Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA

DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

PCT

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

07-28574

TITULO: COMPUESTOS DE 4-AMINO-SUSTITUIDO-2-SUSTITUIDO-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA

31/4/06

SOLICITANTE: PFIZER PRODUCTS INC

DIRECCIÓN: Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. CLARTE

BOGOTÁ, 22 DE MARZO, 2007

OlarteRaisb ck

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-028574- -00000-0000
Fec: 2007-03-22 16:29:00 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEYII
Eve: 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios. 252

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[ ] Capítulo I. [X] Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC
Dirección: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 E.U.A.
Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América.
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

(5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/002880 Fecha Septiembre 12, 2005

Publicación Internacional No. WO 2006/033002 Fecha Marzo 30, 2006

(6) Título (54) COMPUESTOS DE 4-AMINO-SUSTITUIDO-2-SUSTITUIDO-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA

Clasificación Internacional (51) C07D 215/42; C07D 401/12; C07D 405/14; C07D 401/14; A61K 31/4706; A61K 31/4709; A61P 3/06

Prioridad SI [X] N [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Septiembre 23, 2004	60/612.860
US	Marzo 3, 2005	60/658.704
US	Julio 25, 2005	11/187.854

(9) Comprobante de pago No. 07 – 23.028 **Fecha** Marzo 20, 2007

(10) **ANEX S**

- [x] 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.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 06051744
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [x] 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.
- [X] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

LISTA DE INVENTORES PCT/IB2005/002880

1. **GEORGE TETTEH MAGNUS-ARYITEY**
Eastern Point Road,
Groton, Connecticut 06340,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

2. **ROGER BENJAMIN RUGGERI**
Eastern Point Road,
Groton, Connecticut 06340,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

3. **RAVI MYSORE SHANKER**
Eastern Point Road,
Groton, Connecticut 06340,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

4. **CHERYL DENISE GARR**
64550 Research Road,
Bend, Oregon 97701,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

5. **DOUGLAS ALAN LORENZ**
64550 Research Road,
Bend, Oregon 97701,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 23,028
FECHA : MARZO 20 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-026574- -00000-0000
Fec: 2007-03-22 16:29:00 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII
Eve: 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios. 252

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBECR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	56562737	20/03/2007	3,171,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL : $	482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

TRADUCCION OFICIAL No. 05-223

Efectuada el día 9 de diciembre de 2005, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No. 0138 expedida por el Ministerio de Justicia y del Derecho el 11 de febrero de 2002.

Traducción de las Autenticaciones Notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por **PFIZER PRODUCTS, INC.**, a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro,** documento este que viene en español, se explica por sí solo y fue firmado por Grover F. Fuller, Jr. el 17 de noviembre de 2005 en Nueva York, Estados Unidos de América.

También en inglés y en español viene Certificación Notarial mediante la cual se confirma el nombre y cargo de **Grover F. Fuller, Jr,** así como la existencia legal de la compañía. Dicha certificación notarial está firmada por Susan Z. Killian, Notario Público de Nueva York, cuyo cargo expira el 4 de octubre de 2008, según consta en su correspondiente sello notarial.

Suscrito y jurado ante mi el 17 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Susan Z. Killian

SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
C. C.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL
RESOLUCION No.
MINISTERIO DE JUSTICIA

ESTADO DE NUEVA YORK - CONDADO DE NUEVA YORK No. 467518

El suscrito, Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York, tribunal éste provisto de sello por ley, por medio de este documento certifico conforme a la ley ejecutiva del Estado de Nueva York que Susan Z. Killian, cuyo nombre aparece suscrito en la declaración jurada o certificado de reconocimiento anexo, desempeñaba en el momento de tomar el mismo, las funciones de Notario Público, en y para el Estado de Nueva York, estando debidamente comisionado bajo juramento y habilitado como tal; que conforme a la ley en mi despacho obra un certificado de su nombramiento con su firma autógrafa; que conozco bien la letra manuscrita de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el instrumento anexo con la que reposa en los archivos de mi oficina, y creo en conciencia que la misma es auténtica.

EN FE DE LO CUAL, firmo de mi puño y letra y estampo mi sello oficial, el día 22 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York.

SERGIO ANDRES [illegible]
C. C. [illegible] 773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES / INGLES - ESP [illegible]
RESOLUCION No. [illegible]
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

7

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América

   El presente documento público

2. Fue firmado por: Norman Goodman

3. Que actuó en su calidad de: Escribano del Condado

4. Lleva el sello del Condado de Nueva York

   Se certificó:

5. En Nueva York, Nueva York

6. El 22 de noviembre de 2005

7. Por parte del Secretario de Estado, (Encargado) del Estado de Nueva York

8. Bajo el Número **NYC-10404952A**

9. Aparece Sello del Estado de Nueva York

10. Firmado por: James Bizzarri, Secretario de Estado Especial Encargado

Es traducción fiel y completa efectuada por:

Sergio Andrés Rueda Iglesias
c.c. 80.424.773 de Bogotá

SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
T. P. [illegible]
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
[illegible] INGLES / FRANCES - ESPAÑOL
[illegible] DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

8

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: **United States of America**

   This public document

2. has been signed by **Norman Goodman**

3. acting in the capacity of **County Clerk**

4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

5. At New York, New York 6. the 22nd day of November 2005

7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York

8. No. NYC-10404952A

9. Seal/Stamp 10. Signature

James Bizzarri
Special Deputy Secretary of State

0413585.RSL (REV: 2/8/06)

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zapda Chalón
Zaava Ravid
Jacqueline Chapman
Juan Luis Londoño
Camilo Alvarez
Felipe Mendoza
Camilo Rodríguez
Santiago Prado

Of Counsel
Guillermo Chalón
Graciela Melo

9

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

PFIZER PRODUCTS INC.,

domiciled in

domiciliado en

Eastern Point Road, Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right** 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, recourses, 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 y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** 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, recursos, 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.

PFIZER PRODUCTS INC.,

Signature/Firma:

By:

Grover F. Fuller, Jr.
Vice President, Attorney-In- Fact

Date/Fecha: 17 November 2005

City,Country/Ciudad,País: New York, NY USA

State of New York
County of New York, } ss.:

COUNTY CLERK NEW YORK NY

467518 Form 1

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,

DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

William Z Killian

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

DEC 2 2005

FEE PAID $3.00

County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

Notarial Certification

On this date,

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

Grover F. Fuller, Jr.

of legal age and domiciled in

Street 150 East 42nd Street
City New York
State New York 10017-5612 USA

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Vice President, Attorney-In-Fact of PFIZER PRODUCTS INC.

3. That PFIZER PRODUCTS INC, having its principal place of business located in Groton, State of Connecticut 06340, United States of America 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.

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

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

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

4. Que
con sede principal ubicada en

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

NOTARY PUBLIC (Signature): Susan Z. Killian

SUSAN Z. KILLIAN
Notary Public, State of New York
No. 01K5116521
Qualified in New York County
Commission Expires October 4, 2008

State of New York
County of New York
SWORN to and SUBSCRIBED before me
this 17 day of NOV. 2005
Susan Z. Killian

Sépase que Yo, ADRIAN PETER MARK WATNEY, de 33 Queen Street, Maidenhead, Berkshire SL6 1NB, Reino Unido, un Notario Público debidamente autorizado.

