(2-amino-etil)-2H-tetrazol-5-il]-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-etil-6-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

5 éster etílico del ácido (2R,4S)-4-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-tetrazol-5-il]-amino)-2-etil-6-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

10 éster isopropílico del ácido (2R,4S)-4-[[2-(2-Amino-etil)-2H-tetrazol-5-il]-(3-ciano-5-trifluorometil-bencil)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

15 éster isopropílico del ácido (2R,4S)-4-((3-ciano-5-trifluorometil-bencil)-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-tetrazol-5-il]-amino)-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

o una sal, solvato, enantiómero o diastereómero o mezcla de los mismos, farmacéuticamente aceptable.

20 Los isómeros posicionales emitidos e isómeros geométricos asociados con los átomos de carbono asimétricos de compuestos de fórmula I, están también contemplados por estar dentro del alcance de la presente invención, como útiles para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la modulación de la CETP.

Síntesis de Compuestos de la Invención

Los compuestos de la presente invención pueden ser sintetizados como se ejemplifica en los siguientes esquemas de reacción. Intermediarios del éster arilamino de la

5 Fórmula I, pueden ser preparados químicamente, por ejemplo, mediante el seguimiento de las rutas sintéticas establecidas en los esquemas de reacción abajo. Sin embargo, la siguiente discusión no está propuesta para ser limitante al alcance de la presente invención en cualquier

10 forma. Los reactivos y materiales iniciadores están disponibles comercialmente para uno de habilidad ordinaria en la técnica. Otros reactivos necesarios así como materiales iniciadores, pueden ser elaborados mediante procedimientos que son seleccionados de técnicas estándares

15 de química orgánica y heterocíclica, técnicas análogas a la síntesis de intermediarios conocidos, estructuralmente similares o materiales iniciadores y en los procedimientos descritos en las preparaciones y ejemplos abajo, que incluyen cualquier procedimiento nuevo. Éste incluye, pero

20 no está limitado, a la esterificación de ácido carboxílico, hidrólisis de un nitrilo a un ácido carboxílico y esterificación subsecuente. Adicionalmente, uno de habilidad ordinaria en la técnica, apreciará que muchos de los reactivos o materiales iniciadores necesarios, pueden

25 ser fácilmente obtenidos a partir de proveedores

20
184

comerciales o grupos de síntesis comunes. Los R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, W, X, Y, Z, etc., utilizados en ésta sección con propósitos ilustrativos de varios métodos para sintetizar compuestos de la invención, no necesariamente son sinónimos en alcance o significación con grupos similares utilizados en la estructura genérica para compuestos de fórmula I, asumiendo que Z, W, Y, Z no son todos carbonos iguales. No obstante, grupos en posiciones similares, son co-extensivos en alcance y significación, comparados con grupos que ocupan posiciones semejantes, como se define para la estructura genérica de compuestos de fórmula I.

15

20

25

5



El Esquema de Reacción sintético 1, muestra la preparación de compuestos de fórmula I, en donde n es 0. Por ejemplo, ésteres heteroarilamino sustituidos 1, que son ya sea comercialmente disponibles o preparados como se expone en la literatura o en los Esquema de Reacción 1a hasta 1d,

28
186

pueden ser protegidos con cloruro de tosilo, cloroformiato de isopropilo u otro grupo protector adecuado para proporcionar 2. El compuesto 2 puede en cambio, ser alquilado con 3-bromoetilésteres apropiadamente sustituidos o insustituidos 5 11, proporcionando así 3. La condensación-ciclización Dieckmann del intermediario 3, proporciona naftiridina N- protegida 4, la cual es sometida a hidrólisis de ácido y descarboxilación para proporcionar derivados de cetona 5. La remoción del grupo protector, si es necesario, con ácido (por 10 ejemplo, PPA (ácido polifosfórico)), TMSI (trimetilsililyoduro), o HCl, proporciona el intermediario 6. Alternativamente, utilizando las mismas condiciones para efectuar 7 u 8, se puede proceder directamente a 8 sin desprotección.

15 La N-acilación de 6 por tratamiento con un cloroformiato de arilo o alquilo apropiadamente sustituido en la presencia de una base orgánica tal como piridina, proporciona carbamatos de la estructura 7. Alternativamente, el tratamiento de 6 con un cloruro de ácido o un éster 20 apropiado activado, tal como aquellos generados *in situ*, de la reacción de un ácido carboxílico de arilo o alquilo apropiadamente sustituido, proporcionan compuestos de fórmula 7.

La generación de derivados de urea a partir de 6, 25 se realiza por tratamiento con un cloruro de carbamoilo en la

20
187

presencia de una base tal como piridina y DMPA (dimetilaminopiridina) o una base alternativa, tal como NaH en DMF. Alternativamente, el tratamiento con fósgeno, o reactivo de carbodiimida (CDI) tal como

5 ciclohexilcarbodiimida o análogo del mismo, seguido por adición de una amina apropiadamente di-sustituida, proporcionará ureas de la estructura 7. La formación de derivados de sulfonamida de 6, se puede realizar por reacción con cloruros de sulfonilo apropiadamente sustituidos en la

10 presencia de una base. La conversión de cetona 7 a 10 se puede realizar a través de aminación reductiva directa con una alquilamina o arilamina apropiadamente sustituida, para proporcionar el compuesto 9. Alternativamente, el compuesto 9 se puede preparar a través de la formación del derivado amina

15 8 por reducción de una oxima intermediaria, seguida por alquilación con un haluro, mesilato o tosilato bencílico apropiadamente sustituido, o por alquilación reductiva con el aldehído o cetona apropiado en la presencia de un agente reductor tal como NaCNBH_3 . El compuesto 9 es convertido a 10

20 (un compuesto de la invención), por acilación con un anhídrido o haluros ácidos simétricos apropiadamente sustituidos, para proporcionar amidas. La reacción del compuesto 9 con cloroformatos, proporciona los carbamatos correspondientes, la reacción de 9 con isocianatos, cloruros

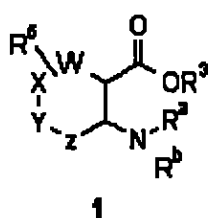
25 de carbamoilo o cloruros de sulfonilo apropiadamente

sustituidos, proporciona la urea o sulfonamidas correspondientes, respectivamente.

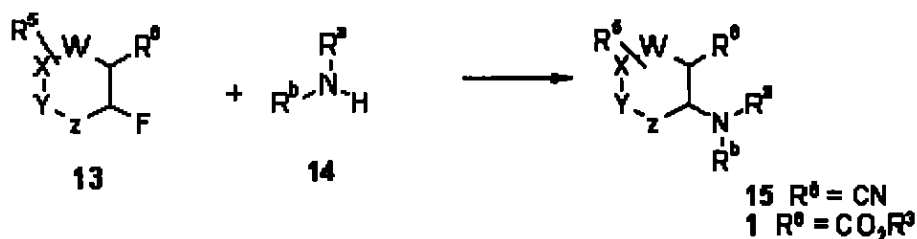
Intermediarios útiles para la práctica de la invención, pueden ser preparados siguiendo los procedimientos de los Esquemas de Reacción la hasta le descritos posteriormente y/o variaciones menores de los mismos, conocidos por uno de habilidad en la técnica.

Esquema de Reacción la

10



15



En el Esquema de Reacción la, la sustitución aromática nucleofílica ocurre por métodos conocidos en la técnica, (Wells, K. M. et al., Tetrahedron Letters, 1996, 37(36), 6439-6442). La amina apropiadamente sustituida 14, tal como bencilamina, es disuelta en un solvente adecuado, tal como DMF o DMSO. Se agrega una base, tal como cesio o carbonato. También se agrega el heterobenzoato o

10 técnica.

Esquema de Reacción 1b



20

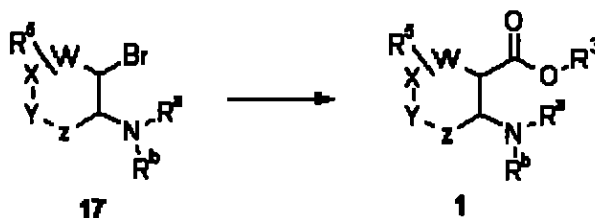
25 halogenado apropiadamente sustituido **16** ($R^6 = \text{CN}$ ó CO_2R^3), y

27
190

un complejo catalizador adecuado, tal como acetato de paladio y ligando difenilfosfino ferroceno. La reacción procede a 0°C a temperaturas elevadas (hasta 150°C) en cualquier lugar desde 10 minutos hasta varios días dependiendo de la estabilidad de los materiales iniciadores. El producto de la estructura 15 ($R^6 = \text{CN}$), ó 1 ($R^6 = \text{CO}_2\text{R}^3$), entonces puede ser aislado a través de un levantamiento acuoso estándar, seguido de métodos cromatográficos de fase normal o técnicas de recristalización comúnmente empleadas en la técnica.

10

Esquema de Reacción 1c



15

En el Esquema de Reacción 1c, la carbonilización ocurre a través de métodos conocidos en la técnica (Heck, *Palladium Reagents in Organic Syntesis*; Academic Press: New York, 1985, p. 348-358). El bromuro de heteroarilo apropiadamente sustituido 17, es disuelto en un solvente adecuado, tal como DMF, seguido por adición de una base, tal como carbonato de cesio o terc-butóxido de sodio. Se agregan, un complejo catalizador adecuado, tal como acetato de paladio y difenilfosnino ferroceno, un alcohol apropiado ($R^3\text{-OH}$). La

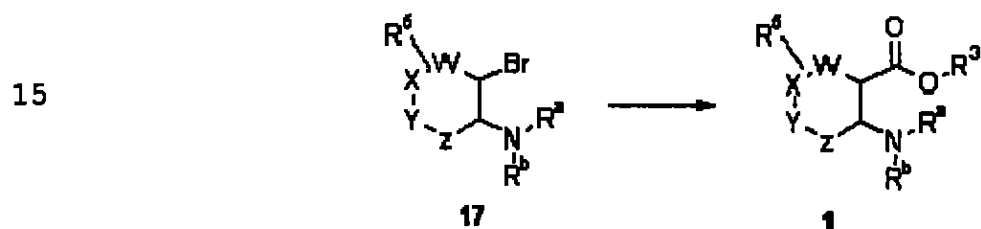
20

25

22
191

mezcla de reacción entonces es saturada con monóxido de carbono. La reacción procede a 0°C a temperaturas elevadas (hasta aproximadamente 150°C), en cualquier parte desde 10 minutos hasta varios días, dependiendo de la estabilidad de los materiales iniciadores. La reacción puede también ser realizada bajo presión usando procedimientos conocidos por uno de habilidad en la técnica. El producto de la estructura 1 puede entonces aislarse mediante un levantamiento acuoso estándar, opcionalmente seguido de métodos cromatográficos de fase normal o técnicas de recristalización comúnmente empleadas en la técnica.

Esquema de Reacción 1d



En el Esquema de Reacción 1d, la carboxilación aromática ocurre a través de métodos conocidos en la técnica, (Boger, D. L. et al., *Journal of Organic Chemistry*, 1994, 59(17), 4943-4949, Volpin et al., *Organomet. Reactions*, 1975, 5, 313-386). El bromuro de heteroarilo apropiadamente sustituido 17, es disuelto en un solvente adecuado, tal como éter dietílico o tetrahidrofurano. Se agrega un litio alquílico, tal como litio n-butílico o litio ter- butílico o

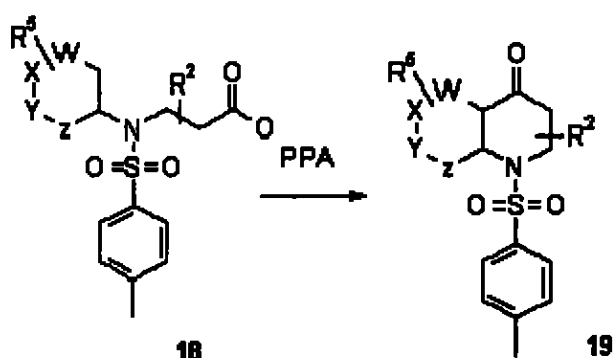
28
192

conversiones de magnesio. El anión resultante se apaga con una fuente adecuada de dióxido de carbono, tal como hielo seco o dimetil carbonato. La reacción procede a -78°C a temperatura ambiente en cualquier parte, desde 5 minutos hasta varias horas, dependiendo de la estabilidad de los materiales iniciadores. El producto de la estructura 1 puede entonces aislarse mediante levantamiento acuoso estándar, seguido de métodos cromatográficos de fase normal o técnicas de recristalización comúnmente empleadas en la técnica.

10

Esquema de Reacción 1e

15



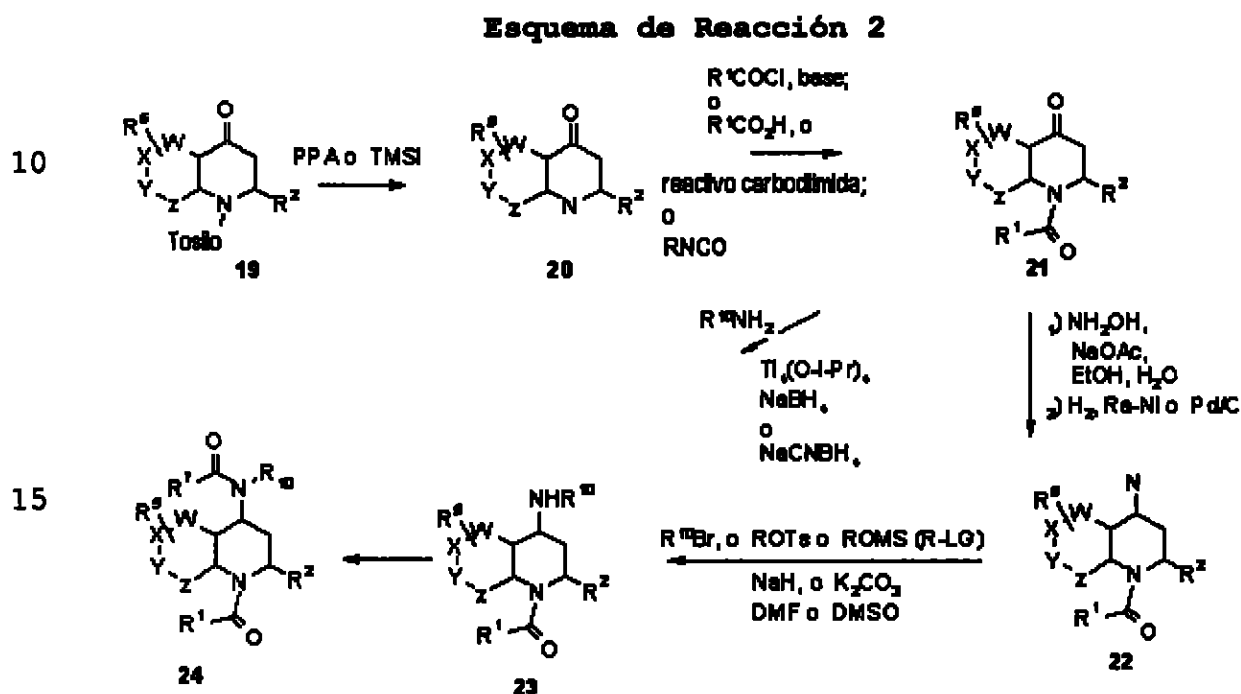
El intermediario de cetona 19 puede ser preparado siguiendo el procedimiento del Esquema de Reacción 1c. (Véase también Booker-Milburn, K.I., et al.; *J.Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3261-3273 (1997)). Se pueden elaborar ácidos N-(p-tolilsulfonyl)-3-aminopropanoicos por alquilación de la amina heterocíclica apropiada, vía un procedimiento similar a aquel mostrado en el Esquema de Reacción 1 y después, saponificación del éster resultante para proporcionar el

25

20
193

compuesto 18. El compuesto 18 puede entonces ser sometido a una acilación intermolecular para formar la 4-ceto quinolin-4-ona 19, usando una variedad de procedimientos conocidos en la técnica.

5 Los compuestos de fórmula I pueden ser preparados de conformidad con el Esquema de Reacción 2 siguiente.

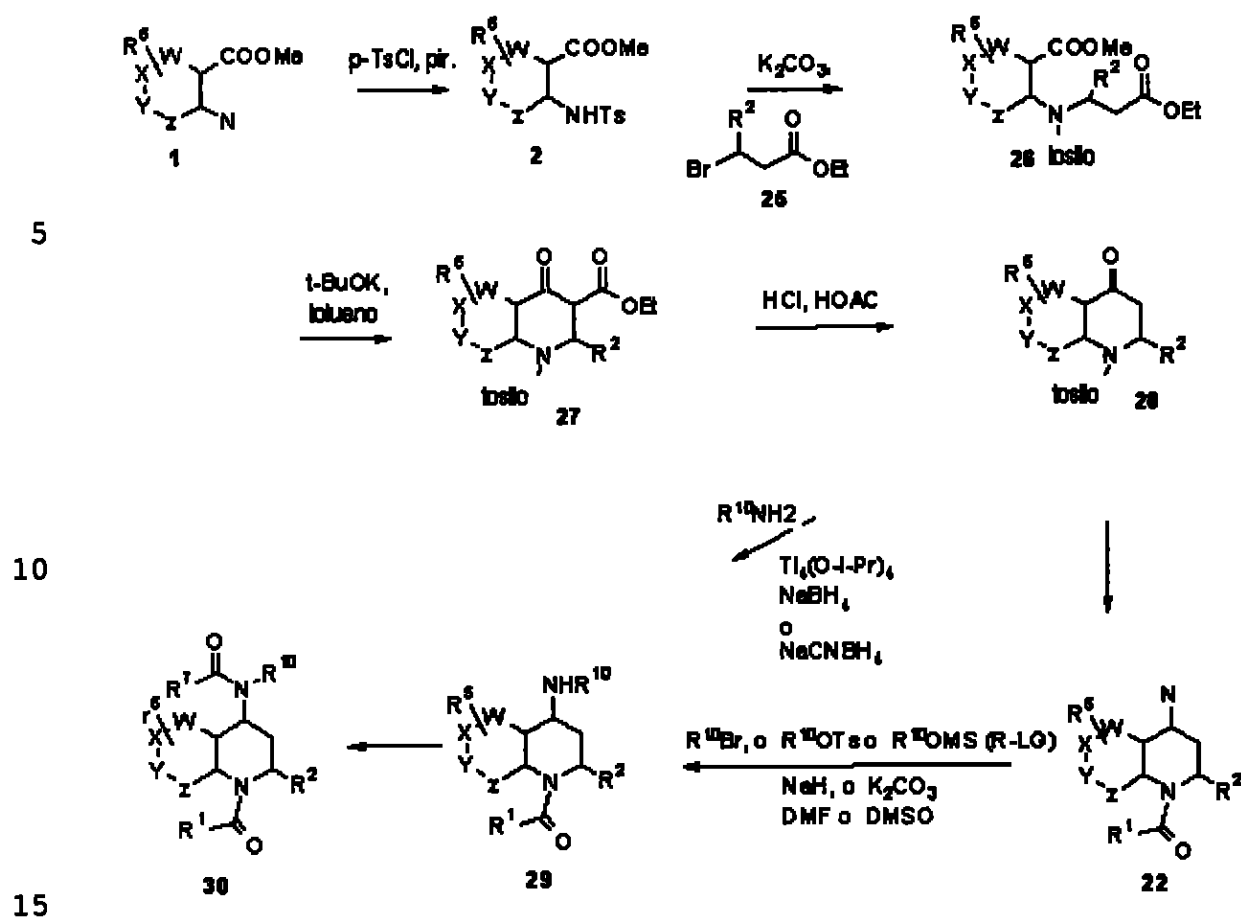


Como se muestra en el Esquema de Reacción 2, 20 intermediarios de la estructura general 19 (preparados en el Esquema de Reacción 1e), son convertidos a 23 (un compuesto de la invención), utilizando condiciones similares a aquellas descritas en el Esquema de Reacción 1.

Los compuestos de fórmula I pueden ser preparados 25 de conformidad con el Esquema de Reacción 3 siguiente.

275
194

Esquema de Reacción 3

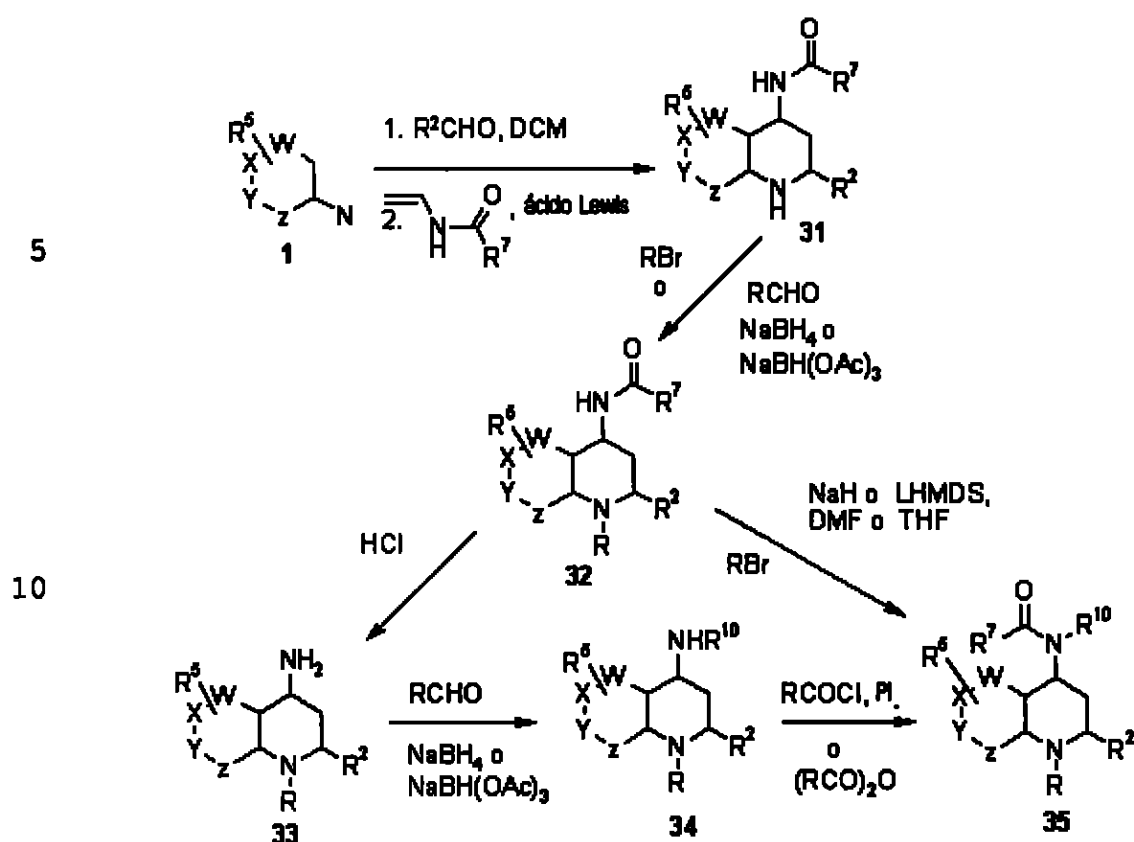


Como se muestra en el Esquema de Reacción 3, intermediarios de la estructura general 1, tales como por ejemplo, 3-metilcarboxilato de 2-aminopiridina, son convertidos a 30 (un compuesto de la invención), utilizando condiciones similares a aquellas descritas en el Esquema de Reacción 1.

Los compuestos de la invención tales como 8, pueden ser preparados de conformidad con el Esquema de Reacción 4.

215
195

Esquema de Reacción 4



15 Como se muestra en el esquema de reacción 4, la

heteroarilamina 1 tal como por ejemplo, 2-metoxi-5-

aminopiridina, puede ser convertida a 31 por reacción del

aldehído o cetona apropiado, seguida por tratamiento con una

enamina N-acilada en la presencia de un ácido. La aminación

20 reductiva o alquilación proporciona 32, un compuesto de la

invención, el cual puede ser además funcionalizado en el

nitrógeno N-4 por hidrólisis de amida para dar 33, el cual es

en cambio alquilado vía aminación reductiva para proporcionar

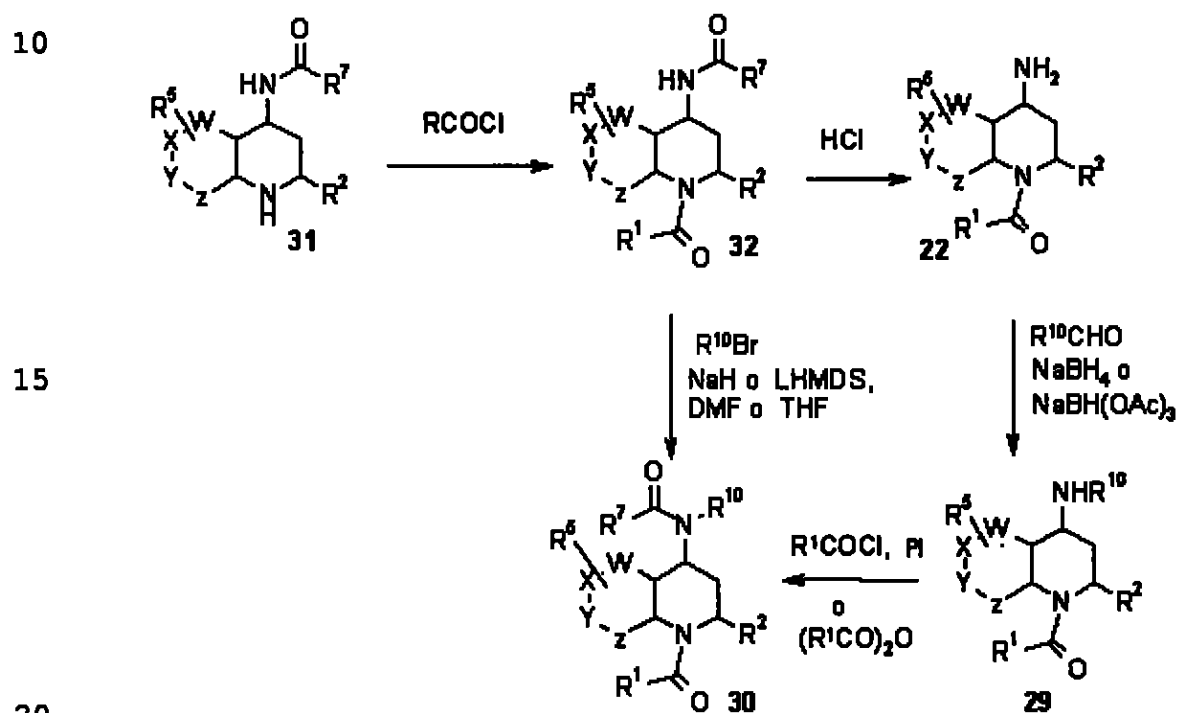
34. El compuesto 34 puede ser acilado o sulfonado usando

25 procedimientos estándares por uno de habilidad en la técnica,

para proporcionar 35. Alternativamente, la amida 32 puede ser directamente alquilada usando un haluro de alquilo, tosilato de alquilo apropiado o similares, en la presencia de una base para proporcionar 35.

5 Alternativamente, los compuestos de la presente invención pueden también ser preparados de conformidad con el Esquema de Reacción 5 o variaciones conocidas de los mismos.