CERTIFICO QUE EL DOCUMENTO ANEXADO AL PRESENTE, LLAMADO:

CESION firmado por: George Tetteh MAGNUS-ARYITEY, Roger Benjamin RUGGERI y Ravi Mysore SHANKER.

Ha sido presentado ante mi en esta fecha por Servicios Consulares de Blair en nombre de su cliente Pfizer, y que los mencionados Servicios Consulares de Blair han representado con base en un documento original con firmas debidamente autenticas.

Firmado y sellado en 33 Queen Street, Maidenhead Berkshire SL6 1NB, Reino Unido, el 21 de febrero de 2007

[Firmado y sellado]

ADRIAN PETER MARK WATNEY
Notario Público

Apostilla

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público ha sido firmado por: Adrian Peter Mark Watney
3. obrando en su condición de Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

Certificado

5. en Londres
6. el 23 de febrero de 2007
7. por: Secretario Principal de Estado de su Majestad para Asuntos Extranjeros
8. No. H299840
9. Sello / Estampilla
   [Sellado]
10. Firma: P. Riley
    [Firmado]

PC32415A

CO-1

CESIÓN

A cambio de una contraprestación de valor, la cual me (nos) pagó PFIZER PRODUCTS INC., una sociedad de responsabilidad limitada constituida y existente bajo las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, cuya dirección de correos es Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América, por el presente le vendo y le cedo (le vendemos y le cedemos) a la citada PFIZER PRODUCTS INC. la totalidad de mis (nuestros) derechos, el título y el interés que tengo (tenemos) en mi (nuestro) invento de una cierta mejora, nueva y útil, de **COMPUESTOS DE 4-AMINO-SUSTITUIDO-2-SUSTITUIDOS-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA**, en la medida en que esta cesión concierna a la República de Colombia, tal y como se describe plenamente el mismo en las especificaciones, y yo (nosotros) autorizo (autorizamos) y le solicito (solicitamos) por el presente a la Oficina de Patentes de Colombia que le expida dicha patente a la citada PFIZER PRODUCTS INC. de conformidad con la presente cesión.

En fe de lo cual firmamos el presente el día de hoy.

(Fdo) George Tetteh MAGNUS-ARYITEY, 16 de febrero de 2007 Groton, Connecticut, USA

Lugar, fecha y firma – George Tetteh MAGNUS-ARYITEY

(Fdo) Roger Benjamín RUGGERI, 16 de febrero de 2007 Groton, Connecticut, USA

Lugar, fecha y firma – Roger Benjamín RUGGERI

(Fdo) Ravi Mysore SHANKER, 16 de febrero de 2007 Groton, Connecticut, USA

Lugar, fecha y firma – Ravi Mysore SHANKER

C

15

BE IT KNOWN that I, ADRIAN PETER MARK WATNEY of 33 Queen Street, Maidenhead, Berkshire SL6 1NB, United Kingdom, a duly authorised Notary Public

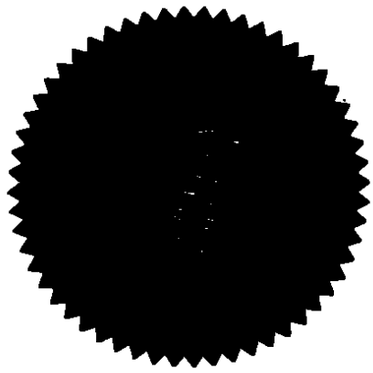
CERTIFY ONLY that the document annexed hereto, namely:

ASSIGNMENT signed by George Tetteh MAGNUS-ARYITEY, Roger Benjamin RUGGERI and Ravi Mysore SHANKER.

has this day been presented to me by Blair Consular Services Limited on behalf of their client Pfizer, and that the said Blair Consular Services Limited have represented to me by such presentation that their said client has represented to them that the said annexed document is an authentic original document.

SIGNED AND SEALED at 33 Queen Street, Maidenhead, Berkshire SL6 1NB, United Kingdom, on 21st February 2007.

Adrian Peter Mark Watney
Notary Public



637

76

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
   Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

   This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by — Adrian Peter Mark Watney
   a été signé par

3. Acting in the capacity of — Notary Public
   agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of — The Said Notary Public
   est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres — Certified/Attesté
6. the/le 23 February 2007

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
   par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **H299840**

9. Stamp:
   timbre:

10. Signature: P Riley

PR

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE LONDON

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

17

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER PRODUCTS INC.** a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER PRODUCTS INC.**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **4-AMINOSUBSTITTUTED-2-SUBSTITUTED-1,2,3,4-TETRAHYDROQUINOLINE COMPOUNDS** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER PRODUCTS INC.** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

GROTON, CT FEB 16 USA

Place, date and signature - George Tetteh MAGNUS-ARYITEY

GROTON, CT FEB 16 USA

Place, date and signature - Roger Benjamin RUGGERI

GROTON, CT FEB 16 USA

Place, date and signature - Ravi Mysore SHANKER

Sépase que Yo, Gregory John Taylor, 37 Meadway, Ashford, Middlesex, Reino Unido, un Notario Pųblico debidamente autorizado

Certifico que el documento adjunto a la presente, llamado

CESION, firmado por Cheryl Dense GARR y Douglas Alan LORENZ

Ha sido presentado ante mi en esta fecha por los Servicios Consulares de Blair Limited en nombre de su cliente Pfizer, y que los mencionados Servicios Consulares de Blair Limited han representado ante mi como presentación de su cliente con base en un documento original con firmas debidamente autenticas.

Firmado y sellado en 37 Meadway, Ashford, el dia de 26 de Enero de 2007.

[Firmado y sellado]

Gregory John Taylor
Notario Público
37 Meadway,
Ashford, Middlesex, TW15 2TJ,
Reino Unido
26-01-2007

Apostille

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público ha sido firmado por: Gregory John Taylor
3. obrando en su condición de Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

Certificado

5. en Londres
6. el 30 de enero de 2007
7. por: Secretario Principal de Estado de su Majestad para Asuntos Extranjeros
8. No. H272165
9. Sello / Estampilla
   [Sellado]
10. Firma: Christopher Jones
    [Firmado]

19
20

CESIÓN

A cambio de una contraprestación de valor, la cual me (nos) pagó **BEND RESEARCH, INC**, una sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Oregon, Estados Unidos de América, cuya dirección de completa es 64550 Research Road, Bend Oregon, 97701, Estados Unidos de América, por el presente le vendo y le cedo (le vendemos y le cedemos) a la citada **BEND RESEARCH INC.**, la totalidad de mis (nuestros) derechos, el título y el interés que tengo (tenemos) en mi (nuestro) invento de una cierta mejora, nueva y útil, de **COMPUESTOS DE 4-AMINO-SUSTITUIDO-2-SUSTITUIDOS-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA**, en la medida en que esta cesión concierna a la Repúblíca de Colombia, tal y como se describe plenamente el mismo en las especificaciones, y yo (nosotros) autorizo (autorizamos) y le solicito (solicitamos) por el presente a la Oficina de Patentes de Colombia que le expida dicha patente a la citada **BEND RESEARCH, INC.**, de conformidad con la presente cesión.