Esquema de Reacción 5

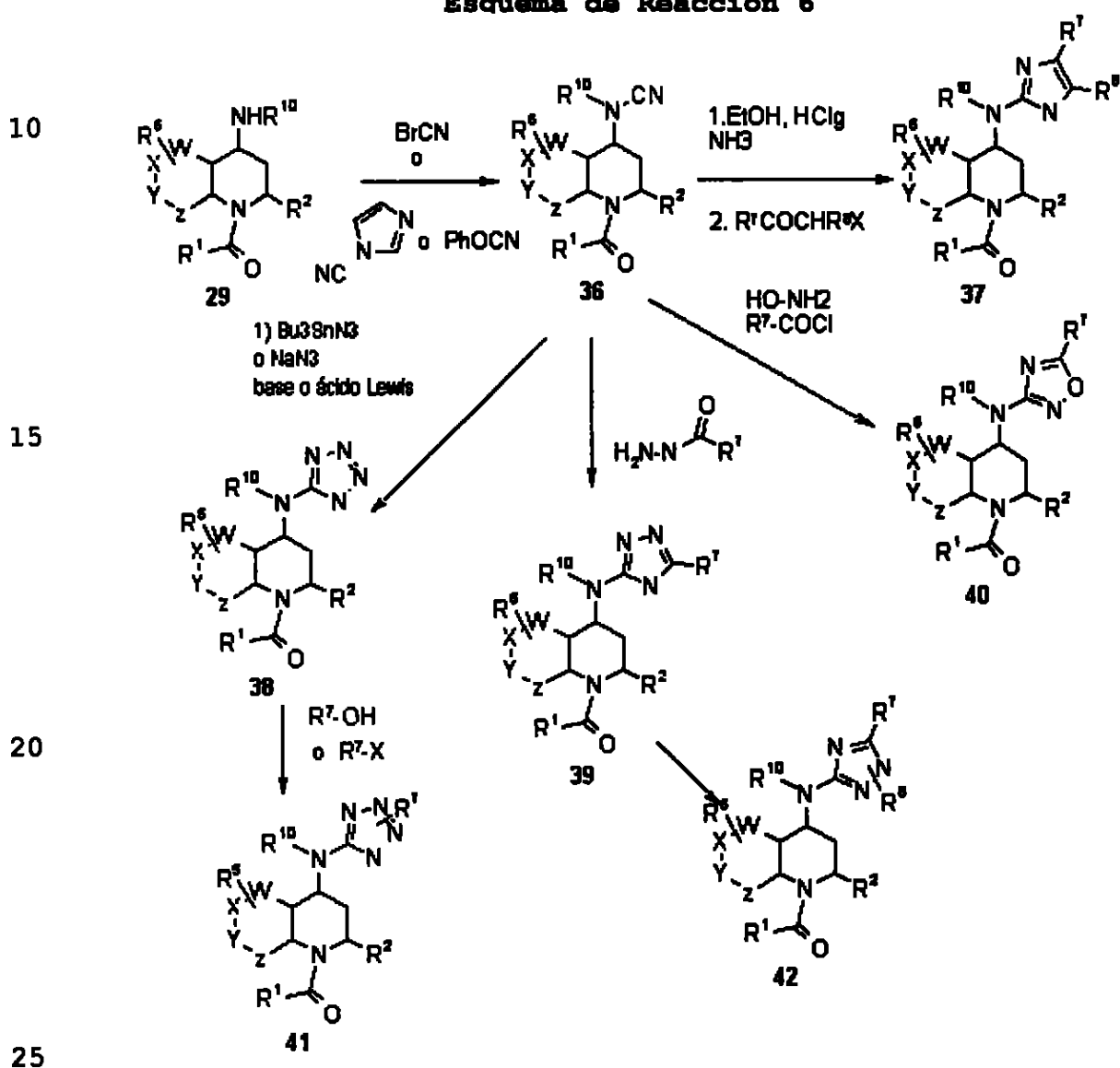


El compuesto 31 es acilado para proporcionar el compuesto 32, el cual en cambio, es selectivamente hidrolizado para proporcionar la amina 22. El compuesto 32 puede ser alquilado usando un haluro de alquilo apropiado, tosilato de alquilo, o similares, en la presencia de una

base, para proporcionar 30. Alternativamente, 22 puede ser alquilado usando condiciones de aminación reductiva para proporcionar 29, el cual en cambio, puede ser acilado o sulfonado para proporcionar 30.

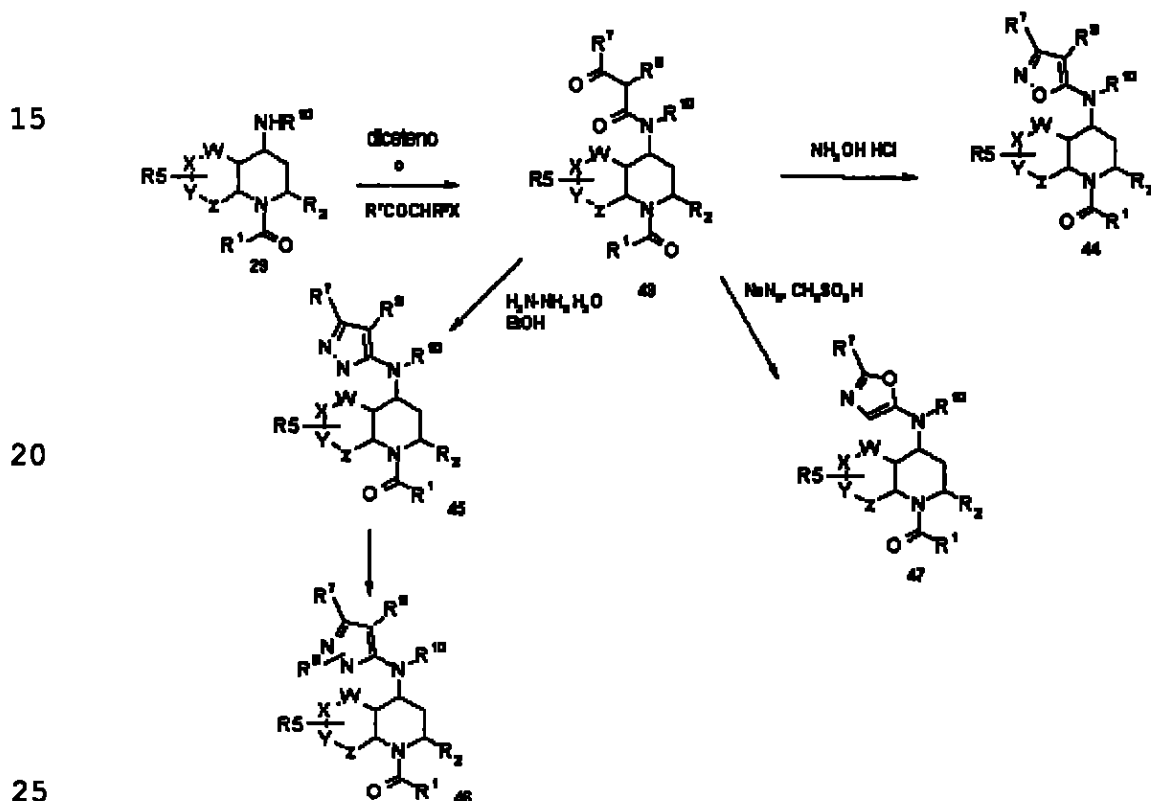
5 Ciertos compuestos de fórmula I pueden ser preparados como se muestra en el Esquema de Reacción 6.

Esquema de Reacción 6



Como se muestra en el Esquema de Reacción 6, la amina 29 puede ser tratada con por ejemplo, bromuro de cianógeno o N-ciano imidazol en la presencia o ausencia de una base, para formar el derivado N-ciano 36. La síntesis de imidazol 37, tetrazol 38, triazol 39 y oxadiazol 40, se ilustra en el Esquema de Reacción. El tetrazol 39 puede ser alquilado usando el alcohol apropiado, bajo condiciones Mitsunobu o, con el yoduro de alquilo apropiado, mesilato, o similar, en la presencia de una base para proporcionar 41. El triazol 39 puede ser alquilado usando un yoduro de alquilo apropiado, mesilato o similar, en la presencia de una base para proporcionar 42.

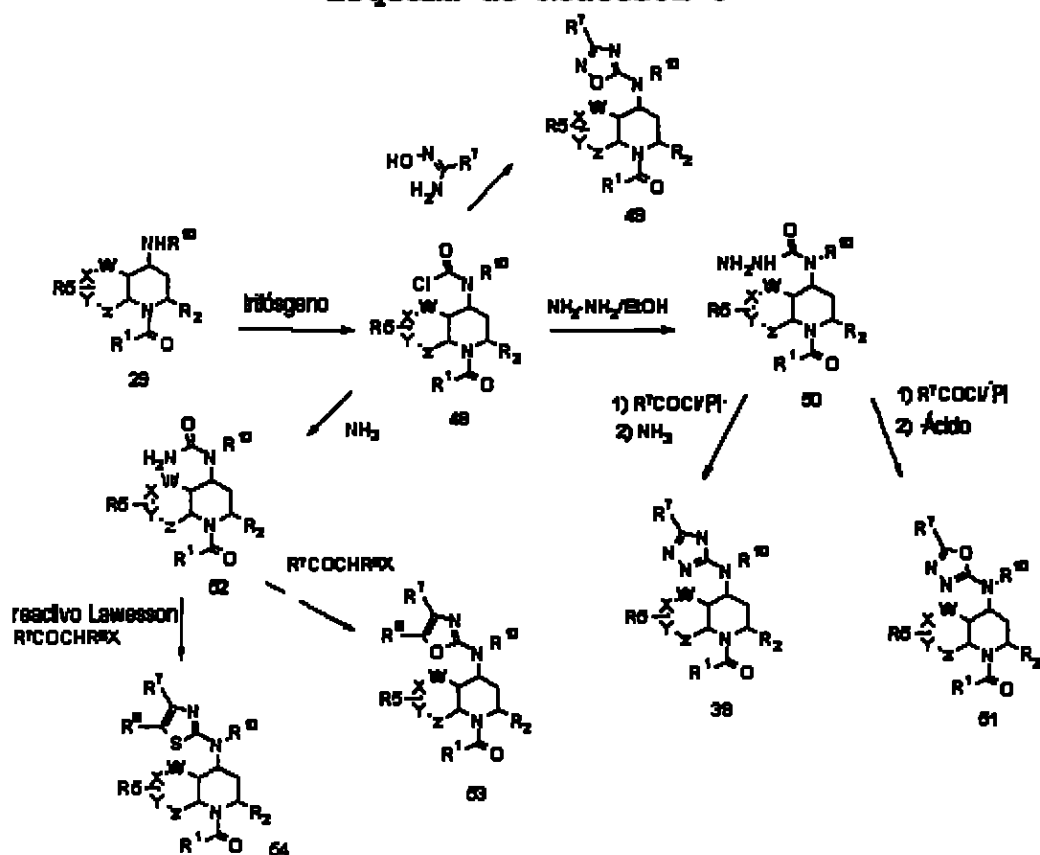
Esquema de Reacción 7



5 Alternativamente, **43** puede reaccionar con hidrazina en un solvente tal como etanol, para proporcionar pirazol **45**, que puede ser alquilado o acilado para proporcionar el compuesto **46**.

Alternativamente, el compuesto 43 puede ser
convertido en el oxazol 47 por tratamiento con azida de sodio
10 y ácido metansulfónico.

15



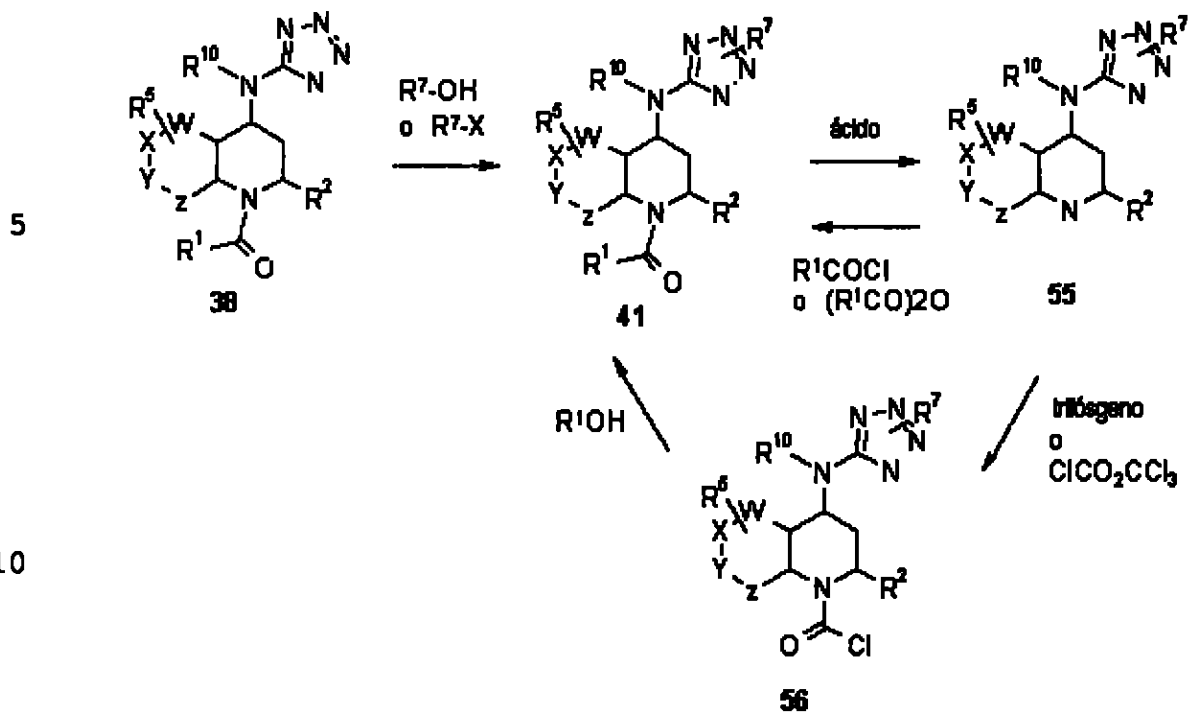
122
200

Como se muestra en el Esquema de Reacción 8, la amina secundaria 29 puede ser transformada al cloruro de acilo 48, por tratamiento con trifósgeno. El compuesto 48 puede ser convertido en el oxadiazol 49 por reacción con una
5 amidoxima apropiada. Alternativamente, 48 se puede hacer reaccionar con hidrazina para proporcionar el compuesto 50. El compuesto 50 después del tratamiento con un cloruro de acilo apropiado en la presencia de amoníaco, proporciona el triazol 39 o en la presencia de un ácido tal como ácido
10 sulfúrico y agua, proporciona el oxadiazol 51. El compuesto 48 puede ser tratado con amoníaco para proporcionar el derivado ureido 52 que puede ser transformado en oxazol 53 por reacción con una α -halocetona en la presencia de una base. Alternativamente, el compuesto 52 puede ser convertido
15 a la tioamida correspondiente con el reactivo Lawesson y el cual entonces, reaccionando con una α -halocetona puede proporcionar el tiazol 54.

20

25

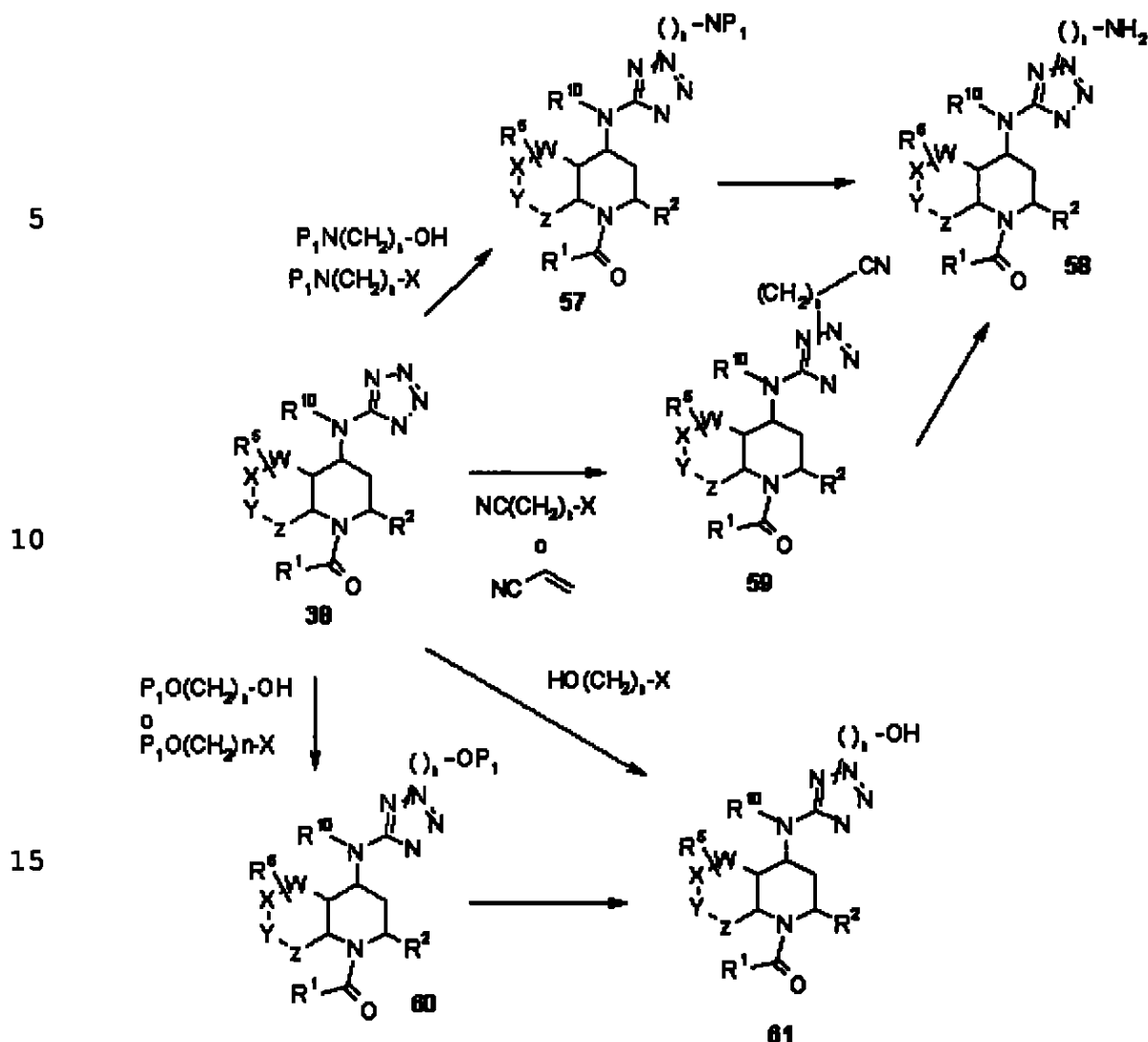
Esquema de Reacción 9



Como se muestra en el Esquema de Reacción 9, el
 15 compuesto 41 puede ser hidrolizado a la amina correspondiente
 55, y puede ser además acilado usando procedimientos
 estándares por uno de habilidad en la técnica para
 proporcionar 41. O, alternativamente, 55 puede ser tratado
 con trifósgeno o triclorometilcloroformiato para proporcionar
 20 56. El compuesto 56 puede proporcionar el compuesto 41, por
 reacción con los alcoholes apropiados.

223
202

Esquema de Reacción 10



Como se muestra en el Esquema de Reacción 10, el

20 tetrazol 38 puede ser alquilado con el aminoalcohol protegido apropiado bajo condiciones Mitsunobu o con el bromuro de aminoalquilo, yoduro o mesilato, protegido apropiado, o similares, en la presencia de una base para proporcionar un aminoalquiltetrazol protegido 57. La remoción de P_1 usando

25 métodos bien conocidos en la técnica, puede proporcionar el

203 229

compuesto 58. Alternativamente, el tetrazol 38 puede ser alquilado con el bromuro de alquilciano apropiado o con el acrilonitrilo apropiado bajo condiciones de reacción Michael. El derivado ciano 59, puede entonces ser reducido a la amina correspondiente 58. El tetrazol 38 puede ser alquilado usando el alcohol apropiado bajo condiciones Mitsunobu, o con el haluro de alquilo apropiado o similar, en la presencia de una base para proporcionar 60. La remoción de P1 (grupo protector), usando métodos bien conocidos en la técnica, puede proporcionar el compuesto 61. Alternativamente, el hidroxialquiltetrazol 61 se puede obtener por alquilación de 38 con el haluro correspondiente en la presencia de una base.

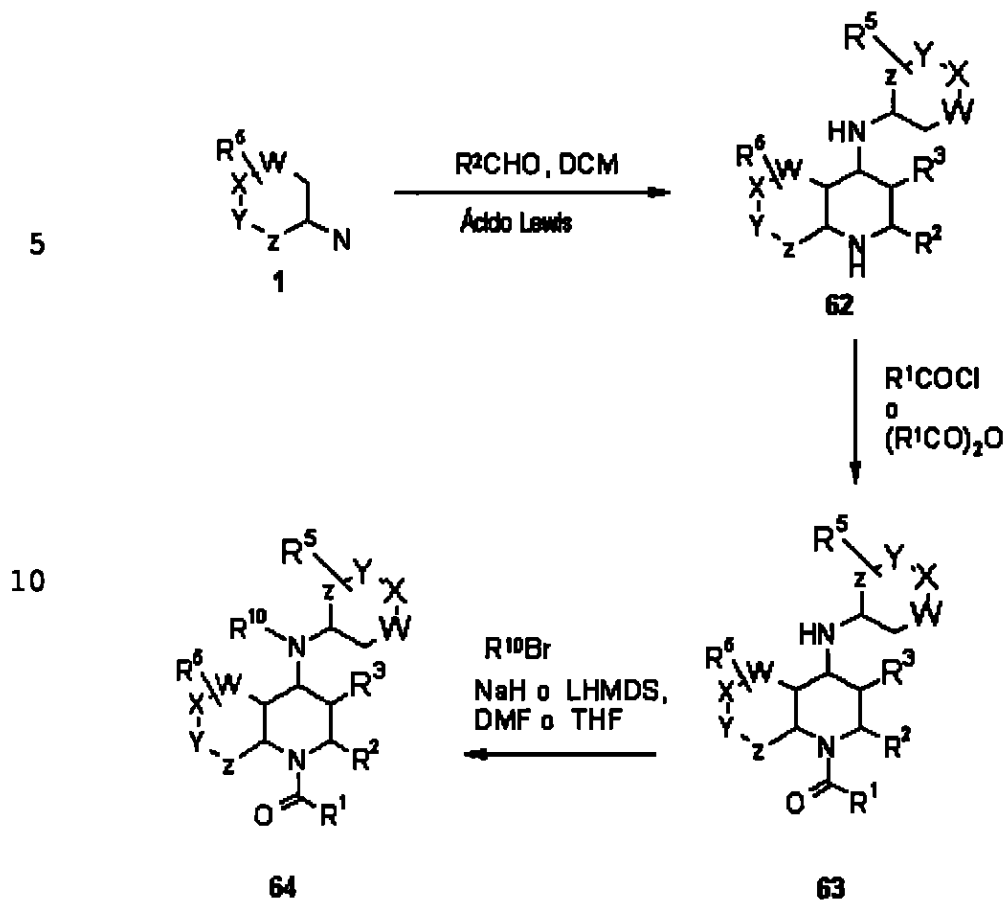
15

20

25

204

Esquema de Reacción 11



Como se muestra en el Esquema de Reacción 11, la heteroaril amina 1 puede ser convertida a 62 por reacción con el aldehído apropiado en la presencia de un ácido. El compuesto 62 puede ser acilado usando procedimientos estándares por uno de habilidad en la técnica para proporcionar 63. El derivado heteroarilo 63 puede ser alquilado usando un haluro apropiado o tosilado o similar, en la presencia de una base para proporcionar 64.

205
A**ENSAYO**

Los siguientes protocolos de ensayo y resultado(s) del mismo, que demuestran la utilidad y eficacia de los compuestos y/o métodos de la presente invención se dan para
5 propósitos de ilustración y no significan limitación en ningún sentido.

Ensayo in vitro de inhibidor de Cctp: Ensayo Spa

Un ensayo de proximidad por escintilación (SPA) in
10 vitro, ha sido usado para probar la habilidad de compuestos de la presente invención para inhibir la transferencia de ésteres de colesterol radioetiquetados entre HDL y LDL. Este ensayo monitorea la inhibición de la transferencia de ésteres
[³H]colesterol de HDL (Amersham) a LDL biotinilados
15 (Amersham) por una fuente de CETP. La CETP producida por células AV-12 que han sido creadas para expresar CETP humana, ha sido utilizada para mediar la transferencia. Después de una incubación de 30 minutos en la que el colesterol radioetiquetado es transferido a un amortiguador basado en
20 HEPES-NaCl, la reacción es detenida y el LDL biotinilado está unido a perlillas de SPA recubiertas de estreptavidina/escintilante (Amersham). Luego la señal radioactiva es medida mediante un TopCounter de escintilación de 96 cavidades de Packard con la opción de ventanas
25 totalmente abiertas. Un decremento en la señal radioactiva,

representa la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la actividad de CETP.

Alternativamente, fuentes adicionales de CETP pueden usarse en este ensayo, para mediar la transferencia
5 del éster de colesterol radioetiquetado en este ensayo. La CETP endógena de plasma humano, CETP de ratones elaborada para expresar CETP humana, y CETP endógena de hámsteres, pueden utilizarse como una fuente de CETP en éste ensayo.

Alternativamente, otras fuentes pueden utilizarse
10 como el amortiguador. Además del amortiguador basado en HEPES-NaCl que se ha usado en este ensayo, plasma humano, plasma de ratón o un amortiguador Tris que puede ser alto en albúmina, puede usarse como el amortiguador en el que puede ocurrir la transferencia de ésteres de colesterol
15 radioetiquetados, de HDL a LDL.

Alternativamente, otras fuentes de radioactividad pueden utilizarse para rastrear la actividad de CETP en este ensayo. En aún otra alternativa, el LDL-radioetiquetado puede ser usado en este ensayo.

20 Los compuestos de la presente invención probados, han mostrado inhibición de actividad CETP por debajo de aproximadamente 100 micromolares cuando se someten a procedimientos de ensayo SPA posteriores.

Ensayo de Actividad Ceta in vivo

Hámsteres Syrian Golden, los cuales expresan el CETP endógeno, son usados para valorar la actividad de los compuestos *in vivo*. Los compuestos de prueba son administrados una vez oralmente en vehículos a base de aceite o acuosos seleccionados, por una semana. En varias ocasiones después de la dosificación que varía de 4 h a 8 h, se obtiene sangre. La actividad de la CETP está determinada por un método similar a aquel descrito para el ensayo *in vitro* de la actividad de la CETP, excepto que el plasma de animales tratados es usado como la fuente de CETP en el ensayo.

Una cepa de ratones transgénicos que expresa CETP humana (Taconic, Germantown, NY), es usada para probar los compuestos de esta invención. Los compuestos de prueba son administrados oralmente en vehículos de base acuosa o aceitosa seleccionados, por hasta una semana. En varias ocasiones después de la dosificación, que varía de 4h hasta 48h, se puede obtener sangre. La actividad CETP es determinada por un método similar a aquel descrito por el ensayo de actividad CETP *in vitro*, excepto que el plasma de animales tratados es usado como la fuente CETP en el ensayo.

Alternativamente, una cepa de ratones transgénicos que expresan tanto CETP humana como apolipoproteína humana A-1 CETP (Taconic, Germantown, NY) es usada para probar los compuestos de la presente invención. Los compuestos de prueba

208

son administrados una vez oralmente en vehículos a base de aceite o acuosos seleccionados, por hasta una semana. En varias ocasiones después de la dosificación que varían de 4 h a 48 h, se obtiene sangre. La actividad de la CETP está

5 determinada por un método similar al descrito para el ensayo *in vitro* de la actividad de la CETP, excepto que el plasma de los animales tratados es usado como la fuente de CETP en el ensayo.

10 **Ensayo *in vitro* de lípidos plasmáticos**

La actividad *in vivo* de los compuestos de esta invención puede determinarse comparando el nivel de elevación de colesterol HDL relativo al control por una cantidad dada de compuesto en especies animales que contienen CETP. Se ha

15 usado una cepa de ratones transgénicos que expresan, igualmente, CETP humana y apolipoproteína humana A-1 (Taconic, Germantown, NY), para probar los compuestos de la invención presente. Los compuestos de prueba son administrados una vez oralmente en vehículos a base de aceite

20 o acuosos seleccionados. En varias ocasiones después de la dosificación, que varían de 4h a 24 h, se obtiene sangre. Se deja a la sangre coagular y se obtiene suero por centrifugación. Los niveles de colesterol HDL en el suero son determinados por HDL-C más reactivos (Roche/Hitachi,

25 Indianapolis, IN), con un analizador de química clínica

29^a 230

(Roche/Hitachi, Indianapolis, IN). Lípidos de suero adicionales pueden analizarse por métodos enzimáticos. Lípidos en fracciones de VLDL, LDL y HDL, son analizados por métodos enzimáticos después de la precipitación o cromatografía por exclusión de tamaño. Un ejemplo de la elevación de los niveles de colesterol HDL a 8 hr está resumido en la tabla 1.

Tabla 1.

Elevación de niveles de colesterol HDL a 8hr

Compuesto de Ejemplo No.	Dosis oral única (mg/kg)	% de incremento de colesterol HDL
8	30	313
11	30	134
15	30	91
18	30	187
19	30	52
52	30	66

La eficacia de estos compuestos de la invención *in vivo*, puede determinarse también utilizando Hámsteres Syrian Golden. Los compuestos pueden ser probados en hámsteres hechos hiper-colesterolémicos alimentados mediante una dieta de colesterol alto y grasas altas, por lo menos dos semanas, o en hámsteres no hiper-colesterolémicos, alimentados con alimento normal por 2 semanas. Los compuestos de prueba

pueden ser administrados oralmente en vehículos a base de aceite o acuosos seleccionados, por hasta 1 semana. Se puede obtener suero y los lípidos pueden analizarse por métodos enzimáticos. Lípidos en la fracciones VLDL, LDL y HDL son
5 analizados por métodos enzimáticos después de la cromatografía por exclusión de tamaño o precipitación.

Alternativamente, se ha usado una cepa de ratones transgénicos que expresan CETP humana (Taconic, Germantown, NY) para probar la eficacia de los compuestos de esta
10 invención. Los ratones hCETP pueden hacerse colesterolémicos alimentándolos con una dieta de alimento alta en grasas, tal como TD 88051, como se describe por Nishina et al., (J Lipid Res., 31, 859-869 (1990)) por al menos durante dos semanas antes de comenzar el estudio. Los compuestos de prueba se
15 pueden administrar oralmente en vehículos a base de aceite o acuosos seleccionados por hasta 1 semana. Puede obtenerse suero y los lípidos pueden analizarse por métodos enzimáticos. Lípidos en las fracciones VLDL, LDL, y HDL son analizados por métodos enzimáticos después de cromatografía
20 por exclusión de tamaño o precipitación.

Método de tratamiento

Como se emplea en este documento, el término "cantidad efectiva" significa una cantidad de compuesto de la
25 presente invención, es decir, fórmula I, que se capaz de

24 152

aliviar los síntomas de varias condiciones patológicas en este documento descritas. La dosis específica de un compuesto administrado de conformidad con ésta invención, estará, desde luego, determinada por las circunstancias particulares que delimitan al caso, que incluyen por ejemplo, el compuesto administrado, la ruta de administración, el estado de vida del paciente, y la condición patológica en tratamiento. Una dosis diaria típica contendrá un nivel de dosis no tóxica desde aproximadamente 0.01 mg hasta aproximadamente 100 mg/por día de un compuesto de la presente invención. La dosis diaria preferida generalmente será de aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 250 mg por día.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse por una diversidad de rutas, que incluyen la oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal. Estos compuestos preferentemente son formulados previamente a la administración, la selección de cual será decidida por el médico a cargo. De este modo, otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solvato, profármaco, enantiómero o profármaco de la misma, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables.

Los ingredientes totales activos en tales

formulaciones comprenden desde 0.1% hasta 99.9% por peso de la formulación. Por "farmacéuticamente aceptable", se entiende que el portador, diluyente, excipientes y sal, deben ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación, y no ser deletéreos al recipiente de los mismos.

Formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse por procedimientos conocidos en la técnica, usando ingredientes muy conocidos y rápidamente adquiribles. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I pueden formularse con excipientes comunes, diluyentes o portadores, y formados en tabletas, cápsulas, suspensiones, polvos, y semejantes. Ejemplos de excipientes, diluyentes y portadores que son adecuados para tales formulaciones incluyen los siguientes: rellenos y extendedores tales como almidón, azúcares, manitol y derivados silícicos; agentes enlazantes tales como carboximetilcelulosa y otros derivados de celulosa; alginatos, gelatina y polivinil pirrolidona; agentes humectantes como el glicerol; agentes desintegrantes tales como el carbonato de calcio y bicarbonato de sodio; agentes para retardar la disolución como la parafina; aceleradores resorción tales como compuestos amonio cuaternarios; agentes activos de la superficie tales como alcohol cetílico, monostearato de glicerol, portadores adsorbtivos tales como caolín y bentonita; y lubricantes tales como talco, calcio y estearato de magnesio y

204
213

polietilglicoles.

Los compuestos pueden ser también formulados como elixires o soluciones para administraciones orales convenientes o como soluciones apropiadas para 5 administraciones parenterales, por ejemplo, por vías intramuscular, subcutánea o intravenosa. Adicionalmente, los compuestos son bien adecuados para ser formulados como formas de dosificación de liberación controlada, o similares. Las formulaciones pueden ser constituidas de forma que liberen el 10 ingrediente activo únicamente, o preferentemente, en una ubicación fisiológicamente particular, posiblemente sobre un periodo de tiempo. Los revestimientos, envolturas y matrices protectoras pueden elaborarse, por ejemplo, de sustancias poliméricas o ceras.

15 Los compuestos de formula I, generalmente, pueden ser administrados en una formulación conveniente, determinada por el médico a cargo. Los siguientes ejemplos de formulación son únicamente ilustrativos y no están propuestos para limitar el alcance de la presente invención.

20

Formulaciones

En las formulaciones que siguen, "Ingrediente Activo" significa un compuesto de Fórmula I, una sal, solvato, racemato, diastereómero enantiómero o mezcla de 25 diastereómeros, o profármacos de los mismos, o una

214
233

combinación de un compuesto de fórmula I y otro agente efectivo útil para la práctica de la invención.

Formulación 1: Cápsulas de Gelatina

5 Cápsulas de Gelatina sólidas son preparadas utilizando lo siguiente:

10	Ingrediente	Cantidad (mg/cápsula)
	Ingrediente activo	0.1 - 1000
	Almidón, NF	0 - 650
	Polvo de almidón fluible	0 - 650
	Fluido de silicona de 350 centistokes	0 - 15

La formulación anterior puede ser cambiada de conformidad con las variaciones razonables proporcionadas.

15 Una formulación de tableta se prepara usando los siguientes ingredientes:

Formulación 2: Tabletetas

20	Ingrediente	Cantidad (mg/tableta)
	Ingrediente activo	2.5-1000
	Celulosa microcristalina	200-650
	Dióxido de silicio, humeado	10-650
	Ácido esteárico	5-15

25 Los componentes son mezclados y comprimidos para

238
215

formar tabletas.

Alternativamente, cada tableta que contiene 2.5-1000 mg de ingrediente activo, se elabora como sigue:

5 Formulación 3: Tablet

	Ingrediente	Cantidad (mg/tableta)
	Ingrediente activo	25-100
	Almidón	45
	Celulosa microcristalina	35
10	Polivinilpirrolidona (como 10% de solución en agua)	4
	Carboximetilcelulosa de sodio	4.5
	Estearato de magnesio	0.5
	Talco	1

15

El ingrediente activo, almidón y celulosa, se pasan a través de un tamiz U.S. de malla No. 45 y se mezclan completamente. La solución de polivinilpirrolidona se mezcla con los polvos resultantes que se pasan entonces a través de un tamiz U.S. de malla No. 14. Los gránulos así producidos son secados a 50°-60°C y se pasan a través de un tamiz U.S. de malla No. 18. El carboximetilalmidón de sodio, esterato de magnesio y talco, se pasan previamente a través de un tamiz U.S. de malla No. 60, y después se agregan a los gránulos, los cuales después de mezclado, son comprimidos en una

20

25

216 237

máquina formadora de tabletas, para proporcionar tabletas.

Las suspensiones que contienen cada una 0.1-1000 mg de medicamento por 5 ml de dosis, se hacen como sigue:

5 Formulación 4: Suspensiones

	Ingrediente	Cantidad (mg/5 ml)
	Ingrediente activo	0.1-1000 mg
	Carboximetilcelulosa de sodio	50 mg
	Jarabe	1.25 mg
10	Solución de ácido benzoico	0.10 mL
	Saborizante	c.v.
	Colorante	c.v.
	Agua purificada para	5 mL

15 El medicamento se pasa a través de un tamiz U.S. de malla 45 y se mezcla con la carboximetilcelulosa de sodio y jarabe para formar una pasta suave. La solución de ácido benzoico, saborizante y colorante, se diluye con algo del agua y se agrega con agitación. Se agrega entonces suficiente
20 agua para producir el volumen requerido.

Se prepara una solución en aerosol que contiene los siguientes ingredientes:

2122580

Formulación 5: Aerosol

	Ingrediente	Cantidad (% en peso)
	Ingrediente activo	0.25
	Etanol	25.75
5	Propulsor 22 (clorodifluorometano)	70.00

El ingrediente activo es mezclado con etanol y la mezcla se agrega a una porción del propulsor 22, enfriado a 30°C, y se transfiere a un dispositivo de llenado. La cantidad requerida es entonces alimentada a un recipiente de acero inoxidable y diluida con el propulsor restante. Las unidades de válvulas son entonces ajustadas al recipiente.

Formulación 6: Solución Intravenosa

Ingrediente	Cantidad
Ingrediente activo	50 mg
Salina isotónica	1,000 mL

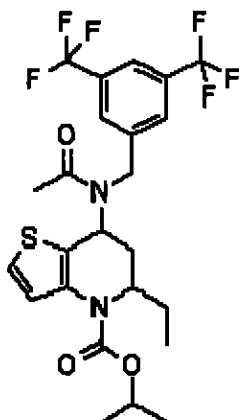
La solución de los ingredientes anteriores es intravenosamente administrada a un paciente a una velocidad de aproximadamente 1 ml por minuto.

Ejemplos

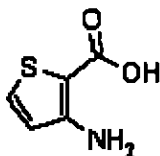
Los siguientes ejemplos son ilustrativos de los compuestos elaborados o compuestos que podrían ser elaborados por uno de habilidad en la técnica, siguiendo las enseñanzas descritas en este documento y conocidas por uno de habilidad en la técnica y que requiere experimentación mínima. Los ejemplos descritos no deben en alguna forma, limitar el alcance de las reivindicaciones.

Ejemplo 1

Éster isopropílico del ácido 7-(acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-5-etil-6,7-dihidro-5H-tieno[3,2-b]piridin-4-carboxílico



Etapa 1. Preparación de ácido 3-amino-tiofen-2-carboxílico

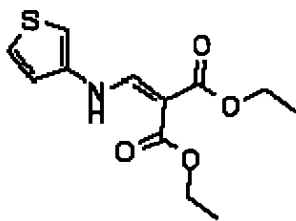


Q12
219

Se agregó 5N de NaOH (50 ml) a una solución de 3-aminotiofen-2-carboxilato de metilo (7.86, 50.0 mmole) en metanol (259 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante la noche. El pH se ajustó a aproximadamente 6 hasta 7, agregando 1N de HCl. Se extrajo con acetato de etilo (5 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, secaron sobre Na₂SO₄. Se filtraron y concentraron para proporcionar ácido 3-amino-tiofen-2-carboxílico (5.84 g, 82%), como un polvo blanco, el cual se usó inmediatamente para la siguiente etapa. EM (ES+): 144 (M+H); (ES-): 142 (M-H).

Etapa 2. Preparación de éster dietílico del ácido 2-(tiofen-3-ilaminometilen)-malónico

15

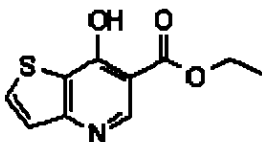


Se agregó etoximetilenmalonato dietílico (8.99 ml, 44.9 mmol), a una solución de ácido 3-amino-tiofen-2-carboxílico (5.84 g, 40.8 mmol) en tolueno (100 ml). La mezcla se calentó bajo reflujo durante la noche. El solvente se evaporó *in vacuo*. Se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente eluyente, 0-20% de acetato de etilo en hexano), para proporcionar éster

241
220

dietílico del ácido 2-(tiofen-3-ilaminometilen)-manólico (7.86 g, 86%) como un sólido cristalino blanco. EM (ES+):270 (M+H).

- 5 Etapa 3. Preparación de éster etílico del ácido 7-hidroxi-tieno[3,2-b]piridin-6-carboxílico



- 10 Se agregó éster dietílico del ácido 2-(tiofen-3-ilaminometilen)-manólico (7.66 g, 2.84 mmol) a éter fenílico en reflujo (100 ml) durante un periodo de 5 minutos bajo nitrógeno. Después que la adición se completa, la reacción se mantiene bajo reflujo por 30 minutos. La mezcla de reacción
- 15 se enfría a temperatura ambiente, y después se vierte en acetato de etilo (1000 ml). Se colecta lo precipitado marrón por filtración, para obtener el éster etílico del ácido 7-hidroxi-tieno[3,2-b]piridin-6-carboxílico (4.82 g, 76%). EM (ES+): 224 (M+H); (ES-): 222 (M-H).

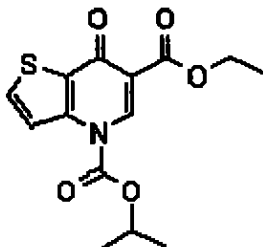
20

25

242
221

Etapa 4. Preparación de éster 4-isopropílico del éster etílico del ácido 7-oxo-7H-tieno[3,2-b]piridin-4,6-dicarboxílico

5

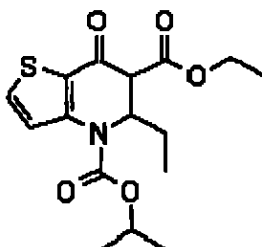


Se agregó piridina (1.20 ml, 1.48 mmol) a una suspensión de éster etílico del ácido 7-hidroxi-tieno[3,2-b]piridin-6-carboxílico (1.10 g, 4.93 mmol) en diclorometano (50 ml), y después se agregó cloroformiato de isopropilo (1.0N en tolueno, 14.8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se lavó con HCl 1N (50 ml), seguida por salmuera (3 x 50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró. Se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente eluyente, acetato de etilo al 0-60% en hexano), para proporcionar éster 4-isopropílico del éster 6-etílico del ácido 7-oxo-7H-tieno[3,2-b]piridin-4,6-dicarboxílico (1.37 g, 90%) como un sólido cristalino blanco. EM (ES+):310 (M+H).

222

Etapa 5. Preparación de éster 4-isopropílico del éster 6-etílico del ácido 5-etil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-tieno[3,2-b]piridin-4,6-dicarboxílico

5



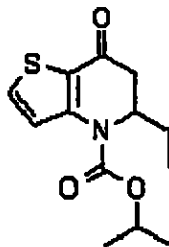
Se mezcló éster 4-isopropílico del éster 6-etílico
 10 del ácido 7-oxo-7H-tieno[3,2-b]piridin-4,6-dicarboxílico
 (0.512 g, 1.66 mmol) y yoduro de cobre (I) (0.695 g, 3.65
 mmol) en THF (35 ml). La mezcla se enfrió a -78°C . Se inyectó
 bromuro de etil magnesio (3.0 M en éter dietílico, 3.30 ml) y
 se mantuvo la reacción a -78°C por más de una hora. Se templó
 15 hasta -20°C durante la noche en un congelador. La mezcla de
 reacción se vertió en una solución saturada de cloruro de
 amonio (200 ml). Se extrajo con acetato de etilo (3 x 200
 ml). Todas las capas orgánicas se combinaron, se secaron
 sobre Na_2SO_4 , filtraron y concentraron para dar éster 4-
 20 isopropílico del éster 6-etílico del ácido 5-etil-7-oxo-6,7-
 dihidro-5H-tieno[3,2-b]piridin-4,6-dicarboxílico (0.520 g,
 93% como un aceite crudo. EM (ES+): 340 (M+H).

25

223

Etapa 6. Preparación de éster isopropílico del ácido 5-etil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-tieno[3,2-b]piridin-4-carboxílico

5



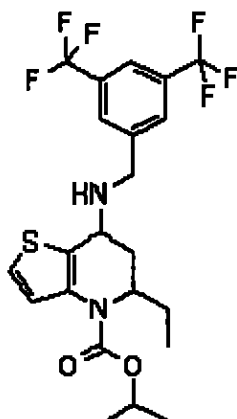
Se agregó cloruro de litio (0.162 g, 3.83 mmol) en una porción, a una mezcla de éster 4-isopropílico del éster 6-etílico del ácido 5-etil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-tieno[3,2-b]piridin-4,6-dicarboxílico (0.520 g, 1.53 mmol) en dimetilsulfóxido (15 ml) y agua (2 gotas). La mezcla se calentó a 160°C por 4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre acetato de etilo (50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (3 x 50 ml). La porción orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró. Se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente eluyente, acetato de etilo al 0-15% en hexano), para dar éster isopropílico del ácido 5-etil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-tieno[3,2-b]piridin-4-carboxílico (0.236 g, 58% por dos etapas) como un aceite. EM (ES+): 268 (M+H).

25

224

Etapa 7. Preparación de éster isopropílico del ácido 7-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-5-etil-6,7-dihidro-5H-tieno[3,2-b]piridin-4-carboxílico

5



10

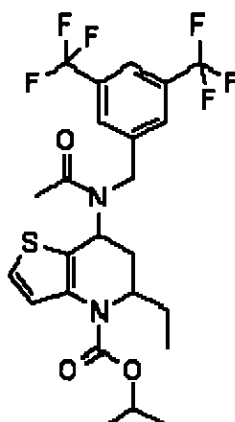
Se inyectó isopropóxido de titanio (IV) (0.372 ml, 1.26 mmol), a una mezcla de éster isopropílico del ácido 5-etil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-tieno[3,2-b]piridin-4-carboxílico (0.225 g, 0.842 mmol), 3,5-bis(trifluorometil)bencilamina (0.211 g, 0.842 mmol), y después se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. Se inyectó una solución de cianoborohidruro de sodio (0.212 g, 3.37 mmol) en metanol (8 ml) a la mezcla de reacción y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó otra porción de solución de cianoborohidruro de sodio (0.212 g, 3.37 mmol) en metanol (8 ml) y se continuó agitando por 4 horas. Se agregó borohidruro de sodio (0.159 g, 4.21 mmol) y la reacción se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla se trató con hidróxido de sodio 0.1 N (25 ml) por 10 minutos, y después se filtró a través de una almohadilla de Celite . El

25

residuo filtrado se lavó uniformemente con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (3 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, filtró y concentró para proporcionar el éster isopropílico del ácido 7-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-5-etil-6,7-dihidro-5H-tieno[3,2-b]piridin-4-carboxílico crudo (0.315 g), el cual se elaboró sin purificación adicional. EM (ES⁺): 495 (M+H).

Etapa 8. Preparación de éster isopropílico del ácido 7-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-5-etil-6,7-dihidro-5H-tieno[3,2-b]piridin-4-carboxílico

15



Se inyectó anhídrido acético (0.250 ml, 2.65 mmol) por goteo, a una solución de éster isopropílico del ácido 7-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-5-etil-6,7-dihidro-5H-tieno[3,2-b]piridin-4-carboxílico crudo (0.120 g, 0.243 mmol) y piridina (0.250 ml, 3.10 mmol) en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Los solventes se

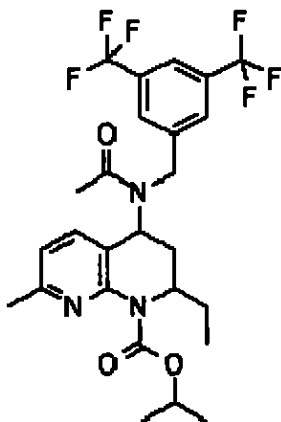
76222

evaporaron y el residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente eluyente, 0-35% de acetato de etilo en hexano), para proporcionar el compuesto del título (0.0290 g, 2%). EM
5 (ES+): 559 (M+Na); (ES-): 535 (M-H).

Ejemplo 2

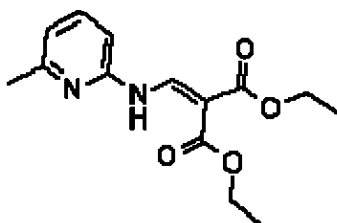
Éster isopropílico del ácido 4-[acetil-(3,5-bis-
trifluorometil-bencil)-amino]-2-etil-7-metil-3,4-dihidro-2H-
10 [1,8]naftiridin-1-carboxílico

15



Etapa 1. Preparación de éster dietílico del ácido
2-[(6-metil-piridin-2-ilamino)-metilen]-malónico

20



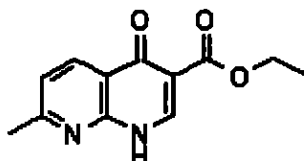
Se agregó etoximetilenmalonato dietílico (10.0 ml,
25 55.0 mmol) a una solución de 6-metil-piridin-2-ilamina (5.41

2222

g, 50.0 mmol) en tolueno (100 ml). La mezcla se calentó bajo reflujo durante la noche. El solvente se evaporó *in vacuo* para proporcionar éster dietílico del ácido 2-(((6-metilpiridin-2-ilamino)-metilen]-malónico (14.8 g) como un sólido blanco. EM (ES+): 279 (M+H).

Etapa 2. Preparación de éster etílico del ácido 7-metil-4-oxo-1,4,-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico

10



15

20

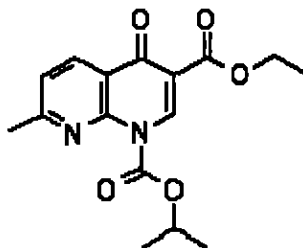
Se agregó éster dietílico del ácido 2-(((6-metilpiridin-2-ilamino)-metilen]-malónico (14.8 g), al éter fenílico sometido a reflujo (100 ml) durante un periodo de 5 minutos bajo nitrógeno. Después que la adición se completa, la reacción se mantiene bajo reflujo por 3 horas. Se enfría a temperatura ambiente, y después la mezcla de reacción se vierte en hexano/acetato de etilo 1:1 (2000 ml). Lo precipitado marrón se colecta por filtración para obtener éster etílico del ácido 7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico (8.35 g, 72% por dos etapas). EM (ES+): 233 (M+H); (ES-): 231 (M-H).

25

228

Etapa 3. Preparación de éster 1-isopropílico del éster 3-etílico del ácido 7-metil-4-oxo-4H-[1,8]naftiridin-1,3-dicarboxílico

5

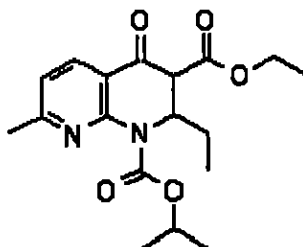


Se agrega piridina (2.43 ml, 30.0 mmol), a una
10 suspensión de éster etílico del ácido 7-metil-4-oxo-1,4-
dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico (2.32 g, 10.0 mmol) en
diclorometano (100 ml), y después se agrega cloroformiato de
isopropilo (1.0N en tolueno, 30.0 ml). La mezcla de reacción
se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se lava con
15 salmuera (3 x 100 ml). La capa orgánica se separa, se seca
sobre Na₂SO₄, se filtra y concentra. Se purifica usando
cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente
eluyente, 0-60% de acetato de etilo en hexano), para
proporcionar éster 1-isopropílico del éster 3-etílico del
20 ácido 7-metil-4-oxo-4H-[1,8]naftiridin-1,3-dicarboxílico
(1.31 g, 41%). EM (ES⁺): 319 (M+H).

25

Etapa 4. Preparación de éster 1-isopropílico del éster 3-etílico del ácido 2-etil-7-metil-4-oxo-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1,3-dicarboxílico

5

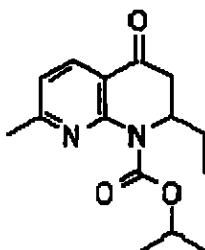


Se mezcló éster 1-isopropílico del éster 3-etílico
10 del ácido 7-metil-4-oxo-4H-[1,8]naftiridin-1,3-dicarboxílico
(1.21 g, 3.80 mmol) y yoduro de cobre (I) (1.59 g, 8.36 mmol)
en THF (75 ml). La mezcla se enfrió a -78°C . Se inyectó
bromuro de etil magnesio (3.0 M en éter dietílico, 7.60 ml) y
se agitó por 2 horas. Se templó a -20°C y la reacción se
15 mantuvo a tal temperatura por 3 horas. La mezcla de reacción
se vertió en solución saturada de cloruro de amonio (100 ml).
Se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas
orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio,
filtraron y concentraron. Se purificó usando cromatografía en
20 columna de gel de sílice (gradiente eluyente, 0-60% de
acetato de etilo en hexano) para proporcionar éster 1-
isopropílico del éster 3-etílico del ácido 2-etil-7-metil-4-
oxo-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1,3-dicarboxílico (0.715
g, 54%). EM (ES⁺): 349 (M+H).

25

Etapa 5. Preparación del éster isopropílico del ácido 2-etil-7-metil-4-oxo-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

5

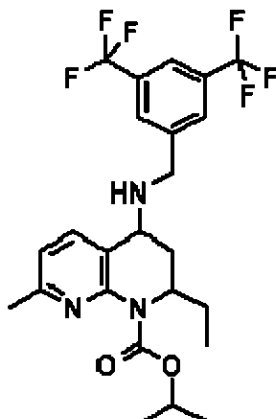


Se agregó cloruro de litio (0.216 g, 5.10 mmol) en una porción, a una mezcla de éster 1-isopropílico del éster 3-etílico del ácido 2-etil-7-metil-4-oxo-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1,3-dicarboxílico (0.710 g, 2.04 mmol) en dimetilsulfóxido (20 ml) y agua (4 gotas). La mezcla se calentó a 160°C por 3 horas. Se enfrió descendentemente a temperatura ambiente, se dividió entre acetato de etilo (100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (3 x 100 ml). Se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró. Se purificó usando columna de gel de sílice (gradiente eluyente, 0-20% de acetato de etilo en hexano), para proporcionar éster isopropílico del ácido 2-etil-7-metil-4-oxo-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico (0.457 g, 81) como un sólido amarillo pálido. EM (ES+); 277 (M+H).

25

25
231

Etapa 6. Preparación de éster isopropílico del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-7-metil-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico



10

Se inyectó isopropóxido de titanio (IV) (0.0870 ml, 0.299 mmol), a una mezcla de éster isopropílico del ácido 2-etil-7-metil-4-oxo-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico (0.055 g, 0.199 mmol), y 3,5-bis(trifluorometil)bencilamina (0.0500 g, 0.199 mmol), y después se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. Se agregó metanol (2 ml), seguido por NaBH₄ (0.0380 g, 0.995 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se trató con 1N de hidróxido de sodio (2 ml) y acetato de etilo (5 ml), y después se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El residuo filtrado se lavó uniformemente con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró para proporcionar el éster isopropílico del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometil-

15

20

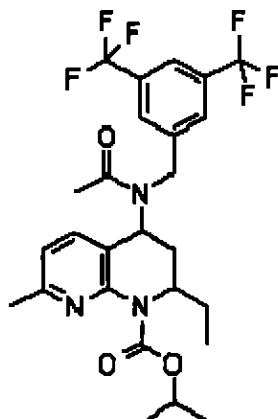
25

233
232

bencilamino)-2-etil-7-metil-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico crudo (0.0900 g), el cual se elaboró sin purificación adicional. EM (ES+): 504 (M+H).

5 Etapa 7. Preparación de éster isopropílico del ácido 4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-etil-7-metil-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico

10



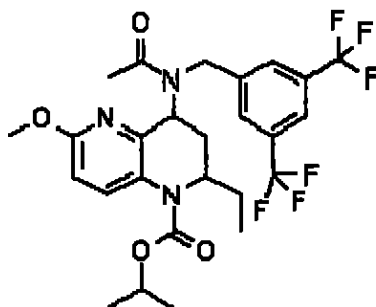
15 Se inyectó anhídrido acético (0.250 ml, 2.65 mmol) por goteo a una solución de éster isopropílico del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-7-metil-3,4-dihidro-2H-[1,8]naftiridin-1-carboxílico crudo (0.090 g, 0.199 mmol), y piridina (0.250 ml, 3.10 mmol) en
20 diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Los solventes se evaporaron y purificaron usando cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente eluyente, 0-40% de acetato de etilo en hexano), para proporcionar el compuesto del título (0.0650
25 g, 66%). EM (ES+): 546 (M+H).