En fe de lo cual firmamos el presente el día de hoy.

Bend, OR USA 8 de septiembre de 2005 [Firmado] Cheryl Denise Garr
Lugar, fecha y firma – Cheryl Dense GARR

Bend, OR USA 1 de septiembre de 2005 [Firmado] Douglas Alan Lorenz
Lugar, fecha y firma – Douglas Alan LORENZ

BE IT KNOWN that I, GREGORY JOHN TAYLOR of 37 Meadway, Ashford, Middlesex, United Kingdom a duly authorised Notary Public

CERTIFY only that the document annexed hereto, namely:

ASSIGNMENT signed by Cheryl Denise GARR and Douglas Alan LORENZ.

has this day been presented to me by Blair Consular Services on behalf of their client Pfizer, and that the said Blair Consular Services have represented to me by such presentation that their said client has represented to them that the annexed document is an authentic original document.

SIGNED and sealed at 37 Meadway, Ashford aforesaid on 26th January 2007.

Gregory Taylor
Notary Public

GREGORY JOHN TAYLOR
NOTARY PUBLIC
37 MEADWAY
ASHFORD, MIDDLESEX TW15 2TJ
UNITED KINGDOM

26-01-07

[redacted]

22

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
   Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

   This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by — **Gregory John Taylor**
   a été signé par

3. Acting in the capacity of — **Notary Public**
   agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of — **The Said Notary Public**
   est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

Certified/Attesté

6. the/le **30 January 2007**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
   par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **H272165**

9. Stamp:
   timbre:

10. Signature: **Christopher Jones**

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE LONDON

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

PC32415A

CO-1

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **BEND RESEARCH, INC.** a corporation organized under the laws of the State of Oregon, United States of America whose full post office address is 64550 Research Road, Bend Oregon, 97701, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said **BEND RESEARCH, INC.**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **4-AMINO SUBSTITUTED-2-SUBSTITUTED-1,2,3,4-TETRAHYDROQUINOLINE COMPOUNDS** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **BEND RESEARCH, INC.** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Bend, OR USA SEP 8 2005

Place, date and signature - Cheryl Denise GARR

Bend, OR USA SEP 1 2005

Place, date and signature - Douglas Alan LORENZ

Sépase que Yo, Gregory John Taylor, 37 Meadway, Ashford, Middlesex, Reino Unido, un Notario Publico debidamente autorizado

Certifico que el documento adjunto a la presente, llamado

CESION, firmado por Greeg C. Benson

Ha sido presentado ante mi en esta fecha por los Servicios Consulares de Blair Limited en nombre de su cliente Pfizer, y que los mencionados Servicios Consulares de Blair Limited han representado ante mi como presentación de su cliente con base en un documento original con firmas debidamente autenticas.

Firmado y sellado en 37 Meadway, Ashford, el día de 26 de Enero de 2007.

[Firmado y sellado]

Gregory John Taylor
Notario Público
37 Meadway,
Ashford, Middlesex, TW15 2TJ,
Reino Unido
26-01-2007

Apostille

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público ha sido firmado por: Gregory John Taylor
3. obrando en su condición de Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

Certificado

5. en Londres
6. el 30 de enero de 2007
7. por: Secretario Principal de Estado de su Majestad para Asuntos Extranjeros
8. No. H272166
9. Sello / Estampilla
   [Sellado]
10. Firma: Christopher Jones
    [Firmado]

CESIÓN

A cambio de una contraprestación de valor, la cual me (nos) pagó **PFIZER PRODUCTS INC.**, una sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, cuya dirección de correos es Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América, por el presente le vendo y le cedo (le vendemos y le cedemos) a la citada **PFIZER PRODUCTS INC**. la totalidad de mis (nuestros) derechos, el título y el interés que tengo (tenemos) en mi (nuestro) invento de una cierta mejora, nueva y útil, de **COMPUESTOS DE 4-AMINO-SUSTITUIDO-2-SUSTITUIDOS-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA**, en la medida en que esta cesión concierna a la República de Colombia, tal y como se describe plenamente el mismo en las especificaciones, y yo (nosotros) autorizo (autorizamos) y le solicito (solicitamos) por el presente a la Oficina de Patentes de Colombia que le expida dicha patente a la citada **PFIZER PRODUCTS INC**. de conformidad con la presente cesión.

En fe de lo cual firmamos el presente el día de hoy.

PFIZER INC.

Groton, CT, USA 27 de septiembre de 2005 [Firmado] Gregg C Benson
Lugar, fecha y firma – **GREGG C. BENSON, Asistente Consejero General**

25
2A

BE IT KNOWN that I, GREGORY JOHN TAYLOR of 37 Meadway, Ashford, Middlesex, United Kingdom a duly authorised Notary Public

CERTIFY only that the document annexed hereto, namely:

ASSIGNMENT signed by Gregg C. BENSON.

has this day been presented to me by Blair Consular Services on behalf of their client Pfizer, and that the said Blair Consular Services have represented to me by such presentation that their said client has represented to them that the annexed document is an authentic original document.

SIGNED and sealed at 37 Meadway, Ashford aforesaid on 26th January 2007.

Gregory Taylor
Notary Public

GREGORY JOHN TAYLOR
NOTARY PUBLIC
37 MEADWAY
ASHFORD, MIDDLESEX TW15 2TJ
UNITED KINGDOM

26-01-07

NOTARY PU

6237

28

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
   Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

   This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by — Gregory John Taylor
   a été signé par

3. Acting in the capacity of — Notary Public
   agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of — The Said Notary Public
   est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 30 January 2007

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
   par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **H272166**

9. Stamp:
   timbre:

10. Signature: Christopher Jones

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE
LONDON

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

PC32415A

CO-1X

29
36

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER PRODUCTS INC., a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America, Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America,** I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER PRODUCTS INC.,** all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **4-AMINO SUBSTITUTED-2-SUBSTITUTED-1,2,3,4-TETRAHYDROQUINOLINE COMPOUNDS** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER PRODUCTS INC.** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

PFIZER INC.

GROTON, CT SEP 27 USA

Place, date and signature - **GREGG C. BENSON, ASSISTANT GENERAL COUNSEL**

27
30

Sépase que Yo, Gregory John Taylor, 37 Meadway, Ashford, Middlesex, Reino Unido, un Notario Publico debidamente autorizado

Certifico que el documento adjunto a la presente, llamado

CESION, firmado por Roderick J. RAY

Ha sido presentado ante mi en esta fecha por los Servicios Consulares de Blair Limited en nombre de su cliente Pfizer, y que los mencionados Servicios Consulares de Blair Limited han representado ante mi como presentación de su cliente con base en un documento original con firmas debidamente autenticas.

Firmado y sellado en 37 Meadway, Ashford, el día de 26 de Enero de 2007.