233

Ejemplo 3

Éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico

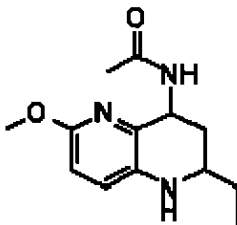
5



10

Etapa 1. Preparación de (+/-)-cis-(2-etil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-[1,5]naftiridin-4-il)acetamida

15



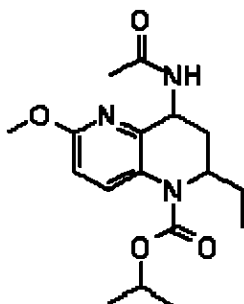
Se disolvió 6-metoxi-piridin-3-ilamina (1.05 g, 8.05 mmol) en diclorometano anhidro (35 ml), se agregó sulfato de sodio (1.14 g) y la mezcla de reacción se enfrió a -20°C. Se agregó propionaldehído (0.659 gl, 8.85 mmol) y la mezcla se agitó desde -20 hasta 0°C por 1.5 horas. Se filtró el sulfato de sodio y se agregó N-vinil acetamida (0.706 g, 8.85 mmol) a lo filtrado a -20°C, seguido por eterato dietílico de trifluoruro de boro (0.088 ml, 0.805 mmol). La mezcla de reacción se agitó desde -20 hasta -10°C por 2

horas. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se cromatografió sobre un cartucho de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (1.25 g, 63%). EM (ES+): 250 (M+H).

5

Etapa 2. Preparación de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-acetilamino-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico

10



15

Se agregó cloroformiato de isopropilo (3.10 ml, 2.82 mmol, 1.0 M en tolueno) por goteo a una solución de (+/-)-cis-N-(2-etil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-[1,5]naftiridin-4-il)acetamida (702 mg, 3.102 mmol) y piridina (0.677 ml, 8.46 mmol) en diclorometano (15 ml) a 0°C, bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. Se agregó 1M de HCl y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, filtraron y el solvente se removió bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título (895 mg, 95%). EM

20

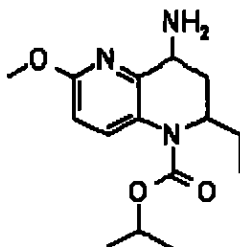
25

8
15
239

(ES+): 336 (M+H),

Etapa 3. Preparación del éster isopropílico del
ácido (+/-)-cis-4-amino-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-

5 [1,5]naftiridin-1-carboxílico



10

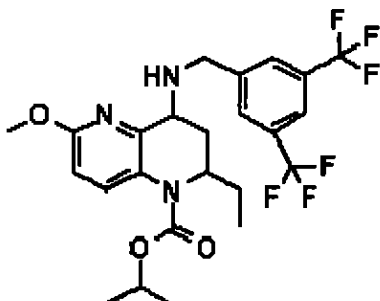
Se calentó a 80°C, una solución de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-acetilamino-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico (100 mg, 0.298 mmol) en 5H de HCl (1 ml) por 4 horas. La mezcla de
15 reacción se enfrió a temperatura ambiente, lo crudo se vertió sobre una solución saturada de carbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del
20 título (85 mg, 98%). EM (ES+): 277 (M-NH₂).

25

25
236

Etapa 4. Preparación de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico

5



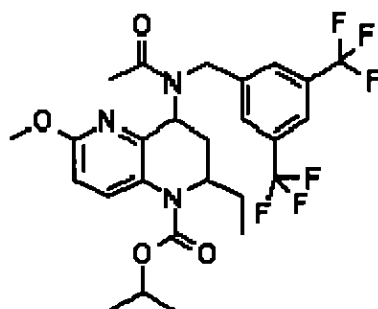
Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0.091 mg, 0.409 mmol), a una mezcla de 3,5-bis(trifluorometil)benzaldehído (0.045 ml, 0.273 mmol), ácido acético (0.018 ml, 0.303 mmol) y éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-amino-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico (0.08 mg, 0.273 mmol) en diclorometano (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno por 14 horas. Se agregó una solución saturada de cloruro de amonio, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas secas se combinaron sobre sulfato de sodio anhidro, filtraron y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título (125 mg, 88%). EM (ES+): 520 (M+H).

25

23

Etapa 5. Preparación de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico

5



10

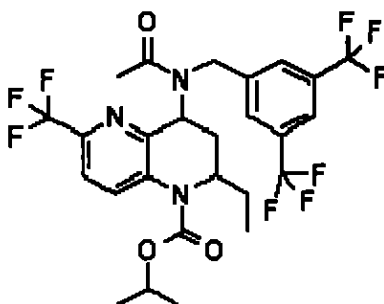
Se agregó anhídrido acético (0.023 ml, 1.205 ml), a una solución de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico (125 mg, 0.241 mmol) y piridina (0.097 ml, 1.205 mmol) en diclorometano (2 ml), y se agitó a temperatura ambiente por 14 horas. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título (105 mg, 78%). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.66-0.72 (m, 3H), 1.20-1.29 (m, 7H), 1.33-1.69 (m, 3H), 2.01-2.21 (m, 3H), 2.26-2.33 (m, 1H), 3.82, 3.86 (s, 3H), 4.22-4.28 (m, 1H), 4.81-5.01 (m, 2H), 6.59, 6.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.61-7.73 (m, 4H). E (ES+): 562 (M+H).

25

Ejemplo 4

Éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico

5



10

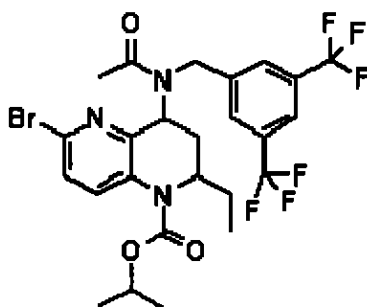
Se preparó el compuesto del título, esencialmente siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 3, Etapas 1-5, reemplazando 6-metoxi-piridin-3-ilamina con 6-trifluorometil-piridin-3-ilamina en el Ejemplo 3, Etapa 1. EM (ES+): 600 (M+H).

15

Ejemplo 5

Éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-etil-6-bromo-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico

20



25

Se preparó el compuesto del título, esencialmente

280
239

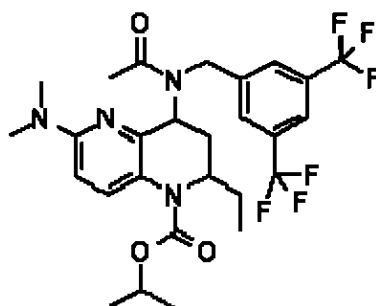
siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 3, Etapas 1-5, reemplazando 6-metoxi-piridin-3-ilamina con 6-bromo-piridin-3-ilamina en el Ejemplo 3, Etapa 1. EM (ES+): 610, 612 (M+H).

5

Ejemplo 6

Éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-etil-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico

10



15

Se agregó N,N-dimetilamina al 40% en agua (0.5 ml) a una solución de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-etil-6-bromo-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico (60 mg, 0.098 mmol) en dimetilsulfóxido (0.2 ml) y la mezcla se calentó a 100°C en un tubo sellado por 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre un cartucho de gel de sílice, eluyendo

20

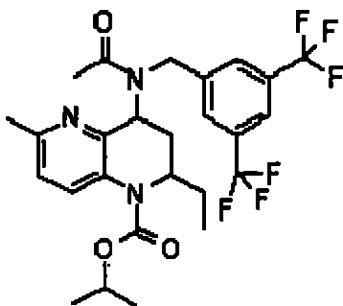
25

281
140

con hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (32 mg, 57%). EM (ES+): 575 (M+H).

Ejemplo 7

5 Éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-etil-6-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico



10

Se agregó cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino) (II), complejo con diclorometano (9 mg, 0.012 mmol) a una
15 suspensión de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-etil-6-bromo-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico (50 mg, 0.08 mmol), ácido metil borónico (15 mg, 0.24 mmol) y fluoruro de cesio (40 mg, 0.28 mmol) en dioxano seco (1.5 ml)
20 y la mezcla se calentó a 80°C en un tubo sellado por 15 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se agregó agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el solvente se filtró y removi6 bajo presión reducida. El residuo se sometió a
25 cromatografía sobre un cartucho de gel de sílice, eluyendo

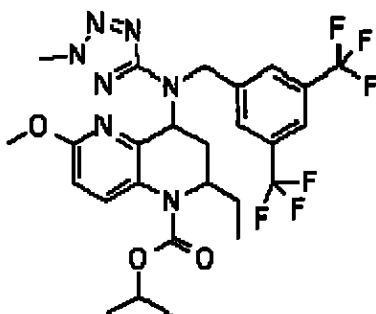
282
241

con hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (37 mg, 84%). EM (ES+): 546 (M+H).

Ejemplo 8

5 Éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico

10

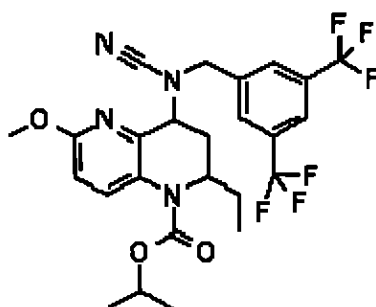


15

Etapa 1. Preparación de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-ciano-

amino]-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico

20



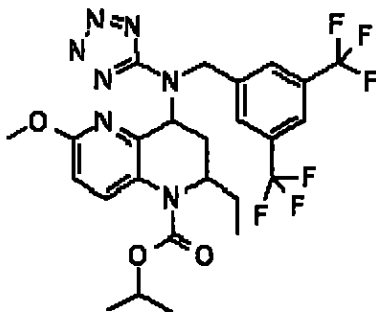
25

Se agregó diisopropiletilamina (0.146 ml, 0.962 mmol) seguido por bromuro de cianógeno (63 mg, 0.577 mmol) a una solución de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-

(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-6-metoxi-3,4-

dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico (200 mg, 0.385 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 15 horas. Se agregó agua, las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato anhidro, el solvente se filtró y removi6 bajo presión reducida. El residuo se purific6 por cromatografía instantánea, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título (104 mg, 50%). EM (ES+); 545 (M+H).

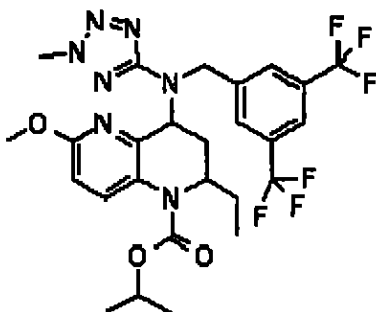
Etapla 2. Preparaci6n de 6ster isopropílico del 6cido (+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico



Se calent6 a 120°C una mezcla de 6ster isopropílico del 6cido (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-ciano-amino]-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico (100 mg, 0.184 mmol), azida de sodio (17 mg, 0.258 mmol) y clorhidrato de trietilamina (35 mg, 0.258 mmol)

en tolueno seco bajo una atmósfera de nitrógeno por 8 horas. Después, se agregó más azida de sodio (6 mg) y clorhidrato de trietilamina (13 mg) y la mezcla se calentó por 4 horas. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con 1N de HCl. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título (61 mg, 50%). EM (ES+): 588 (M+H).

Etapas 3: Preparación de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico



20

Se agregó trifenilfosfina (27 mg, 0.104 mmol), metanol (17 mg, 0.52 mmol) y diisopropilazodicarboxilato (0.018 ml, 0.104 mmol) a una solución de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-

25

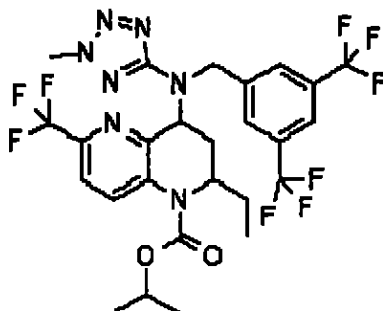
285
244

[1,5]naftiridin-1-carboxílico en diclorometano seco (1 ml) y la mezcla se agitó por 15 horas a temperatura ambiente. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del título (41 mg, 66%). EM (ES+): 602 (M+H).

Ejemplo 9

Éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico

15



20

Se preparó el compuesto del título esencialmente siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 8 (Etapas 1-3) reemplazando éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico con éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico (del Ejemplo 4) en el Ejemplo

25

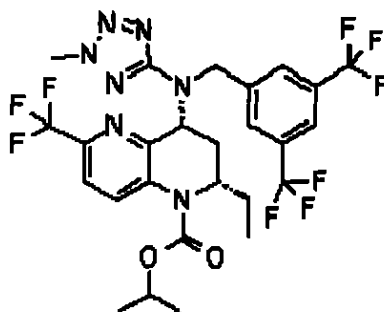
245

8, Etapa 1. EM (ES+): 640 (M+H).

Ejemplo 10

Éster isopropílico del ácido (2*S*,4*R*)-4-[(3,5-Bis-
5 trifluorometil-bencil)-2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino]-2-
etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-[1,5]naftiridin-1-
carboxílico

10



15

20

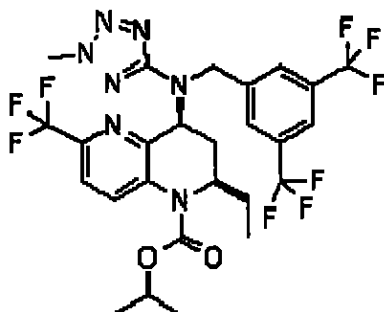
Se obtuvo el compuesto del título por resolución
quiral de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-
15 trifluorometil-bencil)-2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino]-2-
etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-[1,5]naftiridin-1-
carboxílico (Ejemplo 9) en un Chiralpak AD (4.6 × 150 mm),
relación de flujo 0.6 ml/min, solventes: propan-2-ol al 10%
en heptano con *N,N*-dimetiletilamina, R_f = 5.2 min, longitud
de onda: 270 nm. EE = 100%. EM (ES+): 640 (M+H).

25

246

Ejemplo 11

Éster isopropílico del ácido (2*R*,4*S*)-4-[(3,5-Bis-
trifluorometil-bencil)-2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino]-2-
etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-[1,5]naftiridin-1-
carboxílico

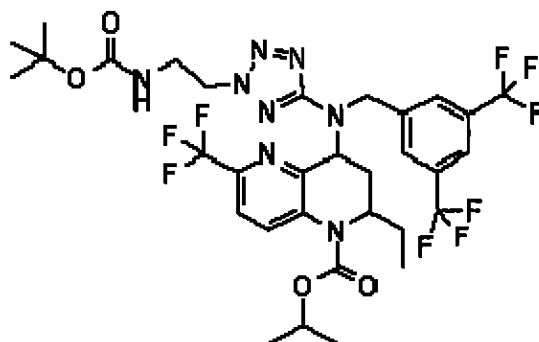


Se obtuvo el compuesto del título por resolución
quiral de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-
trifluorometil-bencil)-2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino]-2-
etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-[1,5]naftiridin-1-
carboxílico (Ejemplo 9) en un Chiralpak AD (4.6 × 150 mm),
relación de flujo 0.6 ml/min, solventes: propan-2-ol al 10%
en heptano con *N,N*-dimetiletilamina, $R_t = 6.1$ min, longitud
de onda: 270 nm. EE = 100%. EM (ES⁺): 640 (M+H).

242428

Ejemplo 12

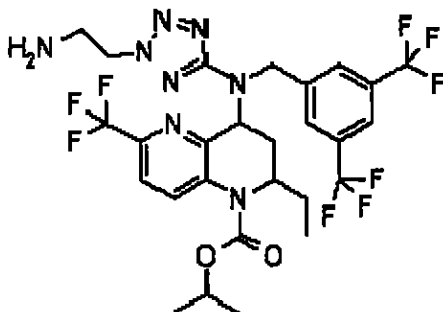
Éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-
trifluorometil-bencil)-[2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-
2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-
2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico



Se preparó el compuesto del título esencialmente
siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 8, Etapa
3, reemplazando metanol con éster terc-butílico del ácido (2-
amino-etil)carbámico y éster isopropílico del ácido (+/-)-
cis-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-5-il)-
amino]-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-
carboxílico con éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-
(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-6-trifluorometil-
3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico. EM (ES+): 767
(M-H).

248
269**Ejemplo 13**

Éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[[2-(2-Amino-etil)-
2H-tetrazol-5-il)-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-
etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-
carboxílico



10

Se agregó ácido trifluoroacético (1 ml) a una
solución de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-
bis-trifluorometil-bencil)-[2-(2-terc-butoxicarbonilamino-
etil)-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-
dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico (61 mg, 0.079 mmol)
en diclorometano (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura
ambiente por 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en una
solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con
diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de
sodio anhidro, se filtró, y el solvente se removió bajo
presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en
gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo, para
proporcionar el compuesto del título (24 mg, 45%). EM (ES+):
669 (M+H).

25

249 270

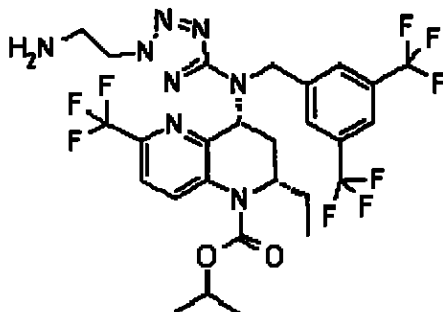
Ejemplo 14

Éster isopropílico del ácido (2*S*,4*R*)-*cis*-4-[[2-(2-Amino-
etil)-2*H*-tetrazol-5-il]-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-
amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-

5

[1,5]naftiridin-1-carboxílico

10



Se obtuvo el compuesto del título por resolución
quiral de éster isopropílico del ácido (+/-)-*cis*-4-[[2-(2-
amino-etil)-2*H*-tetrazol-5-il]-(3,5-bis-trifluorometil-
bencil)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-

15

[1,5]naftiridin-1-carboxílico (Ejemplo 13) en un Chiralpak AD
(4.6 x 150 mm), relación de flujo 0.6 ml/min, solventes:
etanol absoluto en heptano al 10% con dimetiletilamina, R_f =
5.2 min, longitud de onda: 270 nm. EE >97%. EM (ES⁺): 669
(M+H).

20

25

250

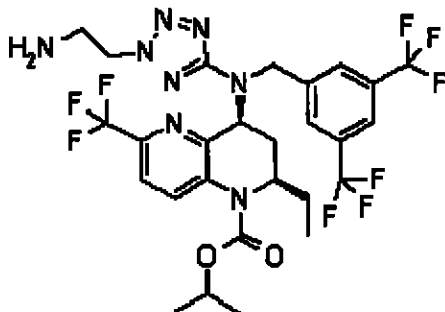
Ejemplo 15

Éster isopropílico del ácido (2*R*,4*S*)-cis-4-[[2-(2-Amino-
etil)-2*H*-tetrazol-5-il]-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-
amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-

5

[1,5]naftiridin-1-carboxílico

10



Se obtuvo el compuesto del título por resolución
quiral de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[[2-(2-
amino-etil)-2*H*-tetrazol-5-il]-(3,5-bis-trifluorometil-
bencil)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-

15

[1,5]naftiridin-1-carboxílico (Ejemplo 13) en un Chiralpak AD
(4.6 x 150 mm), relación de flujo 0.6 ml/min, solventes:
etanol absoluto en heptano al 10% con dimetiletilamina, R_f =
6.1 min, longitud de onda: 270 nm. EE >97%. EM (ES⁺): 669
(M+H).

20

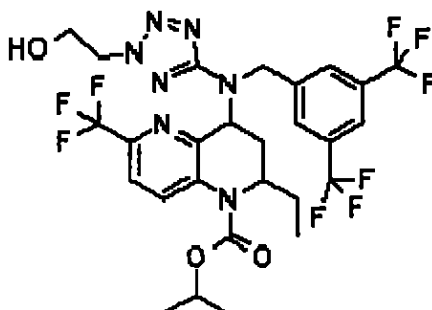
25

222
251**Ejemplo 16**

Éster isopropílico del ácido (+/-)-cis y trans-4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-

5 [1,5]naftiridin-1-carboxílico

10



15

20

25

Se agregó 2-bromoetanol (0.093 ml, 1.25 mmol) a una solución de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencil-(2H-tetrazol-5-il)amino)-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico (653 mg, 1.045 mmol) y carbonato de cesio (749 mg, 2.30 mmol) en dimetilformamida seca bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 50°C por 24 horas. Se enfrió a temperatura ambiente, se agregó agua, y se extrajo con acetato de etilo. El solvente orgánico se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos para proporcionar una mezcla de dos compuestos. Se separó por CLAR de fase normal eluyendo con gradiente hexano/etanol estándar para proporcionar éster isopropílico del ácido (+/-)-trans-4-

252 223

[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico (48 mg, 7%). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.95 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H), 1.33 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.35 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.55-1.69 (m, 2H), 2.31-2.47 (m, 3H), 3.98-4.00 (m, 2H), 4.49-4.73 (m, 5H), 5.09 (septuplete, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.41 (dd, $J = 11.9, 7.5$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 8.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H). EM (ES+): 670 (M+H).

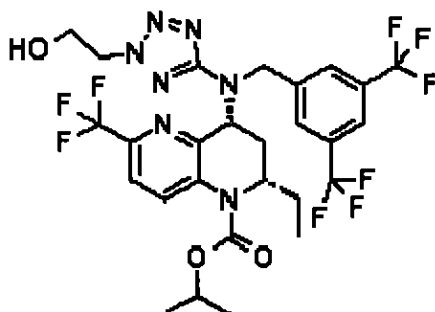
10 y éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico (132 mg, 19%). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.84 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.30 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.33 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.51-1.68 (m, 1H), 1.76-2.03 (m, 2H), 2.21 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.57-2.65 (m, 1H), 4.01-4.06 (m, 2H), 4.39-4.61 (m, 4H), 4.98-5.13 (m, 2H), 5.39 (dd, $J = 12.7, 4.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H). EM (ES+): 670

20 (M+H).

257 170

Ejemplo 17

Éster isopropílico del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-Bis-
trifluorometil-bencil)-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-tetrazol-5-il)-
amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-
[1,5]naftiridin-1-carboxílico



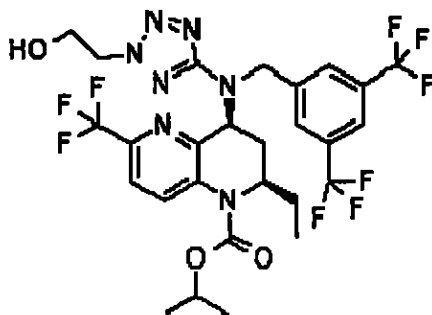
Se obtuvo el compuesto del título por resolución
quiral de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-
trifluorometil-bencil)-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-tetrazol-5-il)-
amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-

[1,5]naftiridin-1-carboxílico (Ejemplo 16) en un Chiralpak AD
(4.6 x 250 mm), relación de flujo 1 ml/min, solventes:
propan-2-ol en hexano al 15%, dimetiletilamina al 0.2%, R_f =
6.1 min, longitud de onda: 215.26 nm. EE >97%. EM (ES⁺): 670
(M+H).

254

Ejemplo 18

Éster isopropílico del ácido (2*S*,4*R*)-4-[(3,5-Bis-
trifluorometil-bencil)-[2-(2-hidroxi-etil)-2*H*-tetrazol-5-il)-
amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-
[1,5]naftiridin-1-carboxílico



Se obtuvo el compuesto del título por resolución
quiral de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-
trifluorometil-bencil)-[2-(2-hidroxi-etil)-2*H*-tetrazol-5-il)-
amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-

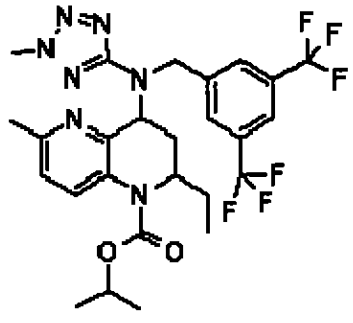
[1,5]naftiridin-1-carboxílico (Ejemplo 16) en un Chiralpak AD
(4.6 × 250mm), relación de flujo 1 ml/min, solventes: propan-
2-ol en hexano al 15%, dimetiletilamina al 0.2%, R_f = 9.3
min, longitud de onda: 215.26 nm. EE >97%. EM (ES⁺): 670
(M+H).

255
276

Ejemplo 19

Éster isopropílico del ácido (+/-)-4-[(3,5-Bis-
trifluorometil-bencil)-[2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-
etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-
carboxílico

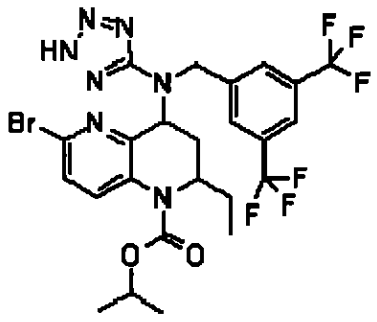
5



10

Etapas 1. Preparación de éster isopropílico del
ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2H-
tetrazol-5-il-amino)-2-etil-6-bromo-3,4-dihidro-2H-
[1,5]naftiridin-1-carboxílico

15



20

Se preparó el compuesto del título esencialmente
siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 8
(Etapas 1-2), reemplazando éster isopropílico del ácido
(+/-)-cis-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-6-
metoxi-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico con éster
isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-(3,5-bis-trifluorometil-

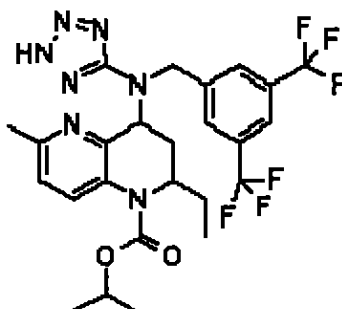
25

256 27

bencilamino)-2-etil-6-bromo-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico en el Ejemplo 8, Etapa 1. EM (ES+): 638, 640 (M+H).

5 Preparación 2: Preparación de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-5-il-amino)-2-etil-6-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico

10



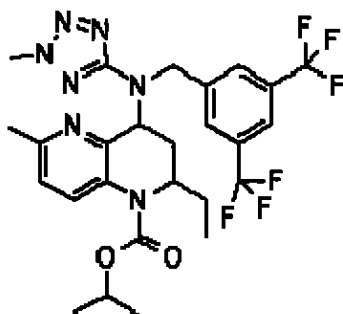
Se preparó el compuesto del título esencialmente
15 siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 7, reemplazando éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-etil-6-bromo-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico con éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluorometil-
20 bencil)-(2H-tetrazol-5-il-amino)-2-etil-6-bromo-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico. EM (ES+): 573 (M+H).

25

257 220

Etapa 3: Preparación de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-[2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico

5



10

Se preparó el compuesto del título esencialmente siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 8, Etapa 3, reemplazando éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico con éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-5-il-amino)-2-etil-6-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.79 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.27 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.41-1.56 (m, 1H), 1.71-1.82 (m, 1H), 1.87-1.99 (m, 1H), 2.36-2.44 (m, 4 H), 4.15 (s, 3 H), 4.23-4.39 (m, 1H), 4.65 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.99-5.09 (m, 1 H), 5.27 (dd, J = 12.7, 3.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 2H). EM (ES⁺): 586 (M+H).

25

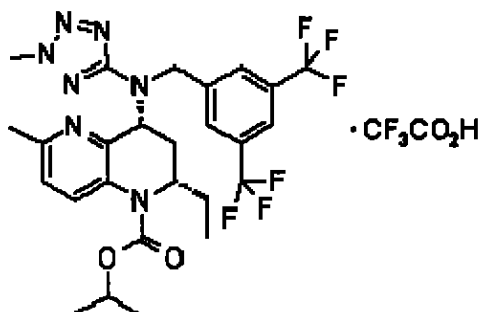
258 27

Ejemplo 20

Trifluoroacetato del éster isopropílico del ácido (2*R*,4*S*)-4-
 [(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-[2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-
 amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-

5 [1,5]naftiridin-1-carboxílico

10



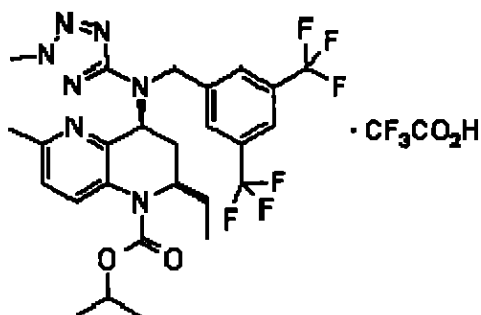
Se obtuvo el compuesto del título por resolución
 quiral de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-
 trifluorometil-bencil)-[2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino]-2-
 15 etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-[1,5]-naftiridin-1-
 carboxílico (Ejemplo 19, Etapa 3) en un Chiralpak AD (4.6 x
 250 mm), relación de flujo 1 ml/min, solventes: ácido hexano-
 trifluoroacético al 0.05%/etanol. Etanol al 5% en forma
 isocrática, R_f = 4.7 min, longitud de onda: 215.26 nm. EE
 20 >97%. EM (ES+): 586 (M+H).