[Firmado y sellado]

Gregory John Taylor
Notario Público
37 Meadway,
Ashford, Middlesex, TW15 2TJ,
Reino Unido
26-01-2007

28
31

Apostille

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público ha sido firmado por: Gregory John Taylor
3. obrando en su condición de Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

Certificado

5. en Londres
6. el 30 de enero de 2007
7. por: Secretario Principal de Estado de su Majestad para Asuntos Extranjeros
8. No. H272168
9. Sello / Estampilla
   [Sellado]
10. Firma: Christopher Jones
    [Firmado]

PC32415A
CO-1X

CESIÓN

A cambio de una contraprestación pagada a me (nosotros) por **PFIZER INC.**, una sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, cuya dirección es 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, Estados Unidos de América, por el presente le vendo y le cedo (le vendemos y le cedemos) a la citada **PFIZER INC.**, la totalidad de mis (nuestros) derechos, el título y el interés que tengo (tenemos) en mi (nuestro) invento de una cierta mejora, nueva y útil, de **COMPUESTOS DE 4-AMIN - SUSTITUIDO-2-SUSTITUIDOS-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA**, en la medida en que esta cesión concierna a la República de Colombia, tal y como se describe plenamente el mismo en las especificaciones, y yo (nosotros) autorizo (autorizamos) y le solicito (solicitamos) por el presente a la Oficina de Patentes de Colombia que le expida dicha patente a la citada **PFIZER INC.** de conformidad con la presente cesión.

En fe de lo cual firmamos el presente el día de hoy.

BEND RESEARCH, INC.

Bend, OR USA 13 de septiembre de 2005 [Firmado] Roderick J. Ray
Lugar, fecha y firma – **RODERICK J. RAY, PRESIDENTE**

38
33

BE IT KNOWN that I, GREGORY JOHN TAYLOR of 37 Meadway, Ashford, Middlesex, United Kingdom a duly authorised Notary Public

CERTIFY only that the document annexed hereto, namely:

ASSIGNMENT signed by Roderick J. RAY.

has this day been presented to me by Blair Consular Services on behalf of their client Pfizer, and that the said Blair Consular Services have represented to me by such presentation that their said client has represented to them that the annexed document is an authentic original document.

SIGNED and sealed at 37 Meadway, Ashford aforesaid on 26th January 2007.

Gregory John Taylor
Notary Public

GREGORY JOHN TAYLOR
NOTARY PUBLIC
37 MEADWAY
ASHFORD, MIDDLESEX TW15 2TJ
UNITED KINGDOM

26-01-07

34

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. **Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland**
   Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

   This public document / Le présent acte public

2. **Has been signed by** **Gregory John Taylor**
   a été signé par

3. **Acting in the capacity of** **Notary Public**
   agissant en qualité de

4. **Bears the seal/stamp of** **The Said Notary Public**
   est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. **at London/à Londres**
6. **the/le 30 January 2007**

7. **by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs / par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.**

8. **Number/sous No** **H272168**

9. **Stamp:**
   timbre:

10. **Signature:** **Christopher Jones**

5

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE
LONDON

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

PC32415A

CO-1X

35

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER INC., a corporation organized under the laws of the State of Delaware, United States of America**

235 East 42nd Street, New York, New York 10017, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER INC.,** all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in

4-AMINO SUBSTITUTED-2-SUBSTITUTED-1,2,3,4-TETRAHYDROQUINOLINE COMPOUNDS

so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER INC.** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

BEND RESEARCH, INC.

Bend, OR USA SEP 13 2005

Place, date and signature - **RODERICK J. RAY, PRESIDENT**

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

PCT

(43) International Publication Date
30 March 2006 (30.03.2006)

(10) International Publication Number
WO 2006/033002 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 215/42 (2006.01) *A61K 31/4706* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) *A61K 31/4709* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) *A61P 3/06* (2006.01)
C07D 491/14 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/IB2005/002880

(22) International Filing Date:
12 September 2005 (12.09.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/612,860	23 September 2004 (23.09.2004)	US
60/658,704	3 March 2005 (03.03.2005)	US
11/187,854	25 July 2005 (25.07.2005)	US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: PFIZER PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: DIDIUK, Mary, Theresa [US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). MAGNUS-ARYITEY, George, Tetteh [US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). RUGGERI, Roger, Benjamin [US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). SHANKER, Ravi, Mysore [US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). THUMA, Benjamin, Aaron [US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). GARR, Cheryl, Denise [US/US]; Bend Research Inc., 64550 Research Road, Bend, OR 97701 (US). LORENZ, Douglas, Alan [US/US]; Bend Research Inc., 64550 Research Road, Bend, OR 97701 (US).

(74) Agents: FULLER, Grover, F., Jr. et al.; C/o LAWRENCE, Jackie, Pfizer Inc. MS8260-1615, Easter Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(81) 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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, 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.

(84) 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, IE, IS, IT, LT, LU, LV, 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).

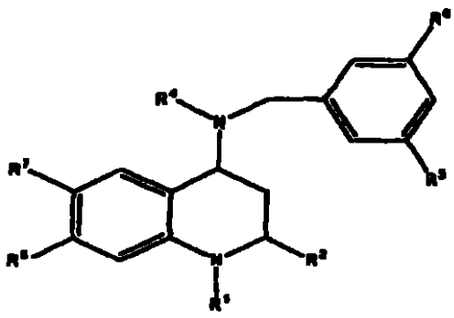
Declarations under Rule 4.17:

— *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, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, 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, LV, 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)*

[Continued on next page]

WO 2006/033002 A1

(54) Title: 4-AMINO SUBSTITUTED-2-SUBSTITUTED-1,2,3,4-TETRAHYDROQUINOLINE COMPOUNDS



(I)

(57) Abstract: 4-Amino substituted-2-substituted-1,2,3,4-tetrahydroquinoline compounds, pharmaceutical compositions containing such compounds and the use of such compounds to elevate certain plasma lipid levels, including high density lipoprotein-cholesterol and to lower certain other plasma lipid levels, such as LDL-cholesterol and triglycerides and accordingly to treat diseases which are exacerbated by low levels of HDL cholesterol and/or high levels of LDL-cholesterol and triglycerides, such as atherosclerosis and cardiovascular diseases in some mammals, including humans. Formula (I).

PATENT COOPERATION TREATY

WO 2006/033002
PCT/IB2005/002880

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
TRANSMITTAL OF COPY OF INTERNATIONAL
APPLICATION AS PUBLISHED OR REPUBLISHED

To:

FULLER, Grover F., Jr.
C/o LAWRENCE, Jackie
Pfizer Inc. MS8260-1615
Easter Point Road
Groton, CT 06340
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED
APR 7 2006
PFIZER INC - PATENT DEPT.
FOREIGN FILING - GROTON

Date of mailing *(day/month/year)*	
30 March 2006 (30.03.2006)	
Applicant's or agent's file reference	IMPORTANT NOTICE
PC32415A	

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/IB2005/002880	12 September 2005 (12.09.2005)	23 September 2004 (23.09.2004)

Applicant

PFIZER PRODUCTS INC. et al

The International Bureau transmits herewith the following documents:

☑ copy of the international application as published by the International Bureau on 30 March 2006 (30.03.2006) under No. WO 2006/033002

☐ copy of international application as republished by the International Bureau on under No. WO
For an explanation as to the reason for this republication of the international application, reference is made to INID codes (15), (48) or (88) (*as the case may be*) on the front page of the attached document.

RECEIVED
APR 14 2006
PATENT DEPT GROTON

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Idhir Britel
Facsimile No.+41 22 740 14 35	Facsimile No.+41 22 338 70 60

Form PCT/IB/311 (January 2004)

— *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, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, 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, LV, 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, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, 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, LV, 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)*

Published:

— *with international search report*

— *with amended claims and statement*

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.

4-AMINO SUBSTITUTED-2-SUBSTITUTED-1,2,3,4-TETRAHYDROQUINOLINE COMPOUNDS

BACKGROUND OF INVENTION

This invention relates to 4-amino substituted-2-substituted-1,2,3,4-tetrahydroquinoline compounds, pharmaceutical compositions containing such compounds and the use of such compounds to elevate certain plasma lipid levels, including high density lipoprotein (HDL)-cholesterol and to lower certain other plasma lipid levels, such as low density lipoprotein (LDL)-cholesterol and triglycerides and accordingly to treat diseases which are affected by low levels of HDL cholesterol and/or high levels of LDL-cholesterol and triglycerides, such as atherosclerosis and cardiovascular diseases in certain mammals (i.e., those which have CETP in their plasma), including humans.

Atherosclerosis and its associated coronary artery disease (CAD) is the leading cause of mortality in the industrialized world. Despite attempts to modify secondary risk factors (smoking, obesity, lack of exercise) and treatment of dyslipidemia with dietary modification and drug therapy, coronary heart disease (CHD) remains the most common cause of death in the U.S., where cardiovascular disease accounts for 44% of all deaths, with 53% of these associated with atherosclerotic coronary heart disease.

Risk for development of this condition has been shown to be strongly correlated with certain plasma lipid levels. While elevated LDL-C may be the most recognized form of dyslipidemia, it is by no means the only significant lipid associated contributor to CHD. Low HDL-C is also a known risk factor for CHD (Gordon, D.J., et al.,: "High-density Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular Disease", Circulation, (1989), 79: 8-15).

High LDL-cholesterol and triglyceride levels are positively correlated, while high levels of HDL-cholesterol are negatively correlated with the risk for developing cardiovascular diseases. Thus, dyslipidemia is not a unitary risk profile for CHD but may be comprised of one or more lipid aberrations.

Among the many factors controlling plasma levels of these disease dependent principles, cholesteryl ester transfer protein (CETP) activity affects all three. The role of this 70,000 dalton plasma glycoprotein found in a number of animal species, including humans, is to transfer cholesteryl ester and triglyceride between lipoprotein particles, including high density lipoproteins (HDL), low density lipoproteins (LDL), very low density lipoproteins (VLDL), and chylomicrons. 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 pro-atherogenic, especially in subjects whose lipid profile constitutes an increased risk for CHD.

No wholly satisfactory HDL-elevating therapies are on the market today. Niacin can significantly increase HDL, but has serious toleration issues which reduce compliance. Fibrates and the HMG CoA reductase inhibitors raise HDL-C, but in some patients, the result is an increase of modest porportions (~10-12%). As a result, there is an unmet medical need for an approved therapeutic agent that elevates plasma HDL levels, thereby reversing or slowing the progression of atherosclerosis.

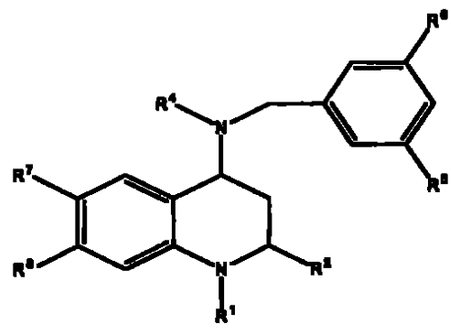
CETP inhibitors, particularly those that have high binding activity, are generally hydrophobic and are difficult to isolate in a pharmaceutically acceptable crystalline form for manufacturing. In addition, some CETP inhibitors are known to have some amount of hypertensive activity. Specific examples of CETP inhibitors include [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester (torcetrapib), [2R,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid isopropyl ester, [2R, 4S] 4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-

dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid isopropyl ester, (2R)-3-[[3-(4-chloro-3-ethylphenoxy)phenyl][3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl]methyl]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol, S-[2-([[1-(2-ethylbutyl)cyclohexyl]carbonyl]amino)phenyl]2-methylpropanethioate, trans-4-[[2-[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl](2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)amino]methyl]-4-(trifluoromethyl)phenyl]ethylamino]methyl]-cyclohexaneacetic acid, trans-4-[[2-[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methyl](2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)amino]methyl]-5-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl]ethylamino]methyl]-cyclohexaneacetic acid, the drugs disclosed in the commonly owned U.S. Patent Application Serial No. 60/612,863 filed September 23, 2004, the disclosure of which is incorporated herein by reference for all purposes, and the drugs disclosed in the following patents and published applications, the disclosures of all of which are incorporated herein by reference for all purposes: DE 19741400 A1; DE 19741399 A1; WO 9914215 A1; WO 9914174; DE 19709125 A1; DE 19704244 A1; DE 19704243 A1; EP 818448 A1; WO 9804528 A2; DE 19627431 A1; DE 19627430 A1; DE 19627419 A1; EP 796846 A1; DE 19632159; DE 818197; DE 19741051; WO 9941237 A1; WO 9914204 A1; WO 9835937 A1; JP 11049743; WO 200018721; WO 200018723; WO 200018724; WO 200017164; WO 200017165; WO 200017166; WO 2004020393; WO 2004085401; EP 992496; and EP 987251.

Thus, although there are a variety of anti-atherosclerosis therapies, there is a continuing need and a continuing search in this field of art for alternative therapies.

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention is directed to compounds of the Formula I



Formula I

or a pharmaceutically acceptable salt of said compounds wherein;

R^1 is Y, W-O-Y or W-Y; wherein W is a carbonyl; Y for each occurrence is independently Z or (C_1-C_{10})alkyl wherein one of the carbons may be replaced with S, O or N, and when Y is (C_1-C_{10})alkyl then Y is optionally substituted with one to nine substituents independently selected from: halo, hydroxy, oxo, amino, amido, carboxy, and Z; wherein Z is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to eight membered ring or bicyclic ring system optionally having one to four heteroatoms selected from O, S and N wherein Z is optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, (C_1-C_8) alkyl, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy, amino, amido, cyano, oxo, carboxy, (C_1-C_8)alkyloxycarbonyl, mono-N- and di-N,N-(C_1-C_8)alkylamino wherein said (C_1-C_8)alkyl substituent is optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy, cyano, oxo, amino, amido, carboxy, mono-N- and di-N,N-(C_1-C_8)alkylamino, and (C_1-C_8)alkyloxycarbonyl, said (C_1-C_8)alkyl or (C_1-C_8)alkoxy substituent is also optionally substituted with from one to nine fluorines;

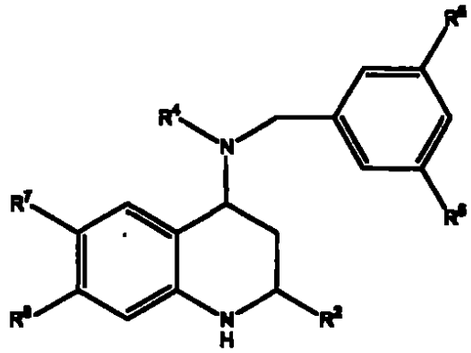
R^2 is (C_1-C_4)alkyl or (C_1-C_8)cycloalkyl;