25

259

Ejemplo 21

Trifluoroacetato del éster isopropílico del ácido (2*S*,4*R*)-4-
 [(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-[2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-
 amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-
 [1,5]naftiridin-1-carboxílico

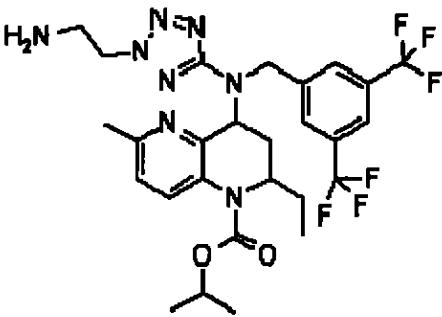


Se obtuvo el compuesto del título por resolución
 quiral de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-
 trifluorometil-bencil)-[2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino]-2-
 etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-[1,5]-naftiridin-1-
 carboxílico (Ejemplo 19, Etapa 3) en un Chiralpak AD (4.6 x
 250 mm), relación de flujo 1 ml/min, solventes: ácido hexano-
 trifluoroacético al 0.05%/etanol. Etanol al 5% forma
 isocrática, R_f = 5.3 min, longitud de onda: 215.26 nm. EE
 >97%. EM (ES⁺): 586 (M+H).

Ejemplo 22

Éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[[2-(2-Amino-etil)-
2H-tetrazol-5-il]-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-
etil-6-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico

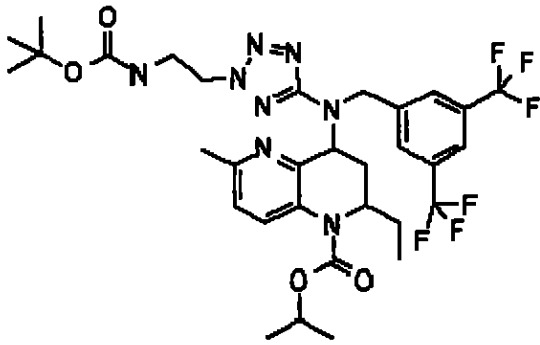
5



10

Etapa 1. Preparación de éster isopropílico del
ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-[2-(2-
terc-butoxicarbonilamino-etil)-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-
etil-6-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico

15



20

Se preparó el compuesto del título esencialmente
siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 12,
reemplazando éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-
bis-trifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-
6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico

25

con éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-

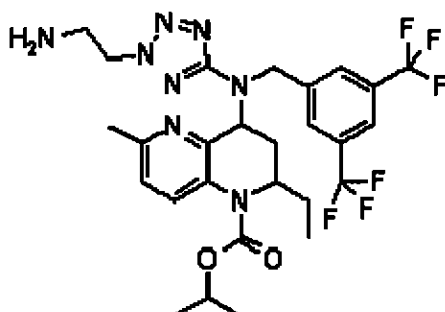
261

105

trifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-5-il-amino)-2-etil-6-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico. EM (ES+): 715 (M+H).

5 Etapa 2. Preparación de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[[2-(2-amino-etil)-2H-tetrazol-5-il]-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-etil-6-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico

10



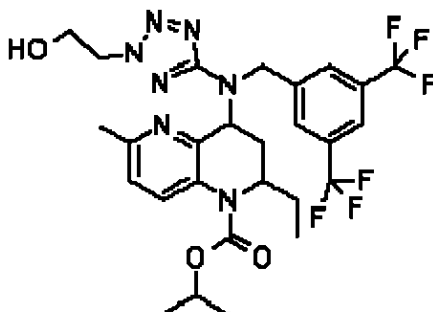
15 Se preparó el compuesto del título esencialmente siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 13, reemplazando éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico con éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico. EM (ES+): 615 (M+H).

25

262 10

Ejemplo 23

Éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-
trifluorometil-bencil)-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-tetrazol-5-il)-
amino]-2-etil-6-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-
carboxílico

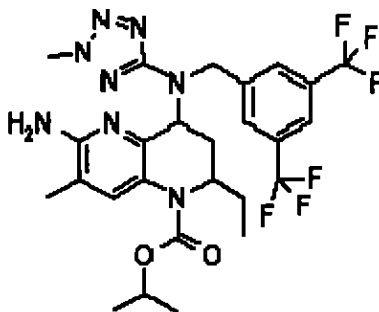


Se preparó el compuesto del título, esencialmente
siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 16,
reemplazando éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-
bis-trifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-
6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico
con éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-
trifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-5-il-amino)-2-etil-6-
metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico. EM (ES+):
616 (M+H).

Ejemplo 24

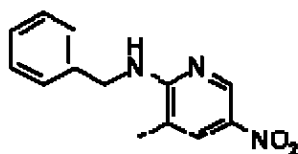
Éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-6-Amino-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-7-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico

5



10

Etapa 1. Preparación de Bencil-(3-metil-5-nitropiridin-2-il)-amina



Se calentó a 100°C una mezcla de 2-cloro-3-metil-5-nitropiridina (3.0 g, 17.39 mmol), bencilamina (2.85 ml, 26.08 mmol), acetato de paladio (II) (195 mg, 0.869 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP) (812 mg, 1.30 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (2.58 g, 26.08 mmol) en tolueno seco (15 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno por 15 horas. Se enfrió a temperatura ambiente, se agregó agua, las capa se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, para proporcionar

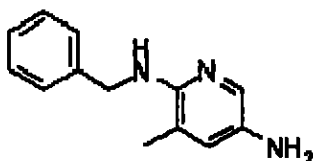
25

264

el compuesto del título (2.12 g, 50%). EM (ES-): 242 (M-H).

Etapa 2. Preparación de bencil-3-metil-piridin-2,5-diamina

5

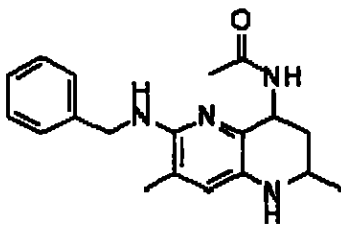


Se calentó a 90°C una mezcla de bencil-(3-metil-5-nitro-piridin-2-il)-amina (2.1 g, 8.63 mmol), formiato de amonio (2.17 g, 34.52 mmol) y paladio en carbono al 10% (0.2 g) en etanol (30 ml) por 3 horas. Se filtró a través de Celite® y el solvente se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó usando un cartucho SCX para proporcionar el compuesto del título (652 mg, 35%). EM (ES+): 214 (M+H).

15

Etapa 3. Preparación de (+/-)-cis-(6-Bencilamino-2-etil-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,5]naftiridin-4-il)acetamida

20

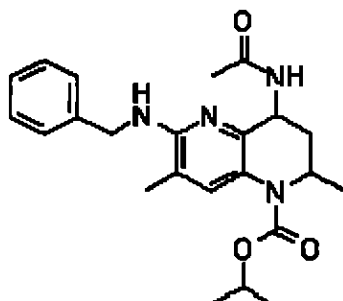


Se preparó el compuesto del título, esencialmente siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 3, Etapa 1, reemplazando 6-metoxi-piridin-3-il-amina con bencil-3-

25

metil-piridin-2,5-diamina. EM (ES+): 339 (M+H).

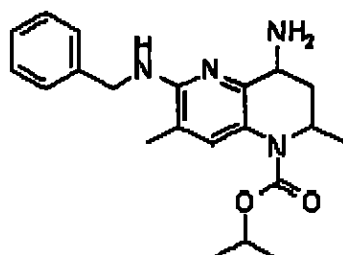
Etapa 4. Preparación de éster isopropílico del
ácido (+/-)-cis-4-Acetilamino-6-bencilamino-2-etil-7-metil-
5 3,4-dihidro-2H- [1,5]naftiridin-1-carboxílico



10

Se preparó el compuesto del título, esencialmente
siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 3, Etapa
2, reemplazando (+/-)-cis-(2-etil-6-metoxi-1,2,3,4-
tetrahidro-[1,5]naftiridin-4-il)acetamida con (+/-)-cis-(6-
15 bencilamino-2-etil-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-
[1,5]naftiridin-4-il)acetamida. EM (ES+): 425 (M+H).

Etapa 5. Preparación de éster isopropílico del
ácido (+/-)-cis-4-Amino-6-bencilamino-2-etil-7-metil-3,4-
20 dihidro-2H- [1,5]naftiridin-1-carboxílico

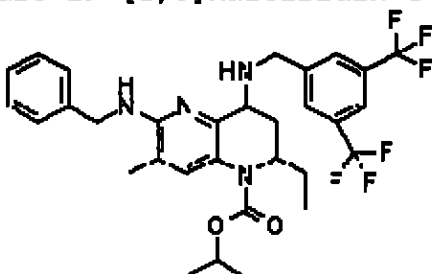


25

266 27

Se preparó el compuesto del título, esencialmente siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 3, Etapa 3, reemplazando éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-acetilamino-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico con éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-acetilamino-6-bencilamino-2-etil-7-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico. EM (ES+): 383 (M+H).

Etapa 6. Preparación de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-6-Bencilamino-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-7-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico

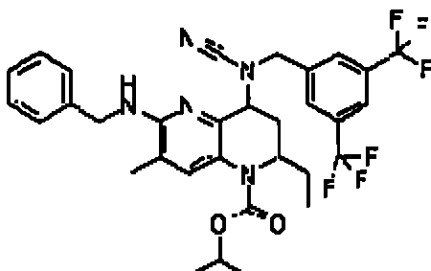


Se preparó el compuesto del título, esencialmente siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 4, reemplazando éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-amino-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-[1,5]-naftiridin-1-carboxílico con éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-amino-6-bencilamino-2-etil-7-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico. EM (ES+): 609 (M+H).

262

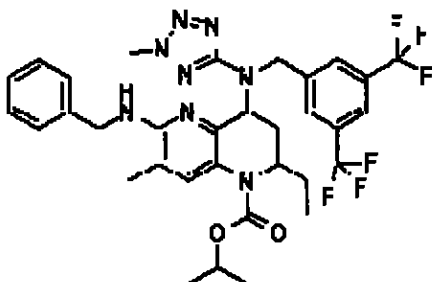
Etapa 7. Preparación de éster isopropílico del
 ácido (+/-)-cis-6-Bencilamino-4-[(3,5-bis-trifluorometil-
 bencil)-ciano-amino]-2-etil-7-metil-3,4-dihidro-2H-
 [1,5]naftiridin-1-carboxílico

5



Se preparó el compuesto del título, esencialmente
 10 siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 8, Etapa 1,
 reemplazando éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-
 trifluorometil-bencil)-amino]-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-
 [1,5]naftiridin-1-carboxílico con éster isopropílico del ácido (+/-)-
 cis-6-bencilamino-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-7-
 15 metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico. EM(ES+): 634 (M+H).

Etapa 8. Preparación de éster isopropílico del
 ácido (+/-)-cis y trans-6-Bencilamino-4-[(3,5-bis-
 trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-
 20 etil-7-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico



25

268 

Se calentó a 110°C una mezcla de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-6-bencilamino-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-ciano-amino]-2-etil-7-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico (110 mg, 0.174 mmol), azida de sodio (16 mg, 0.244 mmol) y clorhidrato de trietil amina (33 mg, 0.244 mmol) en tolueno seco bajo una atmósfera de nitrógeno por 15 horas. Después se agregó más azida de sodio (10 mg) y cloruro de trietil amina (25 mg) y la mezcla se calentó por 20 horas. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con 1N de HCl. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con hexanos/acetato de etilo. El residuo se disolvió en diclorometano seco (1 ml), se agregó trifenilfosfina (38 mg, 0.146 mmol), metanol (22 mg, 0.66 mmol) seguido por diisopropilazodicarboxilato (0.046 ml, 0.104 mmol) y la mezcla se agitó por 15 horas a temperatura ambiente. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos para proporcionar éster isopropílico del ácido (+/-)-trans-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-bencilamino-7-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico [15 mg, 16%, EM (ES+): 691 (M+H)] y éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-

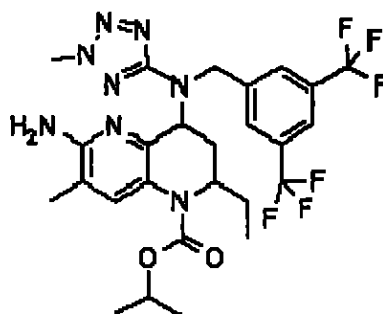
269 290

[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-
amino]-2-etil-6-bencilamino-7-metil-3,4-dihidro-2*H*-
[1,5]naftiridin-1-carboxílico [20 mg, 22%, EM (ES+): 691
(M+H)].

5

Etapa 9. Preparación de éster isopropílico del
ácido (+/-)-*cis*-6-Amino-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-
(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-7-metil-3,4-dihidro-
2*H*-[1,5]naftiridin-1-carboxílico.

10



15

Se agitó a temperatura ambiente una mezcla de éster
isopropílico del ácido (+/-)-*cis*-4-[(3,5-bis-trifluorometil-
bencil)-2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-
bencilamino-7-metil-3,4-dihidro-2*H*-[1,5]naftiridin-1-
carboxílico (20 mg, 0.029 mmol) y paladio en carbono al 10%
(2 mg) en metanol (1 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno por
20 horas. Se filtró a través de Celite®, el solvente se
evaporó *in vacuo*, y el residuo se purificó usando un cartucho
de gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo 1:1
para proporcionar el compuesto del título (8 mg, 44%). ¹H RMN

20

25

(CDCl₃, 300 MHz): δ 0.79 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.26 (d, *J* =

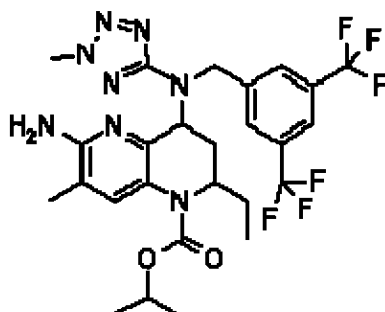
270 294

6.2 Hz, 3H), 1.30 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.41-1.50 (m, 1H),
 1.61-1.72 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.42-2.51 (m, 1H), 4.13 (s,
 3 H), 4.32-4.39 (m, 1H), 4.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.95-5.04
 (m, 2 H), 5.28 (dd, $J = 12.1, 4.4$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.74
 5 (s, 1H), 7.91 (s, 2H). EM (ES⁺): 601 (M+H).

Ejemplo 25

Éster isopropílico del ácido (+/-)-trans-6-Amino-4-[(3,5-bis-
 trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-
 10 etil-7-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico

15



Se preparó el compuesto del título, esencialmente
 siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 24, Etapa
 9, reemplazando éster isopropílico ácido (+/-)-cis 4-[(3,5-
 bis-trifluorometil-bencil)-2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-
 20 2-etil-6-bencilamino-7-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-
 1-carboxílico con éster isopropílico del ácido (+/-)-trans 4-
 [(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-metil-2H-tetrazol-5-il)-
 amino]-2-etil-6-bencilamino-7-metil-3,4-dihidro-2H-

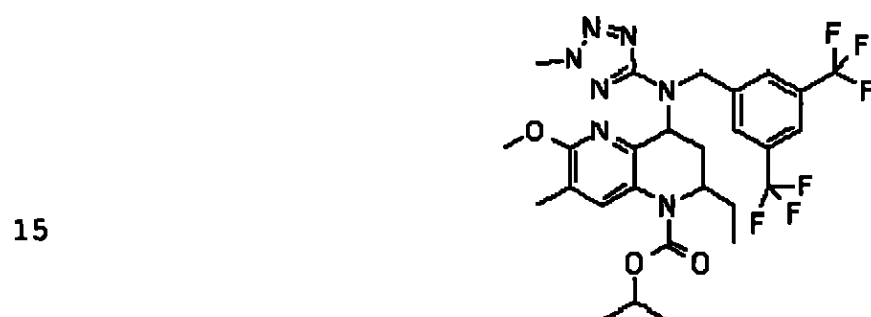
[1,5]naftiridin-1-carboxílico. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.90
 25 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.28 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.31 (d, $J =$

2x1 92

6.2 Hz, 3H), 1.51-1.60 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.07-2.16 (m, 1H), 2.27-2.34 (m, 1 H), 4.14 (s, 3 H), 4.31-4.57 (m, 3 H), 5.03 (septuplete, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.40 (dd, $J = 10.6, 7.7$ Hz, 1H), 7.60 (bs, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.82 (s, 2H). EM (ES⁺):
5 601 (M+H).

Ejemplo 26

Éster isopropílico del ácido (+/-)-*cis*-4-[(3,5-Bis-
trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino]-2-
10 etil-6-metoxi-7-metil-3,4-dihidro-2*H*-[1,5]naftiridin-1-
carboxílico



Etapa 1. Preparación de 2-metoxi-3-metil-5-nitro-
piridina



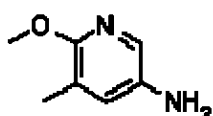
Se agregó metóxido de sodio al 30% en metanol (3.26
ml, 17.4 mmol) a una solución de 2-cloro-3-metil-5-nitro-
piridina (1.0 g, 5.8 mmol) en metanol (5 ml) y la mezcla se
calentó a 100°C bajo una atmósfera de nitrógeno por 6 horas.
25 El solvente se removió bajo presión reducida, el residuo se

272 293

suspendió en agua, y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y el solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (859 mg, 88%). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 2.26 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 8.17 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.92 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H).

Etapa 2. Preparación de 2-metoxi-3-metil-piridina-3-ilamino

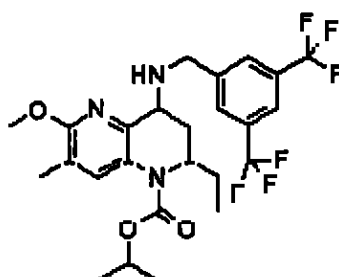
10



Se preparó el compuesto del título, esencialmente siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 24, Etapa 2, reemplazando bencil-(3-metil-5-nitro-piridin-2-il)-amina con 2-metoxi-3-metil-5-nitro-piridina, calentando la mezcla por 1 hora. EM (ES+): 139 (M+H).

Etapa 3. Preparación de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-(3,5-Bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-6-metoxi-7-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico

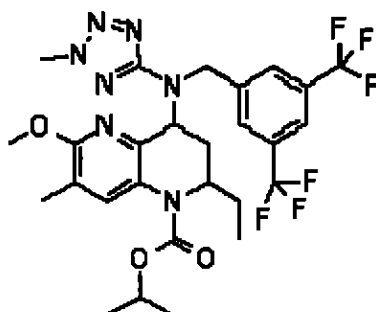
25



Se preparó el compuesto del título, esencialmente siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 3, Etapas 1-4, reemplazando 6-metoxi-piridin-3-ilamino con 2-metoxi-3-metil-piridin-3-ilamina en el Ejemplo 3, Etapa 1. EM
5 (ES+): 534 (M+H).

Etapa 4. Preparación de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-metoxi-7-metil-3,4-dihidro-
10 2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico

15



Se preparó el compuesto del título, esencialmente siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 8, Etapas 1-3, reemplazando éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-6-metoxi-
20 3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico con éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-(3,5-Bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-6-metoxi-7-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico en el Ejemplo 8, Etapa 1. EM
(ES+): 616 (M+H).

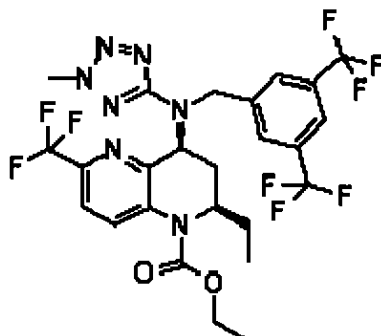
25

274

Ejemplo 27

Éster etílico del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico

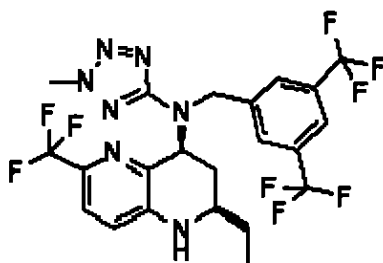
5



10

Etapa 1. Preparación de (2R,4S)-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,5]naftiridin-4-il)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina

15



Se agregó ácido sulfúrico al 98% (7 ml) a una solución de éster isopropílico del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico (Ejemplo 11) (3.30 g, 5.60 mmol) en ácido trifluoroacético (88 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El residuo se concentró y se

25

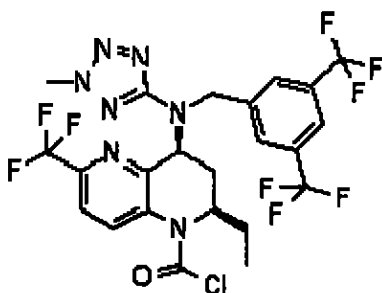
279

disolvió en diclorometano. Se lavó con NaHCO_3 saturado y salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (2.88 g, 100%). EM (ES+): 554 (M+H).

5

Etapa 2. Preparación de cloruro de (2R,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carbonilo

10



15

Se agregó cloroformiato de triclorometilo (0.36 ml, 3.02 mmol) a una solución de (2R,4S)-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,5]naftiridin-4-il)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina (1.67 g, 3.02 mmol) y trietilamina (0.84 ml, 6.04 mmol) en tolueno (19 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno por 3 horas, después se agregó más trietilamina (0.50 ml, 3.6 mmol) y cloroformiato de triclorometilo (0.21 ml, 1.8 mmol). La mezcla se agitó durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (elución con hexano/acetato de

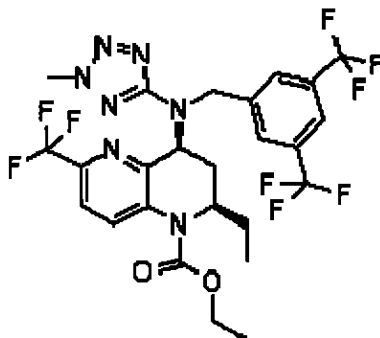
25

276 277

etilo) para proporcionar el compuesto del título (1.83 g, 99%). EM (ES+): 616 (M+H).

Etapa 3. Preparación de éster etílico del ácido
5 (2R,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico

10



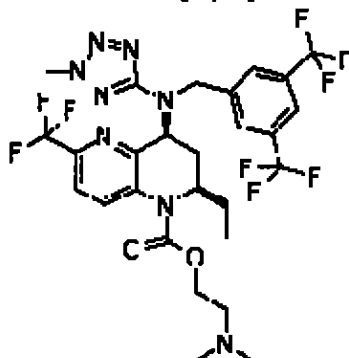
Se agregó trietilamina (25 μ l) y 4-dimetilaminopiridina (10 mg, 80 μ mol) a una solución de
15 cloruro de (2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carbonilo (100 mg, 0.16 mmol) y etanol (28 $\square$) en diclorometano (0.9 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 8 horas. El solvente se evaporó y
20 el material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (elución con hexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (51 mg, 51%) EM (ES+): 626 (M+H).

25

272 20

Ejemplo 28

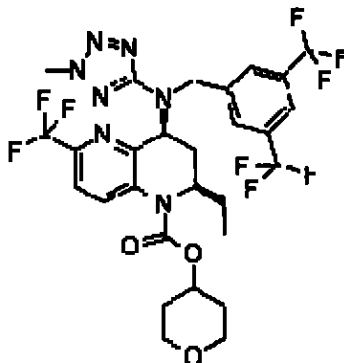
Éster 2-dimetilamino-etílico del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico



Se preparó el compuesto del título, esencialmente siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 27, reemplazando etanol con 2-dimetilamino-etanol en el Ejemplo 27, Etapa 3. EM (ES+): 669 (M+H).

Ejemplo 29

Éster tetrahidro-piran-4-ilo del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico



5

10



20

25

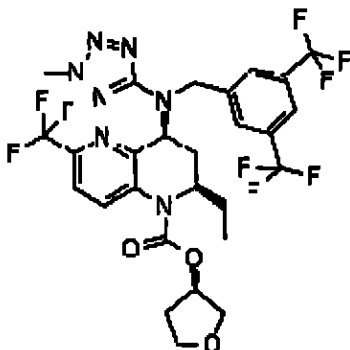
279 280

Ejemplo 31

Éster tetrahidro-furan-3-ilo del ácido (2R,3'R,4S)- 4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-

5

carboxílico



10

Se preparó el compuesto del título, esencialmente siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 27, reemplazando etanol con 3R-tetrahidro-furan-3-ol en el Ejemplo 27, Etapa 3. EM (ES+): 668 (M+H).

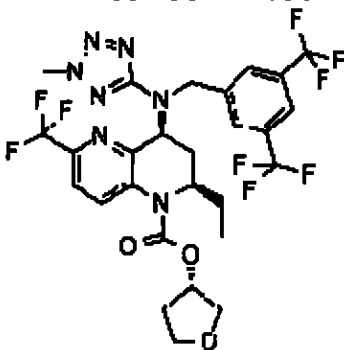
15

Ejemplo 32

Éster tetrahidro-furan-3-ilo del ácido (2R,3'S,4S)- 4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-

20

carboxílico



25

280
281

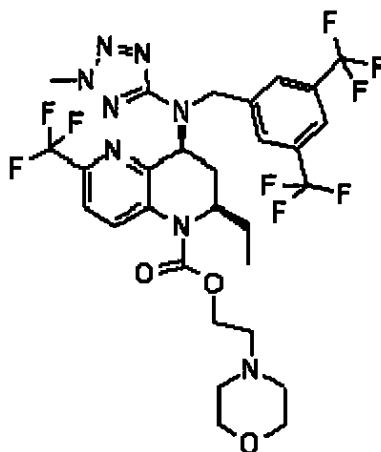
Se preparó el compuesto del título, esencialmente siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 27, reemplazando etanol con 3S-tetrahidro-furan-3-ol en el Ejemplo 27, Etapa 3. EM (ES+): 668 (M+H).

5

Ejemplo 33

Éster 2-morfolin-4-il-etílico del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico

10



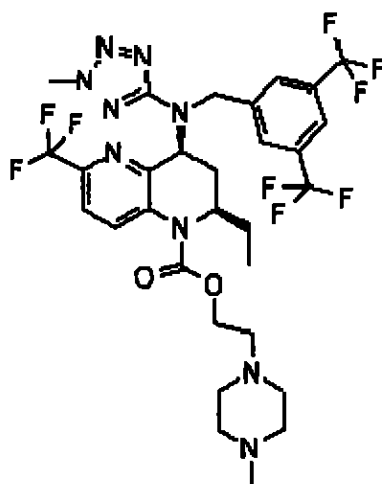
15

Se preparó el compuesto del título, esencialmente siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 27 reemplazando etanol con 2-morfolin-4-il-etanol en el Ejemplo 27, Etapa 3. EM (ES+): 711 (M+H).

25

Ejemplo 34

Éster 2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilico del ácido (2R,4S)-
4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-
il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-
[1,5]naftiridin-1-carboxílico

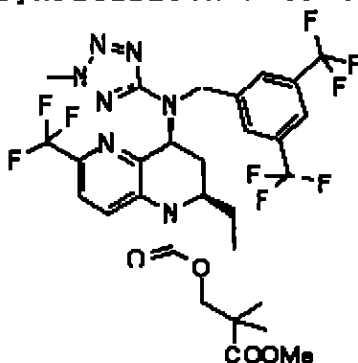


Se preparó el compuesto del título, esencialmente
siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 27
reemplazando etanol con 2-(4-metil-piperazin-1-il)-etanol en
el Ejemplo 27, Etapa 3. EM (ES+): 724 (M+H).