R^4 is V^0, $-COO(C_1-C_4)$alkyl, cyano, -CHO, $-CONH_2$, or $-CO(C_1-C_4)$alkyl; wherein V^0 is tetrazolyl, triazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, isoxazolyl, furanyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, thiophenyl, pyrimidinyl, or pyridinyl; wherein V^0 is optionally substituted with $(R^9)_n$ wherein n is 1, 2, 3 or 4 and each R^9 is independently halo, (C_1-C_8)alkyl, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy, amino, amido, cyano, oxo, carboxamoyl, carboxy, or (C_1-C_8)alkyloxycarbonyl, wherein said (C_1-C_8)alkyl or (C_1-C_8)alkoxy substituent is optionally independently substituted with one or two oxo, one or two hydroxy, or one to nine halo; and

R^5, R^6, R^7, and R^8 are independently hydrogen, cyano, halo, (C_1-C_4)alkoxy or (C_1-C_4)alkyl wherein said (C_1-C_4)alkyl and (C_1-C_4)alkoxy are optionally substituted independently with from one to seven halo;

with the proviso that when R^4 is other then V^0 then R^1 is not (C_1-C_8)alkyl and R^1 has an amido substituent or carboxy substituent.

The present invention is further directed to compounds of the Formula II



Formula II

or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, wherein

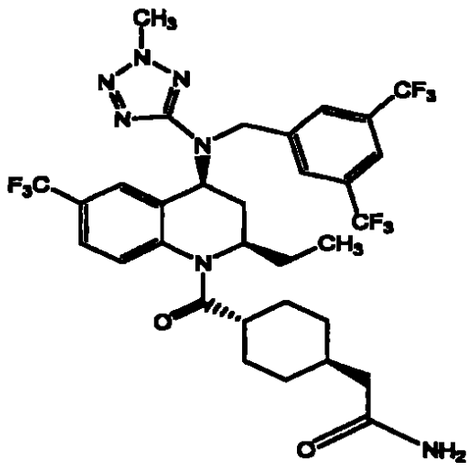
R^2 is (C_1-C_4)alkyl or (C_1-C_8)cycloalkyl;

R^4 is tetrazolyl optionally substituted with $(R^9)_n$ wherein n is 1, 2, 3 or 4 and each R^9 is independently halo, (C_1-C_8)alkyl, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy, amino, amido, cyano, oxo, carboxamoyl, carboxy, or (C_1-C_8)alkyloxycarbonyl, wherein said (C_1-C_8)alkyl or (C_1-C_8)alkoxy substituent is optionally independently substituted with one or two oxo, one or two hydroxy, or one to nine halo; and

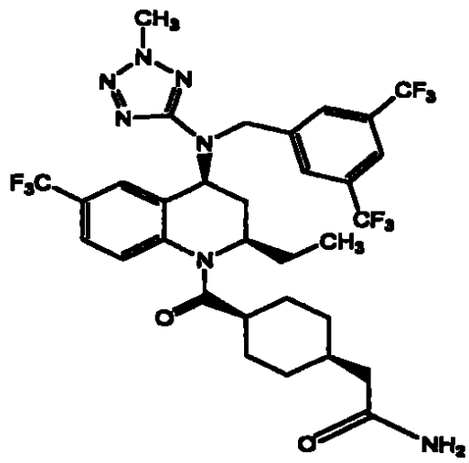
R^5, R^6, R^7, and R^8 are independently hydrogen, cyano, halo, (C_1-C_4)alkoxy or (C_1-C_4)alkyl wherein said (C_1-C_4)alkyl and (C_1-C_4)alkoxy are optionally substituted independently with from one to seven halo.

The present invention is further directed to 2-(4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl}-cyclohexyl)-acetamide or a pharmaceutically acceptable salt of said compound; further to (*2R,4S*)- 2-(4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl}-cyclohexyl)-acetamide; and further to Trans-(*2R,4S*)- 2-(4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl}-cyclohexyl)-acetamide and Cis-(*2R,4S*)- 2-(4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl}-cyclohexyl)-acetamide, and pharmaceutically acceptable salts of said compounds.

Moreover, the present invention is directed to compounds of Formulas III and IV:



Formula III



Formula IV.

In addition, the present invention provides methods for treating atherosclerosis, coronary artery disease, coronary heart disease, coronary vascular disease, peripheral vascular disease, dyslipidemia, hyperbetalipoproteinemia, hypoalphalipoproteinemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, familial-hypercholesterolemia or myocardial infarction in a mammal by administering to a mammal in need of such treatment an atherosclerosis, coronary artery disease, coronary heart disease, coronary vascular disease, peripheral vascular disease, dyslipidemia, hyperbetalipoproteinemia, hypoalphalipoproteinemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, familial-hypercholesterolemia or myocardial infarction treating amount of a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable form of said compound.

In addition, the present invention provides pharmaceutical compositions which comprise a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable form of said compound and a pharmaceutically acceptable vehicle, diluent or carrier.

In addition, the present invention provides pharmaceutical compositions for the treatment of atherosclerosis, coronary artery disease, coronary heart disease, coronary vascular disease, peripheral vascular disease, dyslipidemia, hyperbetalipoproteinemia, hypoalphalipoproteinemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, familial-hypercholesterolemia or myocardial infarction in a mammal which comprise a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable form of said compound and a pharmaceutically acceptable vehicle, diluent or carrier.

Moreover, the present invention provides pharmaceutical combination compositions comprising: a therapeutically effective amount of a composition comprising

a first compound, said first compound being a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable form of said compound;

at least one second compound, said second compound being an HMG CoA reductase inhibitor, an MTP/Apo B secretion inhibitor, a PPAR modulator, an antihypertensive, a bile acid reuptake inhibitor, a cholesterol absorption inhibitor, a cholesterol synthesis inhibitor, a fibrate, niacin, slow-release niacin, a combination of niacin and lovastatin, a combination of niacin and simvastatin, a combination of niacin and atorvastatin, a combination of amlodipine and atorvastatin, an ion-exchange resin, an antioxidant, an ACAT

inhibitor or a bile acid sequestrant, or a pharmaceutically acceptable salt of said second compound (preferably an HMG-CoA reductase inhibitor, a PPAR modulator, niacin, fenofibrate, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, rivastatin, rosuvastatin or pitavastatin); and

a pharmaceutical vehicle, diluent or carrier. This composition may be used to treat the aforementioned diseases, including atherosclerosis.

Also, the present invention provides a kit for achieving a therapeutic effect in a mammal comprising packaged in association a first therapeutic agent comprising a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug and a pharmaceutically acceptable carrier, at least one second therapeutic agent comprising a therapeutically effective amount of an HMG CoA reductase inhibitor, an MTP/Apo B secretion inhibitor, a PPAR modulator, an antihypertensive, a bile acid reuptake inhibitor, a cholesterol absorption inhibitor, a cholesterol synthesis inhibitor, a fibrate, niacin, slow-release niacin, a combination of niacin and lovastatin, a combination of niacin and simvastatin, a combination of niacin and atorvastatin, a combination of amlodipine and atorvastatin, an ion-exchange resin, an antioxidant, an ACAT inhibitor or a bile acid sequestrant, or a pharmaceutically acceptable salt of said second compound;and a pharmaceutically acceptable carrier and directions for administration of said first and second agents to achieve the therapeutic effect.

It is to be understood that both the foregoing general description and the following detailed description are exemplary and explanatory only and are not restrictive of the invention, as claimed.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Fig. 1 is a representative differential scanning calorimetry thermogram of trans-(*2R,4S*)- 2-(4-[4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl]-cyclohexyl)-acetamide, form A, (Scan Rate: 5°C per minute; Vertical Axis: Heat Flow (mW); Horizontal Axis: Temperature (°C)).

Fig. 2 is a representative powder X-ray diffraction pattern for trans-(*2R,4S*)- 2-(4-[4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl]-cyclohexyl)-acetamide, form A, (Vertical Axis: Intensity (counts); Horizontal Axis: Two Theta (Degrees)).

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention may be understood more readily by reference to the following detailed description of exemplary embodiments of the invention and the examples included therein.

Before the present compounds, compositions and methods are disclosed and described, it is to be understood that this invention is not limited to specific synthetic methods of making that may of course vary. It is also to be understood that the terminology used herein is for the purpose of describing particular embodiments only and is not intended to be limiting.

The present invention also relates to the pharmaceutically acceptable acid addition salts of compounds of the present invention. The acids which are used to prepare the pharmaceutically acceptable acid addition salts of the aforementioned base compounds of this invention are those which form non-toxic acid addition salts, (i.e., salts containing pharmacologically acceptable anions, such as the hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, nitrate, sulfate, bisulfate, phosphate, acid phosphate, acetate, lactate, citrate,

acid citrate, tartrate, bitartrate, succinate, maleate, fumarate, gluconate, saccharate, benzoate, methanesulfonate, ethanesulfonate, benzenesulfonate, p-toluenesulfonate and pamoate (i.e., 1,1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3- naphthoate)) salts.

The invention also relates to base addition salts of the compounds of the present invention. The chemical bases that may be used as reagents to prepare pharmaceutically acceptable base salts of those compounds of the present invention that are acidic in nature are those that form non-toxic base salts with such compounds. Such non-toxic base salts include, but are not limited to those derived from such pharmacologically acceptable cations such as alkali metal cations (e.g., potassium and sodium) and alkaline earth metal cations (e.g., calcium and magnesium), ammonium or water-soluble amine addition salts such as N-methylglucamine-(meglumine), and the lower alkanolammonium and other base salts of pharmaceutically acceptable organic amines.

The chemist of ordinary skill will recognize that certain compounds of this invention will contain one or more atoms which may be in a particular stereochemical or geometric configuration, giving rise to stereoisomers and configurational isomers. All such isomers and mixtures thereof are included in this invention. Hydrates and solvates of the compounds of this invention are also included.

Where the compounds of the present invention possess two or more stereogenic centers and the absolute or relative stereochemistry is given in the name, the designations R and S refer respectively to each stereogenic center in ascending numerical order (1, 2, 3, etc.) according to the conventional IUPAC number schemes for each molecule. Where the compounds of the present invention possess one or more stereogenic centers and no stereochemistry is given in the name or structure, it is understood that the name or structure is intended to encompass all forms of the compound, including the racemic form.

The compounds of this invention may contain olefin-like double bonds. When such bonds are present, the compounds of the invention exist as cis and trans configurations and as mixtures thereof. The term "cis" refers to the orientation of two substituents with reference to each other and the plane of the ring (either both "up" or both "down"). Analogously, the term "trans" refers to the orientation of two substituents with reference to each other and the plane of the ring (the substituents being on opposite sides of the ring).

Alpha and Beta refer to the orientation of a substituent with reference to the plane of the ring. Beta is above the plane of the ring and Alpha is below the plane of the ring.

This invention also includes isotopically-labeled compounds, which are identical to those described by formulas I and II, except for the fact that one or more atoms are replaced by one or more atoms having specific atomic mass or mass numbers. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, sulfur, fluorine, and chlorine such as ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{18}F, and ^{36}Cl respectively. Compounds of the present invention, prodrugs thereof, and pharmaceutically acceptable salts of the compounds or of the prodrugs which contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of this invention. Certain isotopically-labeled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as ^{3}H and ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated (*i.e.*, ^{3}H), and carbon-14 (*i.e.*, ^{14}C), isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium (*i.e.*, ^{2}H), can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or

reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances. Isotopically labeled compounds of this invention and prodrugs thereof can generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the schemes and/or in the Examples below, by substituting a readily available isotopically labeled reagent for a non-isotopically labeled reagent.

In this specification and in the claims that follow, reference will be made to a number of terms that shall be defined to have the following meanings:

As used herein, the term mammals is meant to refer to all mammals which contain CETP in their plasma, for example, rabbits and primates such as monkeys and humans, including males and females. Certain other mammals e.g., dogs, cats, cattle, goats, sheep and horses do not contain CETP in their plasma and so are not included herein.

The term "treating", "treat" or "treatment" as used herein includes preventative (e.g., prophylactic) and palliative treatment.

By "pharmaceutically acceptable" is meant the carrier, diluent, excipients, and/or salt must be compatible with the other ingredients of the formulation, and not deleterious to the recipient thereof.

"Compounds" when used herein includes any pharmaceutically acceptable derivative or variation, including conformational isomers (e.g., cis and trans isomers) and all optical isomers (e.g., enantiomers and diastereomers), racemic, diastereomeric and other mixtures of such isomers, as well as solvates, hydrates, isomorphs, polymorphs, tautomers, esters, salt forms, and prodrugs. By "tautomers" is meant chemical compounds that may exist in two or more forms of different structure (isomers) in equilibrium, the forms differing, usually, in the position of a hydrogen atom. Various types of tautomerism can occur, including keto-enol, ring-chain and ring-ring tautomerism. The expression "prodrug" refers to compounds that are drug precursors which following administration, release the drug *in vivo* via some chemical or physiological process (e.g., a prodrug on being brought to the physiological pH or through enzyme action is converted to the desired drug form). Exemplary prodrugs upon cleavage release the corresponding free acid, and such hydrolyzable ester-forming residues of the compounds of the present invention include but are not limited to those having a carboxyl moiety wherein the free hydrogen is replaced by $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_2$-$C_7)$alkanoyloxymethyl, 1-(alkanoyloxy)ethyl having from 4 to 9 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkanoyloxy)-ethyl having from 5 to 10 carbon atoms, alkoxycarbonyloxymethyl having from 3 to 6 carbon atoms, 1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 4 to 7 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 5 to 8 carbon atoms, N-(alkoxycarbonyl)aminomethyl having from 3 to 9 carbon atoms, 1-(N-(alkoxycarbonyl)amino)ethyl having from 4 to 10 carbon atoms, 3-phthalidyl, 4-crotonolactonyl, gamma-butyrolacton-4-yl, di-N,N-$(C_1$-$C_2)$alkylamino$(C_2$-$C_3)$alkyl (such as β-dimethylaminoethyl), carbamoyl-$(C_1$-$C_2)$alkyl, N,N-di$(C_1$-$C_2)$alkylcarbamoyl-$(C_1$-$C_2)$alkyl and piperidino-, pyrrolidino- or morpholino$(C_2$-$C_3)$alkyl.