Ejemplo 35

Éster 2-metoxicarbonil-2-metil-propilo del ácido (2R,4S)-4-
 [(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-
 amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-

[1,5]naftiridin-1-carboxílico

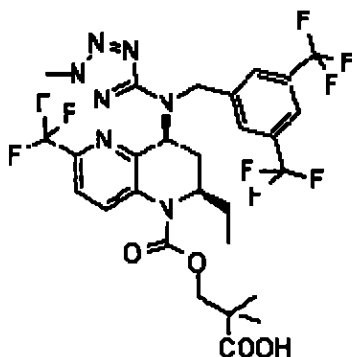


Se preparó el compuesto del título, esencialmente

siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 27,
 reemplazando etanol con éster metílico del ácido 3-hidrox-2,2-
 dimetil-propiónico en el Ejemplo 27, Etapa 3. EM (ES+): 712 (M+H).

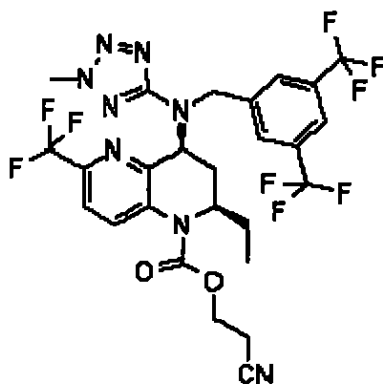
Ejemplo 36

Éster 2-carboxi-2-metil-propílico del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-Bis-
 trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-
 trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico





15 Éster 2-ciano-etílico del ácido (2*R*,4*S*)-4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-[1,5]naftiridin-1-carboxílico



25 Se preparó el compuesto del título, esencialmente

284 38

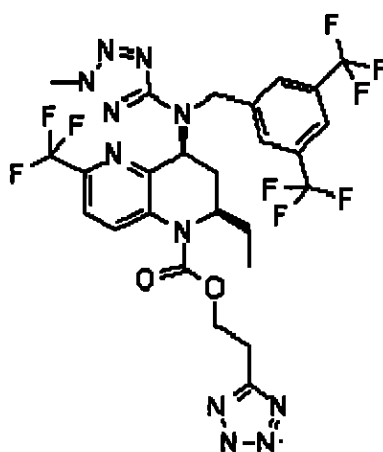
siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 27, reemplazando etanol con 3-hidroxi-propionitrilo en el Ejemplo 27, Etapa 3. EM (ES+): 651 (M+H):

5

Ejemplo 38

Éster 2-(2H-tetrazol-5-il)-etílico del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico

10



15

Se agregó azida de sodio (16 mg, 0.24 mmol) y clorhidrato de trietilamina (33 mg, 0.24 mmol) a una solución de Éster 2-ciano-etílico del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico (77 mg, 0.12 mmol) en tolueno (2.4 ml). La mezcla se agitó a 80°C por 1.5 horas y a 100°C durante la noche. Se agregó más azida de sodio (24 mg, 0.36 mmol) y clorhidrato de trietilamina (50 mg, 0.36 mmol) y la mezcla se agitó por 8

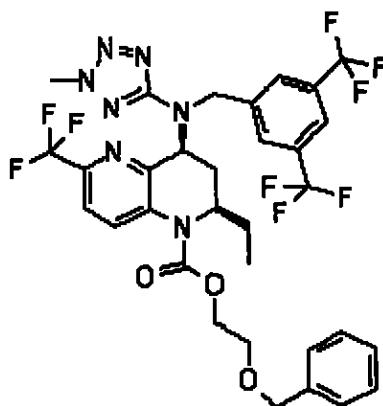
285 288

horas a 100°C. Se agregó más azida de sodio (24 mg, 0.36 mmol) y clorhidrato de trietilamina (50 mg, 0.36 mmol) y la mezcla se agitó por 6 horas a 100°C. Se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó 1M de HCl y la fase acuosa se extrajo con
5 diclorometano. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, después se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con diclorometano/metanol) para proporcionar el compuesto del título (55 mg, 66%). EM (ES+):
10 694 (M+H).

Ejemplo 39

Éster 2-benciloxi-etílico del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-
15 etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico

20



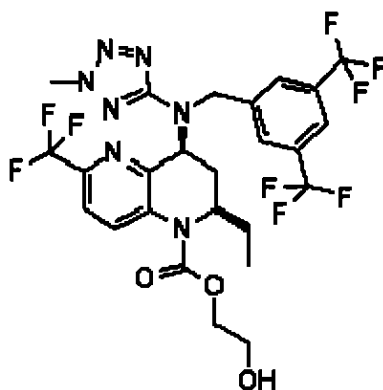
Se preparó el compuesto del título esencialmente
25 siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 27,

reemplazando etanol con 2-benciloxi-etanol en el Ejemplo 27,
Etapa 3. EM (ES+): 732 (M+H).

Ejemplo 40

5 Éster 2-hidroxietílico del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-bis-
trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-
etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-
carboxílico

10



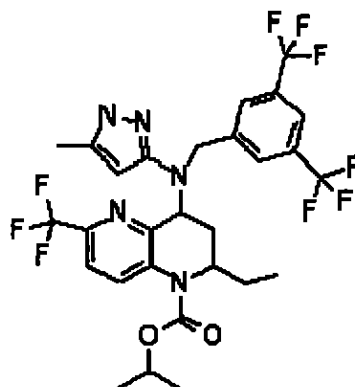
15

Se agitó una mezcla de éster 2-benciloxi-etílico
del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-
metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-
dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico (69 mg, 94 μ mol) y
Pd/C al 10% (7 mg) en MeOH (1 ml) bajo una atmósfera de
20 hidrógeno por 1 hora. La mezcla se filtró sobre una
almohadilla de Celite®. Los sólidos se lavaron con
diclorometano. Lo filtrado se concentró y purificó por
cromatografía en gel de sílice (elución con hexano/acetato de
etilo) para proporcionar el compuesto del título (45 mg,
25 75%). EM (ES+): 642 (M+H).

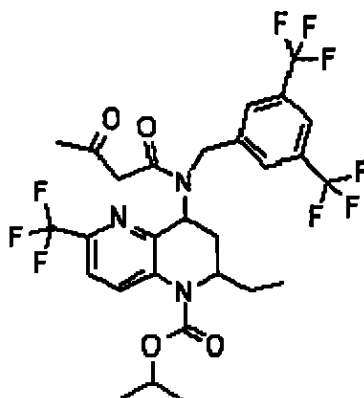
287 200

Ejemplo 41

Éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-Bistrifluorometilbencil)-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-[1,5]naftiridin-1-carboxílico



Etapa 1. Preparación de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(3-oxo-butiril)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-[1,5]naftiridin-1-carboxílico



Se agregó una solución de diceto (0.539 ml, 6.99 mmol) en THF seco (3.7 mmol) a una solución de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-(3,5-Bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-

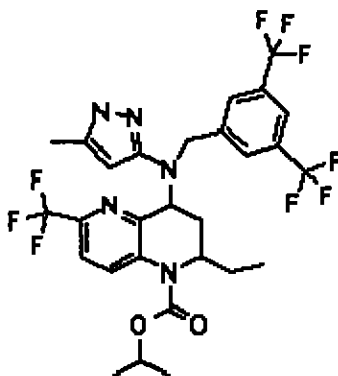
288 309

[1,5]naftiridin-1-carboxílico (del Ejemplo 4) (1.95 g, 3.49 mmol) y dimetilaminopiridina (55 mg, 0.45 mmol) en THF seco (12.5 ml) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0°C por 5 minutos y 4 horas a temperatura ambiente.

5 Después los solventes se removieron bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título (1.97 g, 85%): EM (ES+): 642 (M+H).

10 Etapa 2. Preparación de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico

15



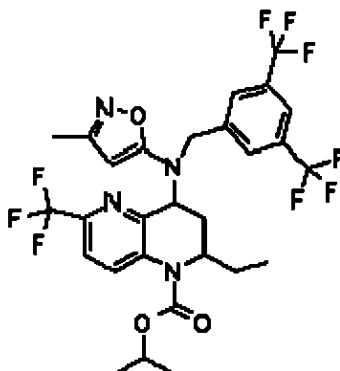
20 Se agregó lentamente EtOH absoluto frío (baño de hielo)(1.7 ml) a una mezcla agitada a 0°C enfriada de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(3-oxo-butilil)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico (221 mg, 0.34 mmol)

25 y pentóxido fosforoso (880 mg, 6.2 mmol). Se agregó hidrato

de hidrazina (0.105 ml, 3.4 mmol) mientras se mantiene enfriada a 0°C. El tubo se selló y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla se enfrió y los solventes se removieron bajo presión reducida. El residuo se
5 dividió entre agua y diclorometano. Las capas se separaron y la fase orgánica se secó, se filtró y concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título (82 mg, 38%). EM (ES+):
10 638 (M+H).

Ejemplo 42

Éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-
trifluorometilbencil)-(3-metil-isoxazol-5-il)-amino]-2-etil-
15 6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico

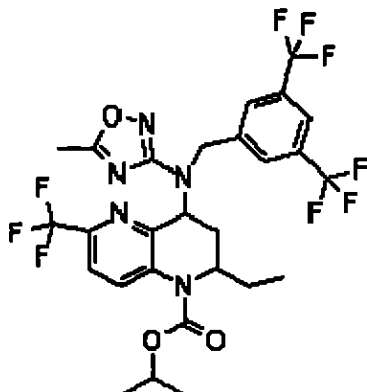


A una solución de éster isopropílico del ácido
(+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(3-oxo-butiril)-
amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-
25 [1,5]naftiridin-1-carboxílico (225 mg, 0.35 mmol) en MeOH

(1.7 ml) a 0 °C, se agregó clorhidrato de hidroxilamina (37 mg, 0.53 mmol) y acetato de sodio (1.4 mg, 0.017 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió y los solventes se removieron bajo presión
5 reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y salmuera. Las capas se separaron, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, para proporcionar el compuesto
10 del título (12 mg, 5%). EM (ES+): 639 (M+H).

Ejemplo 43

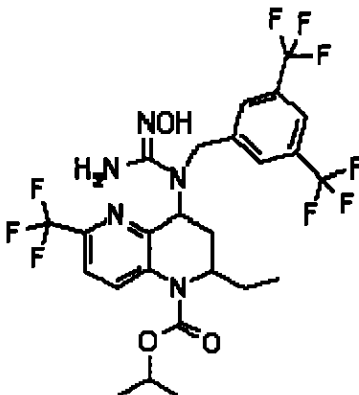
Éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-
trifluorometil-bencil)-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-
15 amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-
[1,5]naftiridin-1-carboxílico



2a1
B2

Etapa 1. Preparación de éster isopropílico del
ácido (+/-)-cis-4-[N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-
hidroxiguanidino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-
[1,5]naftiridin-1-carboxílico

5



10

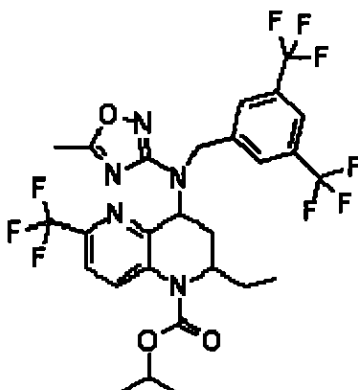
A una solución de éster isopropílico del ácido 4-
[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-ciano-amino]-2-etil-6-
trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico
(del Ejemplo 9) (250 mg, 0.429 mmol) en EtOH (2.6 mL), se
15 agregó clorhidrato de hidroxilamina (75 mg, 1.07 mmol) y
triethylamina (0.150 ml, 1.07 mmol) a temperatura ambiente. La
mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche. La
mezcla se enfrió y los solventes se removieron bajo presión
reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se
20 agregó salmuera. Las capas se separaron, la fase orgánica se
secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró in
vacuo. El residuo se purificó por cromatografía instantánea,
eluyendo con hexanos/acetato de etilo, para proporcionar el
compuesto del título (84 mg, 32%). EM (ES+): 616 (M+H).

25

292
353

Etapa 2. Preparación de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico

5



10

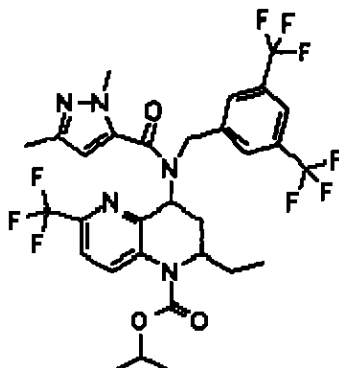
A éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-hidroxiguanidino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico (80 mg, 0.13 mmol), se agregó anhídrido acético (0.5 ml). El tubo se selló y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla se enfrió y los solventes se removieron bajo presión reducida. Se agregó 2N de NaOH (2 ml) y éter al material crudo. Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con éter. La fase orgánica combinada se secó, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título (32 mg, %). EM (ES+): 640 (M+H).

25

293 314

Ejemplo 44

Éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico



10

Se agregó una solución de cloruro de 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbonilo (50 mg, 0.31 mmol) en diclorometano seco (0.5 ml) a una solución de éster isopropílico del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico (159 mg, 0.28 mmol) en diclorometano seco (2 ml) y piridina (0.045 ml, 0.56 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. Se agregó una solución de cloruro de 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbonilo (57 mg, 0.36 mmol) en diclorometano seco (0.5 ml) y la mezcla se agitó durante la noche. Los solventes se removieron bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título (106 mg,

20

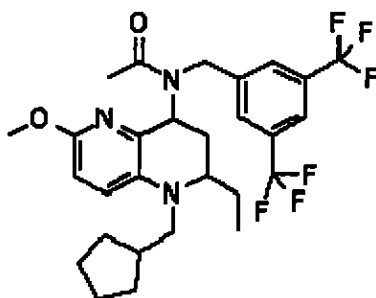
25

294 25

56%). EM (ES+): 680 (M+H).

Ejemplo 45

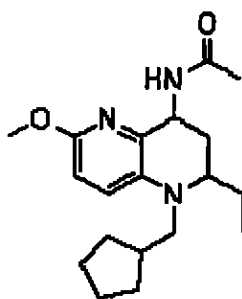
(+/-)-cis-4-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-1-
 5 (ciclopentilmetil-2-etil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-
 [1,5]naftiridin-4-il)-acetamida



10

Etapla 1. Preparación de (+/-)-cis-1-
 (Ciclopentilmetil-2-etil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-
 [1,5]naftiridin-4-il)-acetamida

15

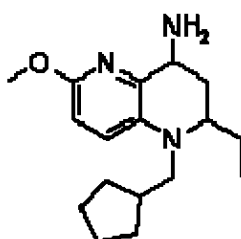


20

Se agregó triacetoxiborohidruro (591 mg, 2.64 mmol)
 a una mezcla de (+/-)-cis-(2-etil-6-metoxi-1,2,3,4-
 tetrahidro-[1,5]naftiridin-4-il)acetamida (Ejemplo 3, Etapa
 1) (300 mg, 1.20 mmol), ciclopentancarboxaldehído (145 mg,
 1.44 mmol) y ácido acético (0.086 ml, 1.44 mmol) en
 25 dicloroetano (7 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y la

mezcla se agitó por 5 horas a temperatura ambiente. Se agregó una solución saturada de cloruro de amonio, las capas se separaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se removi6 bajo presión reducida. El residuo se purific6 usando cromatografía instantánea, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título (281 mg, 71%). EM (ES+): 332 (M+1).

Etapa 2. Preparación de (+/-)-cis-1-Ciclopentilmetil-2-etil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-[1,5]naftiridin-4-ilamina



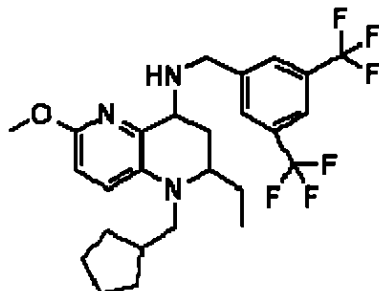
15

Se prepar6 el compuesto del título, esencialmente siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 3, reemplazando éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-acetilamino-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico con (+/-)-cis-1-(ciclopentilmetil-2-etil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-[1,5]naftiridin-4-il)-acetamida. EM (ES+): 273 (M-NH₂).

25

Etapa 3. Preparación de (+/-)-cis-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-1-(ciclopentilmetil-2-etil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-[1,5]naftiridin-4-il)-amina

5

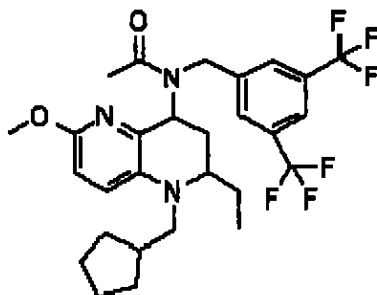


Se preparó el compuesto del título esencialmente siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 4, reemplazando éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-amino-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico con (+/-)-cis-1-ciclopentilmetil-2-etil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-[1,5]naftiridin-4-ilamina. EM (ES+): 273 (M-NHAr).

15

Etapa 4. Preparación de (+/-)-cis-4-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-1-(ciclopentilmetil-2-etil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-[1,5]naftiridin-4-il)-acetamida

20



Se preparó el compuesto del título, esencialmente siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 5,

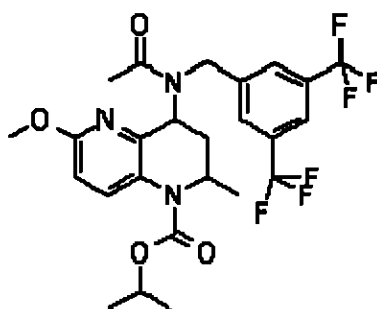
25

297 258

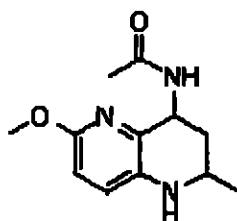
reemplazando éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico con (+/-)-cis-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-1-(ciclopentilmetil-2-etil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-[1,5]naftiridin-4-il)-amina. EM (ES+): 558 (M+H).

Ejemplo 46

Éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-6-metoxi-2-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico



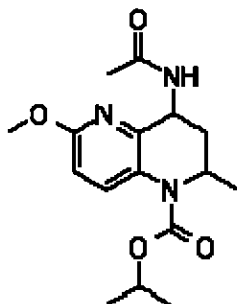
Etapla 1. Preparación de (+/-)-cis-N-(6-Metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,5]naftiridin-4-il)acetamida



Se disolvió 6-metoxi-piridin-3-ilamina (1.24 g, 10.05 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml), se agregó sulfato de sodio (1.0 g) y la mezcla de reacción se enfrió a

-20°C. Se agregó acetaldehído (0.560 ml, 10.05 mmol) y la mezcla se agitó de -20°C a 0°C por 0.5 horas. Se filtró el sulfato de sodio y se agregó N-vinil acetamida (0.851 g, 10.05 mmol) a lo filtrado a -20°C seguido por éterato de boro trifluoruro dietílico (0.126 ml, 1.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó de -20 hasta -10°C por 6 horas. El solvente se removi6 bajo presión reducida y se purific6 usando cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente eluyente, MeOH al 0.5% en acetato de metilo) para proporcionar el compuesto del título (1.09 g, 47%). EM (ES+): 236 (M+H).

Etapa 2. Preparación de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-Acetilamino-6-metoxi-2-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico



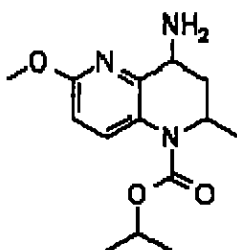
Se agregó cloroformiato de isopropilo (8.50 ml, 8.50 mmol) a una solución de (+/-)-cis-N-(6-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,5]naftiridin-4-il)acetamida (0.404 g, 1.702 mmol), piridina (1.370 ml, 17.02 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0°C y se calent6 lentamente a temperatura ambiente.

2a 220

Después de 12 horas, el solvente se removió bajo presión reducida. El material crudo se purificó usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo (puro), para proporcionar el compuesto del título (0.496 g, 91%). EM (ES+): 322 (M+H).

Etapa 3. Preparación de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-Amino-6-metoxi-2-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico

10

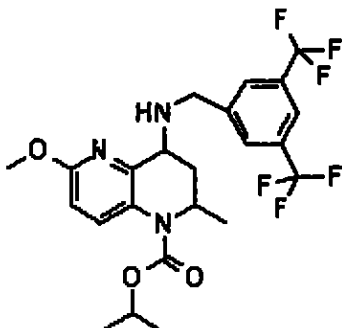


Se calentó a 80°C una solución de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-acetilamino-6-metoxi-2-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico (405 mg, 1.261 mmol) en 5 N de HCl (3 ml) por 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en una solución de carbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se removió bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título (0.315 g, 89%). EM (ES+): 280 (M+H).

25

Etapa 4. Preparación de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-(3,5-Bis-trifluorometil-bencilamino)-6-metoxi-2-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico

5

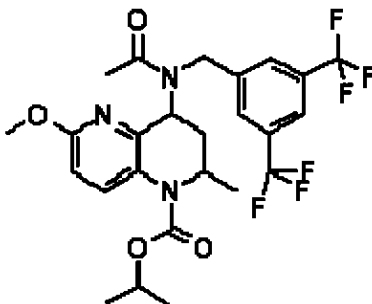


Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (1.160 g, 5.50 mmol) a una mezcla de 3,5-bis(trifluorometil)benzaldehído (0.217 ml, 1.32 mmol), ácido acético (0.010 ml, 1.65 mmol) y éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-amino-6-metoxi-2-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico (0.318 mg, 1.12 mmol) en dicloroetano (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno por 14 horas. Se agregó una solución de bicarbonato de sodio, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (gradiente eluyente, acetato de etilo 0-60% en hexano), para proporcionar el compuesto del título (0.462 g, 83%). EM (ES+): 506 (M+H).

301 22

Etapa 5. Preparación de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-6-metoxi-2-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico

5



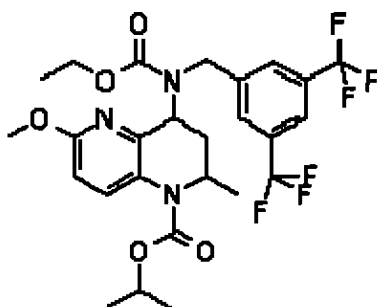
10 Se agregó a 0°C una suspensión de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-6-metoxi-2-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico (0.210 g, 0.415 mmol) y piridina (0.203 ml, 2.52 mmol) en diclorometano (3 ml) bajo nitrógeno. Se agregó
15 anhídrido acético (0.117 ml, 1.247 mmol) por goteo. Después que la adición se completó, se removi6 el ba6o enfriante y la reacci6n se calent6 a temperatura ambiente con agitaci6n por 12 horas. La mezcla se diluy6 con diclorometano (25 ml) y se lav6 con bicarbonato de sodio acuoso saturado (25 ml). La
20 capa org6nica se sec6 sobre sulfato de sodio, se filtr6 y el solvente se removi6 bajo presi6n reducida. El residuo se purific6 usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (gradiente eluyente, acetato de etilo 0-30% en hexano), para proporcionar el compuesto del
25 título (0.196 g, 88%). EM (ES+): 548 (M+H).

302 323

Ejemplo 47

Éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-etoxycarbonil-amino]-6-metoxi-2-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico

5



10 Se agregó cloroformiato de etilo (0.118 ml, 1.240 mmol) seguido por piridina (0.205 ml, 2.52 mmol), a una solución de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-6-metoxi-2-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico (0.210 g, 0.415 mmol) en
15 diclorometano (3 ml). Después de agitación a temperatura ambiente por 12 horas, el solvente se removió *in vacuo*. Se purificó usando cromatografía de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano (gradiente eluyente, acetato de etilo 0-30% en hexano) para proporcionar el compuesto del título
20 (0.218 g, 92%): EM (ES+): 578 (M+H).

25

303 324

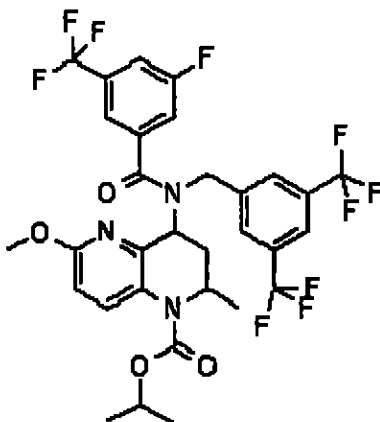
Ejemplo 48

Éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(3-fluoro-5-trifluorometil-benzoil)-amino]-6-metoxi-2-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico

5

carboxílico

10



Se preparó el compuesto del título, esencialmente siguiendo el procedimiento descrito por la síntesis del Ejemplo 47, usando éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-6-metoxi-2-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico (0.210 g, 0.415 mmol), cloruro 3-fluoro-5-trifluorometil benzoilo (0.095 ml, 0.631 mmol) y piridina (0.10 ml). Se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente eluyente, acetato de etilo en hexano) para proporcionar el compuesto del título (0.246 g, 68%). EM (ES+): 696 (M+H).

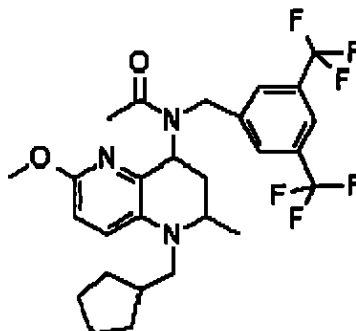
25

304 125

Ejemplo 49

(+/-)-cis-N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-(1-ciclopentil-6-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,5]naftiridin-4-il)-acetamida

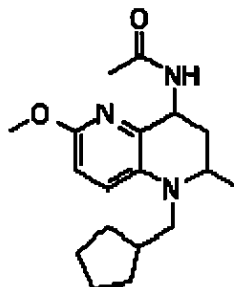
5



10

Etapa 1. Preparación de (+/-)-cis-N-(1-Ciclopentil-6-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,5]naftiridin-4-il)-acetamida

15



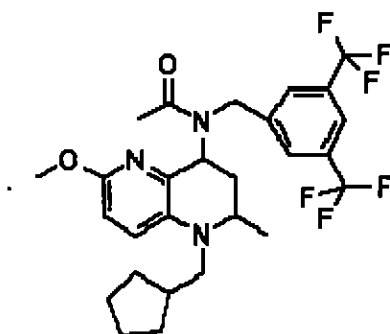
Se preparó el compuesto del título, esencialmente siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 45, Etapa 1, usando (+/-)-cis-N-(6-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,5]naftiridin-4-il)acetamida (0.410 g, 1.745 mmol), carboxaldehído de ciclopentano (0.833 ml, 8.51 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (1.8 g, 8.5 mmol). Se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente eluyente, acetato de etilo 0-100% en hexano) para

25

proporcionar el compuesto del título (0.532 g, 98%). EM (ES+): 318 (M+H).

Etapa 2. Preparación de (+/-)-N-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-N-(1-ciclopentil-6-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,5]naftiridin-4-il)-acetamida

10



Se agregó hexametildisilazida de litio (0.220 ml, 0.22 mmol, 1.0M en tolueno) a una solución de (+/-)-N-(1-ciclopentil-6-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,5]naftiridin-4-il)-acetamida (0.065 g, 0.20 mmol) en THF (1 ml) a -78 °C y se agitó por 20 minutos. La solución oscura se trató con una solución de 3,5-bistrifluorometilbencilbromuro (0.240 mmol, 0.040 ml) en THF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a -78°C por 1 hora y se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró in vacuo. Se purificó por cromatografía en columna instantánea

25

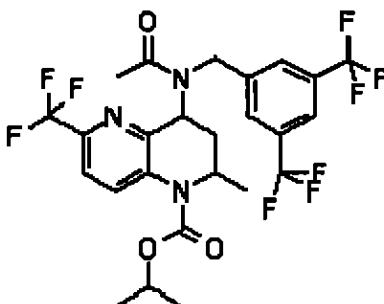
(gradiente eluyente, acetato de etilo 0-50% en hexano) para proporcionar el compuesto del título (0.026 g, 27%). EM (ES+): 544 (M+H).

5

Ejemplo 50

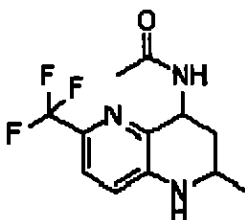
Síntesis de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-metil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico

10



Etapa 1. Preparación de (+/-)-cis-N-(2-Metil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,5]naftiridin-4-il)acetamida

20

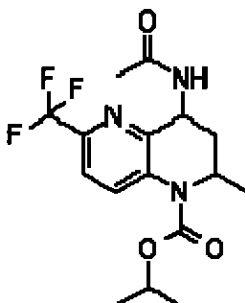


Se preparó el compuesto del título, esencialmente siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 46, Etapa 1, usando 6-trifluorometil-piridin-3-ilamina (1.0 g, 6.168 mmol), acetaldehído (0.380 ml, 6.780 mmol) y N-vinil acetamida (0.520 g, 6.12 mmol). Se purificó usando

cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente eluyente, MeOH 0-10% en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (0.69 g, 43%). EM (ES+): 274 (M+H).

5 Etapa 2. Preparación de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-Acetilamino-2-metil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico

10

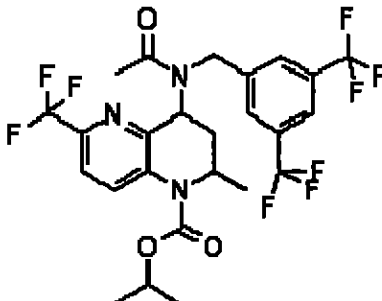


Se preparó el compuesto del título, esencialmente siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 46, Etapa 2, reemplazando (+/-)-cis-N-(6-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-[1,5]naftiridin-4-il)acetamida, con (+/-)-cis-N-(2-metil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-[1,5]naftiridin-4-il)acetamida (0.140 g, 0.512 mmol), y usando cloroformiato de isopropilo, piridina, y dimetilaminopiridina. Se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente eluyente, MeOH 0-5% en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (0.123 g, 68%). EM (ES+): 360 (M+H).

25

Etapa 3: Preparación de éster isopropílico del
ácido (+/-)-cis-4-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-
amino]-2-metil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-
[1,5]naftiridin-1-carboxílico

5



10

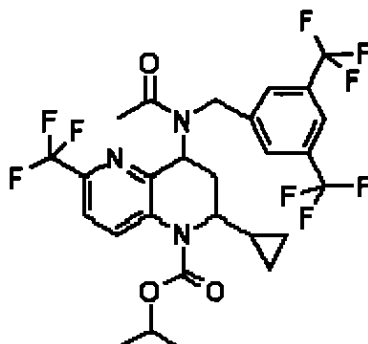
Se preparó el compuesto del título, esencialmente
siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 49, Etapa
2, reemplazando (+/-)-N-(1-ciclopentil-6-metoxi-2-metil-
1,2,3,4-tetrahidro-[1,5]naftiridin-4-il)-acetamida con éster
isopropílico del ácido cis-4-acetilamino-2-metil-6-
15 trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico
(0.065 g, 0.018 mmol), y usando 3,5-bis trifluorometil
bencilbromuro y hexametildisilazido de litio. Se purificó
usando cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente
eluyente, acetato de etilo puro) para proporcionar el
20 compuesto del título (0.031 g, 30%). EM (ES+): 586 (M+H).

25

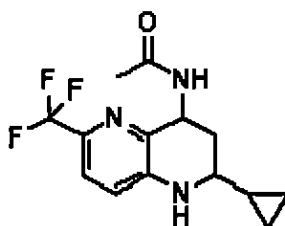
309 230

Ejemplo 51

Éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico



Etapa 1. Preparación de (+/-)-cis-N-(2-Ciclopropil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,5]naftiridin-4-il)acetamida



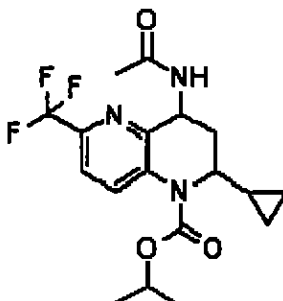
Se preparó el compuesto del título, esencialmente siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 46, Etapa 1, usando 6-trifluorometil-piridin-3-ilamina (1.0 g, 6.168 mmol), ciclopropanaldehído (0.460 ml, 6.160 mmol) y N-vinil acetamida (0.520 g, 6.12 mmol). La purificación por columna en gel de sílice (gradiente eluyente, MeOH al 0-5% en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título (0.62 g, 29%).

EM (ES+): 300 (M+H).

310 451

Etapa 2: Preparación de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-Acetilamino-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico

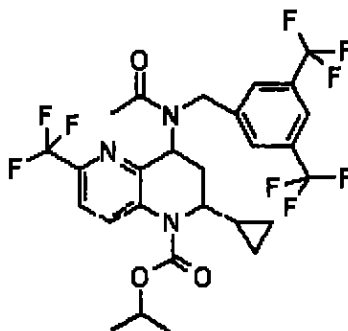
5



10 Se preparó el compuesto del título, esencialmente
siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 46, Etapa
2, reemplazando (+/-)-cis-N-(6-metoxi-2-metil-1,2,3,4-
tetrahidro-[1,5]naftiridin-4-il)acetamida, con (+/-)-cis-N-
(2-ciclopropil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-
15 [1,5]naftiridin-4-il)acetamida (1.05 g, 3.512 mmol), y usando
cloroformiato de isopropilo, piridina y dimetilaminopiridina.
Se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice
(gradiente eluyente, MeOH 0-5% en acetato de etilo) para
proporcionar el compuesto del título (0.416 g, 31%). EM
20 (ES+): 386 (M+H).

25

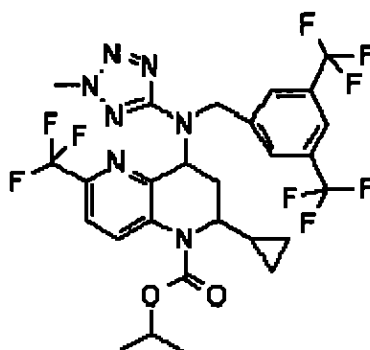
Etapa 3. Preparación de éster isopropílico del
ácido (+/-)-cis-4-[Acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-
amino]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-
[1,5]naftiridin-1-carboxílico



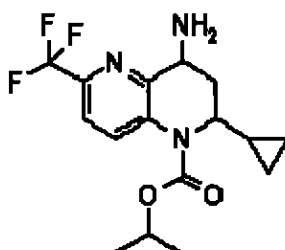
Se preparó el compuesto del título, esencialmente
siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 49, Etapa
2, reemplazando (+/-)-N-(1-ciclopentil-6-metoxi-2-metil-
1,2,3,4-tetrahidro-[1,5]naftiridin-4-il)-acetamida, con éster
isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-acetilamino-2-ciclopropil-
6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico
(0.075 g, 0.019 mmol), y usando 3,5-bis trifluorometil bencil
bromuro y hexametildisilazida de litio. Se purificó por
cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente
eluyente, acetato de etilo puro) para proporcionar el
compuesto del título (0.042 g, 35%). EM (ES+): 612 (M+H).

Ejemplo 52

Éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico



Etapa 1. Preparación de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-Amino-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico

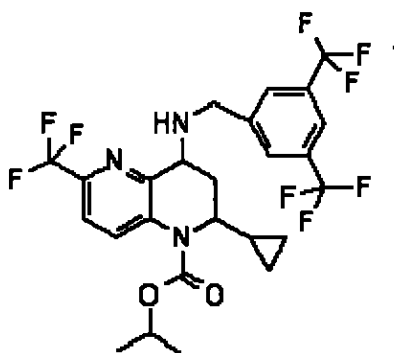


Se calentó a 80°C una solución de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-acetilamino-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico (0.281 g, 0.727 mmol) en 5 N HCl (3 ml) por 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el producto crudo se vertió en una solución saturada de carbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. La capa

313

orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se removió bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título (0.251 g, 99%). EM (ES+): 344 (M+H).

5 Etapa 2. Preparación de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-(3,5-Bis-trifluorometil-bencilamino)-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico y éster isopropílico del ácido cis-4-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-etil-amino)-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico



15

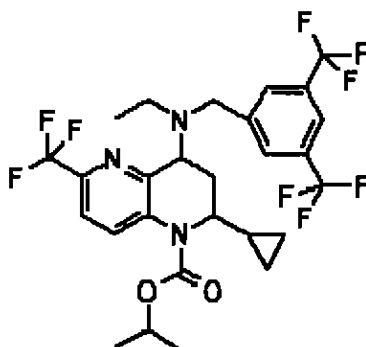
Se preparó el compuesto del título, esencialmente siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 46, Etapa 1, reemplazando éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-amino-6-metoxi-2-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico con éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-amino-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico (0.252 g, 0.732 mmol), y usando benzaldehído de bis-3,5-trifluorometilo (0.145 ml, 0.861 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0.8 g). Se purificó

25

314 25

usando cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente eluyente, acetato de etilo 0-50% en hexano) para proporcionar el compuesto del título (0.182 g, 45%). EM (ES+): 570 (M+H) como un compuesto mejor. También se aisló un compuesto menor, 5 éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-etil-amino)-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico (0.14 g, 23%). EM (ES+): 598 (M+H).

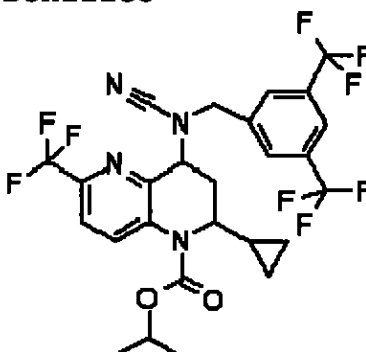
10



15

Etapa 3. Preparación de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-ciano-amino)-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico

20

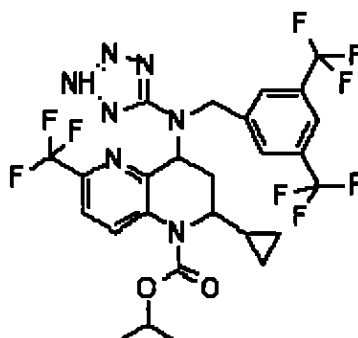


Se agregó bromuro de cianógeno (0.041 g, 0.377 mmol) seguido por *N,N*-diisopropiletilamina (0.083 ml, 0.492

mmol) a una solución de éster isopropílico del ácido (+/-)-
cis-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2-ciclopropil-6-
trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico
(0.071 g, 0.123 mmol) en THF (2 ml). Después de agitar a 65°C
5 por 12 horas, el solvente se removió bajo vacío. Se diluyó
con éter (20 ml), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre
sulfato de sodio, se filtró y concentró bajo presión
reducida. El producto se sometió a cromatografía sobre gel de
sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano (gradiente
10 eluyente, acetato de etilo 0-50% en hexano) para proporcionar
el compuesto del título (0.031 g, 43%). EM (ES+): 595 (M+H).

Etapa 4. Preparación de éster isopropílico del
ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2H-
15 tetrazol-5-il)-amino]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-
dihidro-2H-[1,5]naftiridin carboxílico

20



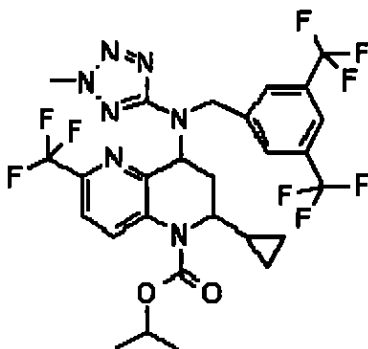
Se combinó éster isopropílico del ácido cis-4-(3,5-
bis-trifluorometil-bencil)-ciano-amino)-2-ciclopropil-6-
25 trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico

316 237

(0.022 g, 0.037 mmol) con azida de sodio (1-5 eq) y clorhidrato de trietilamina (0.015 g, 0.12 mmol) en tolueno anhidro (2 ml) y se calentó a 110°C con agitación por 20 horas. La mezcla fría se diluyó con agua y 0.1 N de HCl y se
5 extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. Se purificó usando cromatografía en
10 etilo 0-50% en hexano) para proporcionar el compuesto del título (0.021 g, 81%). EM (ES+): 638 (M+H).

Etapa 5. Preparación de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-
15 2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-ciclopropil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico

20



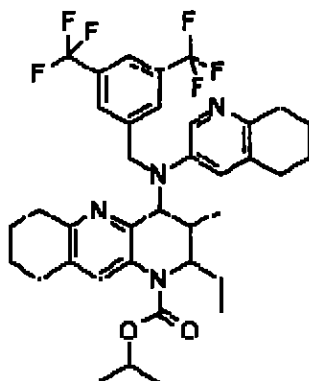
A una solución de éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-5-
25 il)-amino]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-

3H 330

- [1,5]naftiridin-1-carboxílico (0.020 g, 0.032 mmol) y metanol (0.012 ml, 0.30 mmol) en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente, bajo atmósfera de nitrógeno, se agregó trifenil fosfina (5.2 mg, 0.032 mmol) en una porción seguido por adición de azodicarboxilato de dietilo (DEAD) (0.010 ml, 0.032 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó más metanol (0.015 ml, 0.36 mmol), trifenil fosfina (5.2 mg, 0.032 mmol) y DEAD (0.010 ml, 0.032 mmol). Después de agitación por 6 horas, los solventes se removieron bajo presión.
- El residuo se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con hexanos/acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título (11.2 mg, 57%): EM (ES+): 652 (M+H).

Ejemplo 53

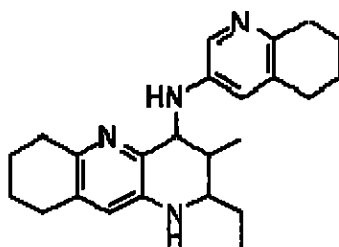
- Éster isopropílico del ácido 4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-il)-amino]-2,3-dimetil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-benzo[b][1,5]naftiridin-1-carboxílico



318 59

Etapa 1. Preparación de (2-Etil-3-metil-1,2,3,4,6,7,8,9-octahidro-benzo[b][1,5]naftiridin-4il)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-il)-amina

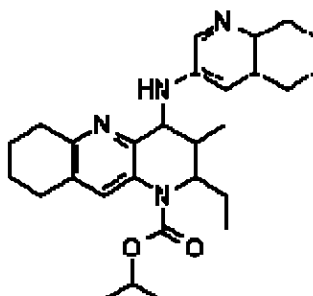
5



Se preparó el compuesto del título, esencialmente
siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 46, Etapa
1, usando 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-ilamina (4.0 g, 26.84
mmol), propionaldehído (1.936 mL, 26.84 mmol) y N-vinil
acetamida (2.28 g, 26.84 mmol). Se purificó usando
cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente
eluyente, MeOH 0-5% en acetato de etilo) para proporcionar el
compuesto del título (4.39 g, 59%). EM (ES+): 377 (M+H).

Etapa 2. Preparación de éster isopropílico del ácido 2-Etil-3-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-ilamino)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-benzo[b][1,5]naftiridin-1-carboxílico.

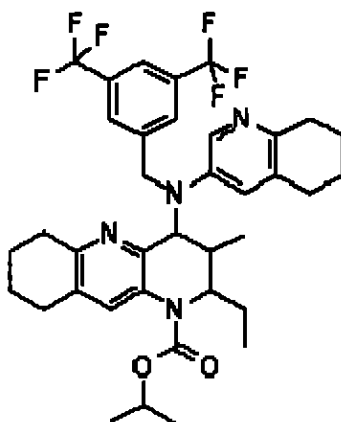
25



Se preparó el compuesto del título. Esencialmente siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 46, Etapa 2, reemplazando (+/-)-cis-N-(6-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,5]naftiridin-4-il)acetamida con (2-etil-3-metil-1,2,3,4,6,7,8,9-octahidrobenczo[b][1,5]naftiridin-4il)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-il)-amina (0.575 g, 1.52 mmol), y usando cloroformiato de isopropilo, piridina, y dimetilaminopiridina. Se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente eluyente, acetato de etilo puro) para proporcionar el compuesto del título (0.218 g, 31%). EM (ES+): 463 (M+H).

Etapa 3. Preparación de éster isopropílico del ácido 4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-il)-amino]-2,3-dimetil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-benzo[b][1,5]naftiridin-1-carboxílico

20



Se preparó el compuesto del título, esencialmente siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 49, Etapa

25

320 1541

2, reemplazando (+/-)-N-(1-ciclopentil-6-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,5]naftiridin-4-il)-acetamida con éster isopropílico del ácido 2-etil-3-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-ilamino)-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-

5 benzo[b][1,5]naftiridin-1-carboxílico (0.175 g, 0.378 mmol), y usando bromuro de 3,5-bis trifluorometil bencilo y hexametildisilazida de litio. Se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente eluyente, acetato de etilo en hexano 50:50) para proporcionar
10 el compuesto del título (0.052 g, 20%). EM (ES+): 689 (M+H).

15

20

25

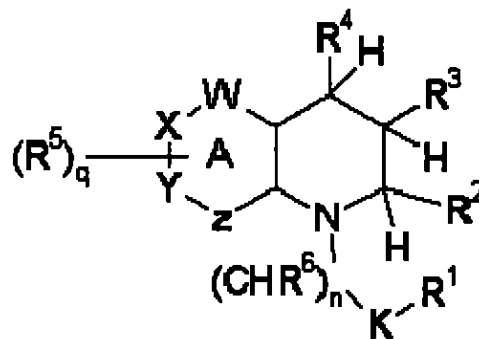
321 342

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones.

5

1. Un compuesto de la fórmula I



10

I

caracterizado porque

15

n es 0, 1, 2, ó 3;

q es 0, 1, ó 2;

W , X , Y y Z son cada uno independientemente CH , C , N , S u O , con enlaces únicos o dobles apropiados y/o átomos de hidrógeno para completar requerimientos de valencia;

20

El anillo A es un anillo de cinco o seis elementos, en donde uno de W , X , Y y Z puede estar ausente; siempre que el anillo A no sea fenilo;

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

p es 0, 1 ó 2;

25

R^1 cuando n es 0, y k es $C=O$ o $S(O)_p$, se selecciona

del grupo que consiste de alquilo $-OC_1-C_6$ alquilo, $-O$ -arilo, $-OC_2-C_6$ alquenilo, $-OC_1-C_6$ haloalquilo, $-OC_1-C_6$ alquiloheterocíclico, $-OC_3-C_8$ cicloalquilo, $-OC_1-C_6$ alquilcicloalquilo, $-NR^7R^8$, $-OC_1-C_6$ alquilarilo, $-$

5 OC_1-C_6 alquilo CO_2R^{11} , $-OC_2-C_6$ alquiloalcohol, $-OC_1-C_6$ alquilo NR^7R^8 , $-OC_2-C_6$ alquilociano, $CONR^{11}R^{12}$, $NR^{11}SO_2R^{12}$, $NR^{11}COR^{12}$, C_2-C_3 alquilo $NR^{11}R^{12}$, C_1-C_3 alquilo COR^{11} , C_0-C_6 alquilo $COOR^{11}$ y en donde cada grupo cicloalquilo, arilo y heterocíclico es opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos

10 seleccionados independientemente de oxo, hidroxil, halo, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquiloalcohol $-C_1-C_6$, OC_2-C_6 alquiloalcohol, haloalcoxi C_1-C_6 , $CONR^{11}R^{12}$, $NR^{11}SO_2R^{12}$, $NR^{11}COR^{12}$, C_0-C_3 alquilo $NR^{11}R^{12}$, C_1-C_3 alquilo COR^{11} , C_0-C_6 alquilo $COOR^{11}$,

15 alquilociano C_0-C_6 , $-OC_2-C_6$ alquilociano, C_1-C_6 alquilcicloalquilo, fenilo, $-OC_1-C_6$ alquilcicloalquilo, $-OC_1-C_6$ alquilarilo, $-OC_1-C_6$ alquiloheterocíclico, y alquilarilo C_1-C_6 ;

R^1 cuando n es 1 ó 2 ó 3, y K es un enlace, se selecciona del grupo que consiste de hidroxil, alquilo C_1-C_6 ,

20 alquenilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquiloheterocíclico C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , alquilcicloalquilo C_1-C_6 ; alquilarilo C_1-C_6 , arilo, heterocíclico, alquiloalcohol C_1-C_6 , C_1-C_6 alquilo NR^7R^8 , en donde cada cicloalquilo, arilo y heterocíclico es opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos

25 seleccionados independientemente de los grupos que consisten

323 2

de oxo, hidroxí, halo, alquilo C_1-C_6 , alquénilo C_2-C_6 ,
 alquínilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 ,
 alquiloalcohol $-C_1-C_6$, OC_2-C_6 alquiloalcohol, haloalcoxi C_1-C_6 ,
 $CONR^{11}R^{12}$, $NR^{11}SO_2R^{12}$, $NR^{11}COR^{12}$, C_0-C_3 alquilo $NR^{11}R^{12}$, C_1-C_3
 5 alquilo COR^{11} , C_0-C_6 alquilo $COOR^{11}$, alquilociano C_0-C_6 ,
 $-OC_2-C_6$ alquilociano, alquilocicloalquilo C_1-C_6 , fenilo, $-OC_1-C_6$
 alquilocicloalquilo, $-OC_1-C_6$ alquilarilo, $-OC_1-C_6$
 alquiloheterocíclico, y alquilarilo C_1-C_6 ;

R^2 es ya sea seleccionado independientemente del
 10 grupo que consiste de hidrógeno, halo, alquilo C_1-C_6 ,
 alquénilo C_2-C_6 , alquínilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , OC_1-C_6
 alquilo, alquilarilo C_1-C_6 , arilo, C_0-C_6 alquilo NR^7R^8 ,
 heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo C_3-C_8 ,
 alquilocicloalquilo C_1-C_6 y alquiloheterociclilo C_1-C_6 ; en
 15 donde cada cicloalquilo, arilo, o heterocíclico es
 opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados
 independientemente de oxo, hidroxí, halo, alquilo C_1-C_6 ,
 alquénilo C_2-C_6 , alquínilo C_2-C_6 , alcohol C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 ,
 haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , $CONR^{11}R^{12}$, $NR^{11}SO_2R^{12}$,
 20 $NR^{11}COR^{12}$, C_0-C_3 alquilo $NR^{11}R^{12}$, C_1-C_3 alquilo COR^{11} , C_0-C_6
 alquilo $COOR^{11}$, ciano, y fenilo;

R^3 es ya sea seleccionado independientemente de
 hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , arilo, alquénilo C_2-C_6 , alquínilo
 C_2-C_6 , alquilarilo C_1-C_6 , alquiloheterocíclico C_1-C_6 ,
 25 cicloalquilo C_3-C_8 , o alquilocicloalquilo C_1-C_6 ;

324 284

R^4 es un grupo representado por la fórmula $-NR^9R^{10}$;

R^5 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , alquilcicloalquilo C_1-C_6 , alquilarilo C_1-C_6 , alquilheterocíclico C_1-C_6 , arilo, alquilarilo C_1-C_6 , heteroarilo, ariloxi, $-OC_2-C_6$ alqueno, $-OC_1-C_6$ haloalquilo, $-NR^7R^8$, y $-OC_1-C_6$ alquilarilo; y en donde cuando q es 1, 2 ó 3, dos grupos R^5 adyacentes pueden combinarse para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 ó 6 elementos, fusionado con el anillo A;

R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , ariloxi, $-OC_2-C_6$ alqueno, $-OC_1-C_6$ haloalquilo, C_1-C_6 alquilo NR^7R^8 , cicloalquilo C_3-C_8 , y alquilcicloalquilo C_1-C_6 ;

R^7 y R^8 son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilcicloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , alquilheterocíclico C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , $NR^{11}R^{12}$, hidroxilo, oxo, $COOH$, $C(O)OC_1-C_4$ alquilo, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquiloalcohol C_1-C_6 , alquilamina C_1-C_6 , alquilarilo C_1-C_6 , alquilarilo C_2-C_6 , alquinarilo C_2-C_6 , alquilo C_1-C_6 $-O-$ alquilarilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 $-NR^2-$ alquilarilo C_1-C_6 , alquilociano C_1-C_6 , alquilo $C_1-C_6CONR^7R^8$, alquilo $C_1-C_6NR^7R^8$,

325 35

alquilo $C_1-C_6NR^{11}COR^{12}$, y arilo, en donde cada grupo
 cicloalquilo o arilo es opcionalmente sustituido con halo,
 hidroxilo, oxo, amino, $COOH$, $C(O)OC_1-C_4$ alquilo, haloalquilo
 C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , alcoxi
 5 C_1-C_6 , alquiloalcohol C_1-C_6 , y alquilamina C_1-C_6 ;

o R^7 y R^8 se combinan para formar un anillo
 heterocíclico que contiene nitrógeno, el cual puede tener 0,
 1, ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de oxígeno,
 nitrógeno o azufre, y pueden ser opcionalmente sustituidos
 10 con oxo, o alquilo C_1-C_6 ;

R^9 es el grupo alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 ,
 cicloalquilo C_3-C_8 , alquilocicloalquilo C_1-C_6 , arilo,
 heterocíclico, alquiloheterocíclico C_1-C_6 , COR^7 , CO_2R^7 , alquilo
 $C_0-C_3CONR^7R^8$, alquilo $C_0-C_3S(O)_pNR^7R^8$, ó alquilo $C_0-C_3S(O)_pR^7$ en
 15 donde R^7 es como se define anteriormente, y en donde cada
 alquilo, cicloalquilo, arilo, y heterocíclico es
 opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados
 independientemente de halo, hidroxilo, oxo, $COOH$, $C(O)OC_1-C_4$
 alquilo, haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 ,
 20 alquino C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquiloalcohol C_1-C_6 ,
 alquilamina C_1-C_6 , alquilarilo C_1-C_6 , alquenilarilo C_2-C_6 ,
 alquinilarilo C_2-C_6 , alquiloheterocíclico C_1-C_6 , $-NR^7R^8$,
 cicloalquilo C_3-C_8 , alquilocicloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 $-O-$
 C_1-C_6 alquilarilo, alquilo $C_1-C_6-NR^2$ -alquilarilo C_1-C_6 ,
 25 alquilociano C_1-C_6 , alquilo $C_1-C_6CONR^7R^8$, alquilo $C_1-C_6NR^7R^8$,

alquilo $C_1-C_6NR^2COR^{11}$, y arilo, en donde cada grupo cicloalquilo o arilo es opcionalmente sustituido con halo, hidroxí, oxo, amino, $COOH$, $C(O)OC_1-C_4$ alquilo, haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , alquenoilo C_2-C_6 , alquinoilo C_2-C_6 , alcoxi 5 C_1-C_6 , alquiloalcohol C_1-C_6 , y alquilamina C_1-C_6 ;

R^{10} se selecciona del grupo que consiste de arilo, alquilarilo C_1-C_6 , alquenoilarilo C_2-C_6 , alquinoilarilo C_2-C_6 , haloalquilarilo C_1-C_6 , alquiloheterocíclico C_1-C_6 , alquenoiloheterocíclico C_2-C_6 , alquilcicloalquilo C_1-C_6 , 10 cicloalquilo C_3-C_8 , alquilo C_1-C_6-O -alquilarilo C_1-C_6 , y en donde cada grupo cicloalquilo, arilo, o heterocíclico es opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxí, oxo, - SC_1-C_6 alquilo, alquilo C_1-C_6 , alquenoilo C_1-C_6 , alquinoilo C_1-C_6 , 15 haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, alcoxi C_1-C_6 , ariloxi, alquenoiloxi C_1-C_6 , haloalcoxialquilo C_1-C_6 , alquilo $C_0-C_6NR^{11}R^{12}$, $-OC_1-C_6$ alquilarilo, nitro, ciano, $-OC_1-C_6$ haloalquilo, haloalquiloalcohol C_1-C_6 , y alquiloalcohol C_1-C_6 ;

R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente del 20 grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenoilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocíclico, arilo, y alquilarilo C_1-C_6 , en donde cada grupo arilo es opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquiloheterocíclico C_1-C_6 , y haloalquilo C_1-C_6 , o R^{11} y R^{12} se 25 combinan para formar un anillo heterocíclico que contiene

327
75

nitrógeno, el cual puede tener 0, 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de oxígeno nitrógeno o azufre y es opcionalmente sustituido con oxo, o alquilo C₁-C₆; o una sal, solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de
5 diastereómeros del mismo farmacéuticamente aceptable.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque n es cero, k es C=O, y R¹ se selecciona de un grupo que consiste de -OC₁-C₆ alquilo, O-arilo, -OC₂-C₆ alquenilo, -OC₁-C₆ haloalquilo, -OC₃-C₈
10 cicloalquilo, -OC₁-C₆ alquilocicloalquilo, -OC₁-C₆ alquilarilo, -O heterocíclico, y -OC₁-C₆alquiloCO₂R¹¹, -OC₂-C₆alquiloalcohol, -OC₁-C₆ alquiloNR⁷R⁸, -OC₂-C₆ alquilociano -OC₁-C₆ alquilheterocíclico, en donde cada grupo cicloalquilo, arilo y heterocíclico, es opcionalmente sustituido con 1 a 3
15 grupos seleccionados independientemente de alquilo C₀-C₆COOR¹¹, alquiloalcohol C₀-C₆, alquilo C₀-C₃NR¹¹R¹², y alquilociano C₀-C₆.

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque n es 1, k es un enlace
20 y R¹ se selecciona de un grupo que consiste de alquenilo C₂-C₆, haloalquilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo, y heterocíclico en donde cada cicloalquilo, arilo, o heterocíclico es opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados de alquiloalcohol C₁-C₃, alquilamina C₁-C₃,
25 alquilo C₀-C₃COOH, alquilo C₀-C₃CONH₂, y alquilo C₀-C₃C(O)OC₁-C₃

328 2348

alquilo

4. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^4 es NR^9R^{10} y R^9 es un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de OH, halo, amino, C(O)OC₁-C₄, alquilo, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquiloalcohol C₁-C₆, alquilamina C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, y alquilocicloalquilo C₁-C₆, alquilociano C₁-C₆, alquilo C₁-C₆CONR⁷R⁸, alquilo C₁-C₆CO₂R¹¹.

5. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el anillo A se selecciona del grupo que consiste de piridina, pirazina, tiofeno, pirazol isoxazol, oxazol y tiazol.

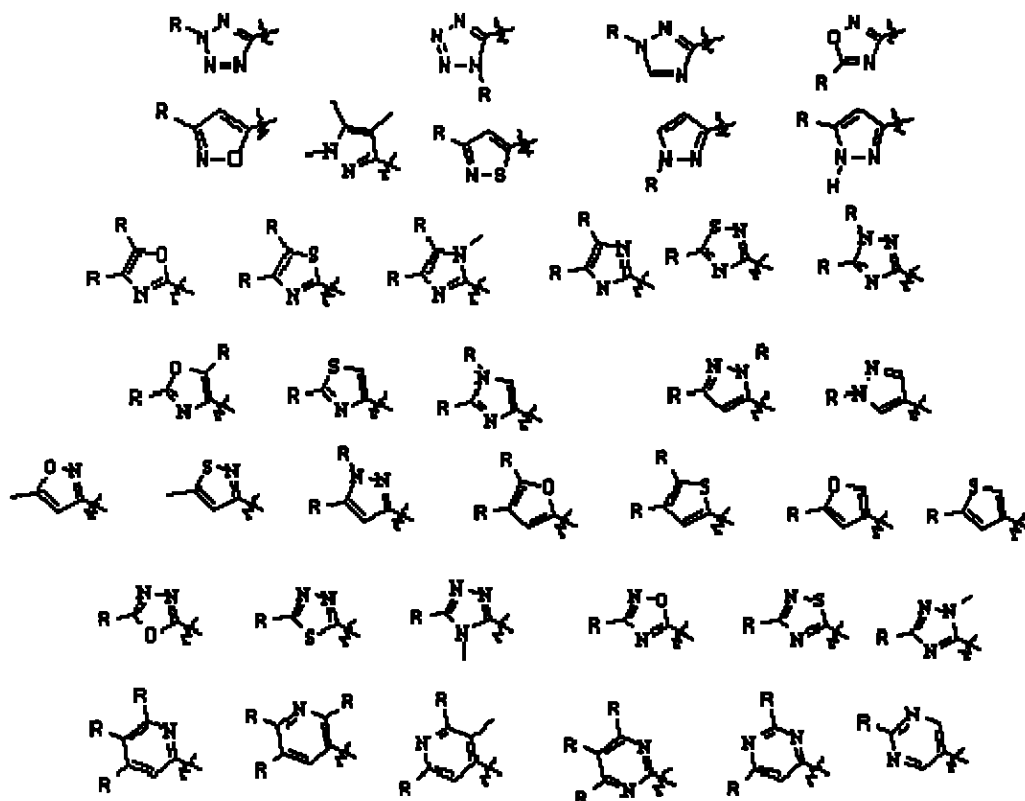
6. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el anillo A es piridina.

7. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el anillo A es tiofeno.

8. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque cada R^3 es hidrógeno y R^4 es NR^9R^{10} y R^9 se selecciona del grupo que consiste de:

329 344

5



10

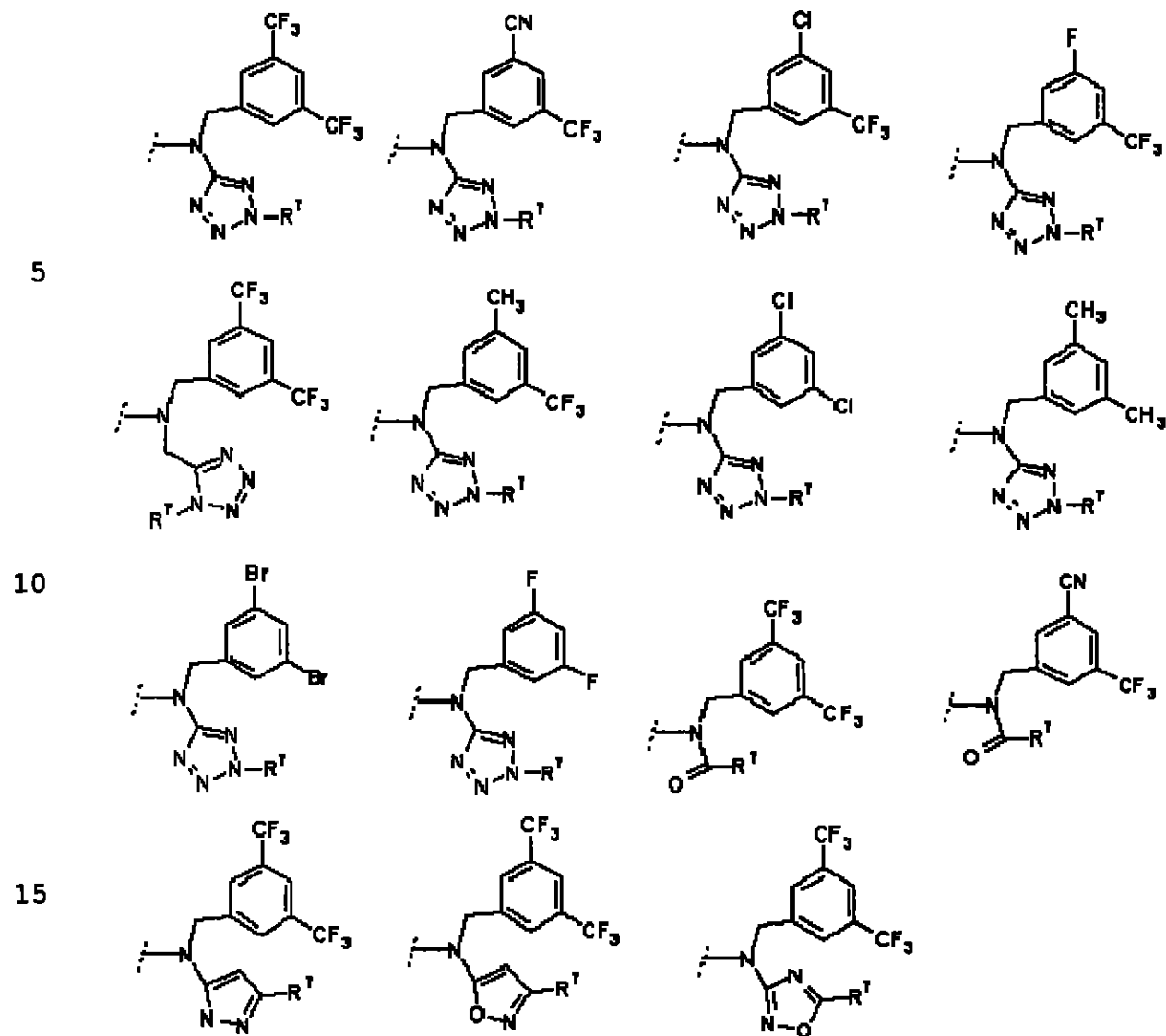
en donde R es independientemente H, OH, NR^7R^8 o
 15 alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, en donde el grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ es
 opcionalmente sustituido con OH, halo, ciano, CONR^7R^8 , CO_2R^{11} ,
 o NR^7R^8 .

9. Un compuesto de conformidad con la
 reivindicación 1, caracterizado porque dos grupos R^5 se
 20 combinan para formar un anillo ciclopentano o ciclohexano
 fusionado con el anillo A.

10. Un compuesto de conformidad con la
 reivindicación 1, caracterizado porque R^4 se selecciona del
 grupo que consiste de:

25

330 350



en donde R^1 es OH, alquilo C_1-C_3 , $-OC_1-C_3$ alquilo, o
 20 haloalquilo C_1-C_3 .

11. Un compuesto, caracterizado porque se
 selecciona del grupo que consiste de:

éster isopropílico del ácido 4-[acetil-(3,5-bis-
 trifluorometil-bencil)-amino]-2-etil-7-metil-3,4-dihidro-2H-
 25 [1,8]naftiridin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido cis-4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

5 éster isopropílico del ácido cis-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido cis-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

10 éster isopropílico del ácido 7-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-5-etil-6,7-dihidro-5H-tieno[3,2-b]piridin-4-carboxílico,

éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

15 éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-etil-6-bromo-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

20 éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-etil-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-etil-6-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

25 éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-

332 23

bis-trifluorometil-bencil)-2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-
2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-
carboxílico,

éster isopropílico del ácido (2S,4R)-4-[(3,5-bis-
5 trifluorometil-bencil)-2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-
etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-
carboxílico,

éster isopropílico del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-bis-
trifluorometil-bencil)-2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-
10 etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-
carboxílico,

éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-
bis-trifluorometil-bencil)-[2-(2-terc-butoxicarbonilamino-
etil)-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-
15 dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[[2-(2-
amino-etil)-2H-tetrazol-5-il]- (3,5-bis-trifluorometil-
bencil)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-
[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

20 éster isopropílico del ácido (2S,4R)-cis-4-[[2-(2-
amino-etil)-2H-tetrazol-5-il]- (3,5-bis-trifluorometil-
bencil)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-
[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido (2R,4S)-cis-4-[[2-(2-
25 amino-etil)-2H-tetrazol-5-il]- (3,5-bis-trifluorometil-

33
33

bencil)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-
[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido (+/-)-cis y trans-4-
[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-
5 tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-
[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-bis-
trifluorometil-bencil)-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-tetrazol-5-il)-
amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-
10 [1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido (2S,4R)-4-[(3,5-bis-
trifluorometil-bencil)-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-tetrazol-5-il)-
amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-
[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido (+/-)-4-[(3,5-bis-
trifluorometil-bencil)-[2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-
etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-
carboxílico,

trifluoroacetato del éster isopropílico del ácido
20 (2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-metil-2H-
tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-
[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

trifluoroacetato del éster isopropílico del ácido
(2S,4R)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-metil-2H-
25 tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-

334
25

[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[[2-(2-amino-etil)-2*H*-tetrazol-5-il]-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-etil-6-metil-3,4-dihidro-2*H*-[1,5]naftiridin-

5 1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-[2-(2-hidroxi-etil)-2*H*-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-metil-3,4-dihidro-2*H*-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

10 éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-6-amino-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-7-metil-3,4-dihidro-2*H*-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido (+/-)-trans-6-amino-15 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-7-metil-3,4-dihidro-2*H*-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino]-20 2-etil-6-metoxi-7-metil-3,4-dihidro-2*H*-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster etílico del ácido (2*R*,4*S*)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-[1,5]naftiridin-1-25 carboxílico,

335

- éster 2-dimetilamino-etílico del ácido (2R,4S)-4-
[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-
amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-
[1,5]naftiridin-1-carboxílico,
- 5 éster tetrahidro-piran-4-ilo del ácido (2R,4S)-4-
[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-
amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-
[1,5]naftiridin-1-carboxílico,
- 10 éster 1-metil-piperidin-4-ilo del ácido (2R,4S)-4-
[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-
amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-
[1,5]naftiridin-1-carboxílico,
- 15 éster tetrahidro-furan-3-ilo del ácido
(2R,3'R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-
tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-
[1,5]naftiridin-1-carboxílico,
- 20 éster tetrahidro-furan-3-ilo del ácido
(2R,3'S,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-
tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-
[1,5]naftiridin-1-carboxílico,
- 25 éster 2-morfolin-4-il-etílico del ácido (2R,4S)-4-
[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-
amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-
[1,5]naftiridin-1-carboxílico,
- 25 éster 2-(4-metil-piperazin-1-il)-etílico del ácido

336 336

(2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster 2-metoxycarbonil-2-metil-propílico del ácido

5 (2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster 2-carboxi-2-metil-propílico del ácido

10 (2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster 2-ciano-etílico del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-

15 carboxílico,

éster 2-(2H-tetrazol-5-il)-etílico del ácido

(2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

20 éster 2-benciloxi-etílico del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster 2-hidrox-etílico del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-

25 bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-

33 25

2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)-(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-

5 etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)-(3-metil-isoxazol-5-il)-amino]-2-

10 etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-

amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

15 éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-

carbonil)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico,

(+/-)-cis-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-1-

20 (ciclopentilmetil-2-etil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-[1,5]naftiridin-4-il)-acetamida,

éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-6-metoxi-2-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

25 éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-

338 25

bis-trifluorometil-bencil)-etoxicarbonil-amino]-6-metoxi-2-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(3-fluoro-5-trifluorometil-

5 benzoil)-amino]-6-metoxi-2-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

(+/-)-cis-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-(1-ciclopentil-6-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,5]naftiridin-4-il)-acetamida,

10 éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-metil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-ciclopropil-6-

15 trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido (+/-)-cis-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-ciclopropil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

20 éster isopropílico del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-il)-amino]-2,3-dimetil-3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-benzo[b][1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster metílico del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-

25

331 59

- etil-6-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,
éster etílico del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-bis-
trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-
etil-6-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,
5 éster metílico del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-bis-
trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2,6-
dimetil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,
éster etílico del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-bis-
trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2,6-
10 dimetil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,
éster isopropílico del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-bis-
trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2,6-
dimetil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,
éster isopropílico del ácido (2R,4S)-4-[(3-ciano-
15 5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-
etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-
carboxílico,
éster isopropílico del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-
dicloro-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-
20 trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,
éster isopropílico del ácido (2R,4S)-4-[(3-cloro-
5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-
etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-
carboxílico,
25 éster isopropílico del ácido (2R,4S)-2-etil-4-[(3-

340
280

fluoro-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-
amino]-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-
carboxílico,

éster isopropílico del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-
5 dimetil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-
trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

éster isopropílico del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-
difluoro-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-
trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

10 éster metílico del ácido (2R,4S)-4-[[2-(2-amino-
etil)-2H-tetrazol-5-il]-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-
amino]-2-etil-6-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-
carboxílico,

éster metílico del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-bis-
15 trifluorometil-bencil)-[2-(2-hidroxietil)-2H-tetrazol-5-il]-
amino]-2-etil-6-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-
carboxílico,

éster etílico del ácido (2R,4S)-4-[[2-(2-amino-
etil)-2H-tetrazol-5-il]-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-
20 amino]-2-etil-6-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-
carboxílico,

éster etílico del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-bis-
trifluorometil-bencil)-[2-(2-hidroxietil)-2H-tetrazol-5-il]-
amino]-2-etil-6-metil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-
25 carboxílico,

341 351

éster isopropílico del ácido (2R,4S)-4-[[2-(2-Amino-etil)-2H-tetrazol-5-il]-(3-ciano-5-trifluorometil-bencil)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

5 éster isopropílico del ácido (2R,4S)-4-[(3-ciano-5-trifluorometil-bencil)-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-tetrazol-5-il]-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-[1,5]naftiridin-1-carboxílico,

10 o una sal, solvato, enantiómero o diastereómero o mezcla de los mismos, farmacéuticamente aceptable.

12. Un método para regular la actividad de CETP, caracterizado porque comprende administrar un compuesto de fórmula I, una sal, solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros farmacéuticamente
15 aceptable, a un paciente en necesidad del mismo.

13. Un método para tratar o prevenir dislipidemia, caracterizado porque comprende administrar un compuesto de fórmula I, una sal, solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros farmacéuticamente
20 aceptable, a un paciente en necesidad del mismo.

14. Un método para tratar o prevenir la arterosclerosis, caracterizado porque comprende administrar un compuesto de fórmula I, una sal, solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros
25 farmacéuticamente aceptable, a un paciente en necesidad del

342 282

mismo.

15. Un método de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque la regulación de la actividad CETP resulta en un decremento en el colesterol LDL.

5 16. Un método de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque la regulación de la actividad CETP resulta en un incremento en el colesterol LDL.

10 17. Un método para incrementar el colesterol de HDL en el plasma en un mamífero, caracterizado porque comprende administrar una dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, una sal, solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros farmacéuticamente aceptable, a un paciente en necesidad del mismo.

15 18. Un método para tratar y/o prevenir la secuela patológica debido a niveles elevados de colesterol de LDL en el plasma en un mamífero, caracterizado porque comprende administrar una dosis efectiva de un compuesto de fórmula I, una sal, solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o
20 mezcla de diastereómeros farmacéuticamente aceptable, a un paciente en necesidad del mismo.

19. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, y un portador, diluyente y/o excipiente.

25 20. Uso de un compuesto de fórmula I, para la

343 283

manufactura de un medicamento para tratar y/o prevenir la
aterosclerosis en un mamífero, que comprende administrar una
dosis efectiva de un compuesto de fórmula I, una sal,
solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de
5 diastereómeros farmacéuticamente aceptable, a un paciente en
necesidad del mismo.

10

15

20

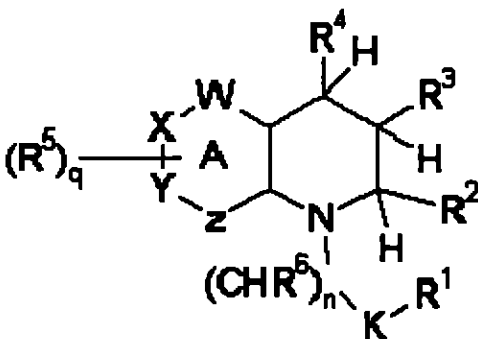
25

344
264

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de
fórmula I

5



I

10

en donde A, n, q, K, W, X, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵,
y R⁶ son como se definen en este documento, y sus
composiciones farmacéuticas y métodos de uso, se describen
15 por ser útiles para el tratamiento de dislipidemia y sus
secuelas.

20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US2005/009301

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D495/04 C07D471/04 A61K31/44 A61P3/04 A61P9/00
A61K31/47 A61K31/435
/(C07D495/04,333:00,221:00),(C07D471/04,221:00,221:00)

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 A61P A61K

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, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 992 496 A (PFIZER PRODUCTS INC) 12 April 2000 (2000-04-12) page 21 - page 22; claims; examples 5-31	1-20
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2003, FUKUMOTO, MASASHI ET AL: "Preparation of 5,6,7,8-tetrahydropyrido'2,3-d!pyrimidine and 6,7,8,9-tetrahydropyrimido'4,5-b!azepine derivatives as G protein-coupled receptor kinase (GRK) inhibitors" XP002333707 retrieved from STN Database accession no. 2003:884545 abstract; examples -/-	1-20

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

* Special categories of cited documents:

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

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

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another 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.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 July 2005

Date of mailing of the international search report

25/07/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 8018 Patenkassen 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 881 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-8018

Authorized officer

Härtinger, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/009301344
366

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	-& JP 2003 321472 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., JAPAN) 11 November 2003 (2003-11-11)	
A	WO 00/17166 A (PFIZER PRODUCTS INC; DENINNO, MICHAEL, PAUL; MULARSKI, CHRISTIAN, JANE) 30 March 2000 (2000-03-30) cited in the application claims; examples 111-116	1-20
A	EP 0 818 197 A (BAYER AG) 14 January 1998 (1998-01-14) page 10, line 24 - line 50; claims 1,7-10; examples 25,27; table 3	1-20
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN CROSSFIRE INSTITUT ZUR FOERDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, DE; BRN 5584498 1993, XP002333708 abstract & PROST, MAURICE ET AL: "Decahydroquinoline derivatives. VIII. 4-Anilino- and 4-anilidodecahydroquinolines and N-substituted derivatives" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 15(3), 215-22 CODEN: EJMCA5; ISSN: 0009-4374, 1980,	1-11
X	GB 1 515 540 A (LABAZ) 28 June 1978 (1978-06-28) page 14, line 58; claims 1-6; example 1	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2005/009301

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0992496 A	12-04-2000	BR 9904162 A CA 2282112 A1 EP 0992496 A1 JP 3469829 B2 JP 2000095764 A US 6147089 A US 6310075 B1	12-09-2000 17-03-2000 12-04-2000 25-11-2003 04-04-2000 14-11-2000 30-10-2001
JP 2003321472 A	11-11-2003	NONE	
WO 0017166 A	30-03-2000	AT 277906 T AU 5439899 A BR 9913842 A CA 2344556 A1 DE 69920727 D1 EP 1114033 A1 ES 2228086 T3 WO 0017166 A1 JP 2002526477 T SI 1114033 T1 US 6147090 A US 6395751 B1	15-10-2004 10-04-2000 12-06-2001 30-03-2000 04-11-2004 11-07-2001 01-04-2005 30-03-2000 20-08-2002 28-02-2005 14-11-2000 28-05-2002
EP 0818197 A	14-01-1998	DE 19627431 A1 AT 253911 T AU 715101 B2 BG 101748 A BR 9703890 A CA 2209825 A1 CN 1174196 A CZ 9702144 A3 DE 59710981 D1 EE 9700153 A EP 0818197 A1 ES 2210418 T3 HR 970333 A1 HU 9701157 A2 ID 17948 A IL 121234 A JP 10167967 A MA 24263 A1 NO 973143 A PL 320953 A1 SG 46781 A1 SK 92597 A3 TR 9700584 A2 TW 382631 B US 5932587 A ZA 9706020 A	15-01-1998 15-11-2003 13-01-2000 30-04-1998 03-11-1998 08-01-1998 25-02-1998 14-01-1998 18-12-2003 16-02-1998 14-01-1998 01-07-2004 30-04-1998 30-03-1998 12-02-1998 06-12-2000 23-06-1998 01-04-1998 09-01-1998 19-01-1998 20-02-1998 06-05-1998 21-01-1998 21-02-2000 03-08-1999 02-02-1998
GB 1515540 A	28-06-1978	AR 214988 A1 AT 357535 B AT 932076 A AU 509897 B2 AU 2032876 A BE 849431 A1 CA 1077040 A1 CH 618970 A5	31-08-1979 10-07-1980 15-12-1979 29-05-1980 15-06-1978 15-06-1977 06-05-1980 29-08-1980

347
367

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/US2005/009301

260
348

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 1515540	A	DD 128709 A5	07-12-1977
		DE 2656678 A1	30-06-1977
		DK 564876 A	17-06-1977
		ES 454285 A1	16-11-1977
		FI 763603 A ,B,	17-06-1977
		FR 2335224 A1	15-07-1977
		HU 175391 B	28-07-1980
		IE 44355 B1	04-11-1981
		IT 1065969 B	04-03-1985
		JP 1299096 C	31-01-1986
		JP 52102284 A	27-08-1977
		JP 60022711 B	03-06-1985
		MX 5798 E	25-07-1984
		NL 7613629 A	20-06-1977
		NO 764251 A ,B,	17-06-1977
		NZ 182758 A	28-03-1979
		OA 5515 A	30-04-1981
		PL 101143 B1	30-12-1978
		PT 65970 A ,B	01-01-1977
		SE 434396 B	23-07-1984
		SE 7614105 A	17-06-1977
		SU 633476 A3	15-11-1978
		US 4173636 A	06-11-1979
		YU 307176 A1	31-08-1982
		ZA 7607112 A	26-07-1978

OLARTE RAISBECK


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-095871- -00000-0000
Fec: 2006-09-22 17:20:30 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE/II
Evo: 3/8 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios: 388

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

26-10-06

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: ELI-LILLY AND COMPANY

Dirección: Lilly Corporate Center, Indianapolis
Indiana 46285 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: ESTADOS UNIDOS
DE AMERICA

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O AP DERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A, Calle
100 N°. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747 Bta
TP 74.295

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/009301

Fecha Marzo 17, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/097806

Fecha Octubre 20, 2005

6

Título (54) COMPUESTOS Y MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE DISLIPIDEMIA

7

Clasificación Internacional (51) C07D 495/04, 471/04, A61K 31/44, A61P 3/04,
9/00, A61K 31/47, 31/435// (C07D 495/04, 333:00, 221:00) (C07D 471/04, 221:00,
221:00)

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen.

US

US

(32) Fecha

Marzo 26, 2004

Octubre 22, 2004

(31) Número de Solicitud

60/557.134

60/621.162

350

LISTA DE INVENTORES PCT/US2005/009301

Michael Gregory BELL
70 Powderhorn Lane
Indianapolis, Indiana 46256
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Ethan Bryan MANTLO
25 East County Road 800 North
Brownsburg, Indiana 46112
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Xiaodong WANG
1066 Honey Tree Drive
Bloomington, Indiana 46032
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

Xiaojing CAO
1559 Pebble Knoll Way
Bloomington, Indiana 46033
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

María Maria ESCRIBANO
Calle de la Industria 30
108 Alcobendas, Madrid
España
Nacionalidad: Española

María Carmen FERNANDEZ
Calle de la Industria 30
108 Alcobendas, Madrid
España
Nacionalidad: Española

Robert Ambrose LANDER
107 North Capitol Avenue
Indianapolis, Indiana 46208
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

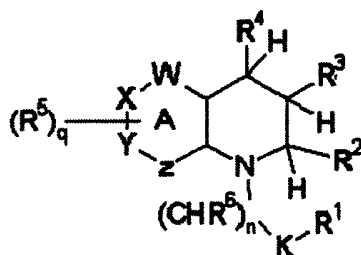
María Maria MARTIN De La NAVA
Calle de la Industria 30
108 Alcobendas, Madrid
España
Nacionalidad: Española

María Isabel MATEO HERRANZ
Calle de la Industria 30
108 Alcobendas, Madrid
España
Nacionalidad: Española

Michael Ray MAYHUG
81 Troon Court
Bloomington, Indiana 46032
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I



I

en donde A, n, q, K, W, X, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, y R⁶ son como se definen en este documento, y sus composiciones farmacéuticas y métodos de uso, se describen or ser útiles para el tratamiento de dislipidemia y sus cuelas.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-095871- -00000-0000
Fec: 2008-08-22 17:20:30 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE/MI
Evo: 378 FASE NACIONAL I
Act 411 PRESENTACION Folios: 388

352

Delegatura de Propiedad Industrial:
División de Nuevas Creaciones

**REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL
TRAMITE**

PATENTE DE INVENCION (/)	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()	(/)
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()	(/)
-Descripción de la Invención.	()	()	(/)
-Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()	(/)
COMPLETA (/)	INCOMPLETA ()	()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se 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 Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
ELI LILLY AND COMPANY

REFERENCIA	Radicación No.	06 95871
	Solicitud internacional	PCT/US2005/009301
	Fecha inicio fase nacional	26/10/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	2329

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:

1. 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. 26-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 No.10 de 2001.

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

El anterior, requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 16 FEB. 2007 lerazo