The following paragraphs describe exemplary ring(s) for the generic ring descriptions contained herein.

Exemplary partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to eight membered rings optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl and phenyl. Further exemplary five membered rings include tetrazolyl, triazolyl, 2H-pyrrolyl, 3H-pyrrolyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, pyrrolidinyl, 1,3-dioxolanyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, 2H-imidazolyl, 2-imidazolinyl, imidazolidinyl, pyrazolyl, 2-

pyrazolinyl, pyrazolidinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, 1,2-dithiolyl, 1,3-dithiolyl, 3H-1,2-oxathiolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3,4-oxatriazolyl, 1,2,3,5-oxatriazolyl, 3H-1,2,3-dioxazolyl, 1,2,4-dioxazolyl, 1,3,2-dioxazolyl, 1,3,4-dioxazolyl, 5H-1,2,5-oxathiazolyl and 1,3-oxathiolyl.

Further exemplary six membered rings include 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, pyridinyl, piperidinyl, 1,2-dioxinyl, 1,3-dioxinyl, 1,4-dioxanyl, morpholinyl, 1,4-dithianyl, thiomorpholinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, piperazinyl, 1,3,5-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,3,5-trithianyl, 4H-1,2-oxazinyl, 2H-1,3-oxazinyl, 6H-1,3-oxazinyl, 6H-1,2-oxazinyl, 1,4-oxazinyl, 2H-1,2-oxazinyl, 4H-1,4-oxazinyl, 1,2,5-oxathiazinyl, 1,4-oxazinyl, o-isoxazinyl, p-isoxazinyl, 1,2,5-oxathiazinyl, 1,2,6-oxathiazinyl, 1,4,2-oxadiazinyl and 1,3,5,2-oxadiazinyl.

Further exemplary seven membered rings include azepinyl, oxepinyl, and thiepinyl.

Further exemplary eight membered rings include cyclooctyl, cyclooctenyl and cyclooctadienyl.

Exemplary partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to eight membered bicyclic ring systems optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen include naphthyl, tetrahydronaphthyl, indane, biphenyl ndolizinyl, indolyl, isoindolyl, 3H-indolyl, 1H-isoindolyl, indolinyl, cyclopenta(b)pyridinyl, pyrano(3,4-b)pyrrolyl, benzofuryl, isobenzofuryl, benzo(b)thienyl, benzo(c)thienyl, 1H-indazolyl, indoxazinyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, purinyl, 4H-quinolizinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, 1,8-naphthyridinyl, pteridinyl, indenyl, isoindenyi, naphthyl, tetralinyl, decalinyl, 2H-1-benzopyranyl, pyrido(3,4-b)-pyridinyl, pyrido(3,2-b)-pyridinyl, pyrido(4,3-b)-pyridinyl, 2H-1,3-benzoxazinyl, 2H-1,4-benzoxazinyl, 1H-2,3-benzoxazinyl, 4H-3,1-benzoxazinyl, 2H-1,2-benzoxazinyl and 4H-1,4-benzoxazinyl.

By "halo" or "halogen" is meant chloro, bromo, iodo, or fluoro.

By "alkyl" is meant straight chain saturated hydrocarbon or branched chain saturated hydrocarbon. Exemplary of such alkyl groups (assuming the designated length encompasses the particular example) are methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, tertiary butyl, isobutyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, tertiary pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, 3-methylbutyl, hexyl, isohexyl, heptyl and octyl.

"Alkenyl" referred to herein may be linear or branched, and they may also be cyclic (e.g. cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl) or bicyclic or contain cyclic groups. They contain 1-3 carbon-carbon double bonds, which may be cis or trans.

By "alkoxy" is meant straight chain saturated alkyl or branched chain saturated alkyl bonded through an oxy. Exemplary of such alkoxy groups (assuming the designated length encompasses the particular example) are methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tertiary butoxy, pentoxy, isopentoxy, neopentoxy, tertiary pentoxy, hexoxy, isohexoxy, heptoxy and octoxy.

As used herein the term "mono-N-" or "di-N,N-(C_1-C_x)alkylaminol" refers to the (C_1-C_x)alkyl moiety taken independently when it is di-N,N-(C_1-C_x)alkyl (x refers to integers).

References (e.g., claim 1) to "said carbon" in the phrase "said carbon is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, said carbon is optionally mono-substituted with hydroxy, said carbon is optionally mono-substituted with oxo" refers to each of the carbons in the carbon chain including the connecting carbon.

References to a "nitrogen is optionally mono-, or di-substituted with oxo" herein (e.g., claim 1) refer to a terminal nitrogen which constitutes a nitro functionality.

It is to be understood that if a carbocyclic or heterocyclic moiety may be bonded or otherwise attached to a designated substrate through differing ring atoms without denoting a specific point of attachment, then all possible points are intended, whether through a carbon atom or, for example, a trivalent nitrogen atom. For example, the term "pyridyl" means 2-, 3- or 4-pyridyl, the term "thienyl" means 2- or 3-thienyl, and so forth.

As used herein, the expressions "reaction-inert solvent" and "inert solvent" refer to a solvent or a mixture thereof which does not interact with starting materials, reagents, intermediates or products in a manner which adversely affects the yield of the desired product.

In one embodiment of the compounds of the present invention, R^2 is methyl, ethyl, 2-propyl, cyclopropyl, tert-butyl, or cyclobutyl; R^4 is V^0 optionally substituted with $(R^9)_n$; and R^5, R^6, R^7, and R^8 are each independently hydrogen, halogen, methyl, cyano, OCF_3 or CF_3.

In another embodiment, R^4 is tetrazole or oxadiazole each optionally substituted with (C_1-C_4)alkyl wherein the (C_1-C_4)alkyl is optionally substituted with one to six fluorines.

In another embodiment, R^2 is ethyl or methyl; and R^4 is 2-methyl-tetrazol-5-yl.

In another embodiment, R^1 is W-O-Y; and Y is methyl, ethyl, 1-propyl, 2-propyl or tert-butyl.

In another embodiment, R^1 is W-Y; Y is Z or (C_1-C_{10})alkyl wherein said (C_1-C_{10})alkyl substituent is optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, oxo, amino, amido, (C_1-C_6)alkoxy, carboxy, hydroxy and (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl; and Z is (C_3-C_8)cycloalkyl optionally substituted independently with one or two oxo, amino, amido, carboxy, (C_1-C_6)alkoxy, or (C_1-C_6)alkyl, wherein said (C_1-C_6)alkyl substituent is optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, oxo, amino, amido, (C_1-C_6)alkoxy, carboxy, hydroxy and (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl.

In another embodiment, R^1 is Y; Y is (C_1-C_6)alkyl substituted with Z; and Z is (C_3-C_8)cycloalkyl optionally substituted independently with one or two oxo, amino, amido, carboxy, (C_1-C_6)alkoxy, or (C_1-C_6)alkyl, wherein said (C_1-C_6)alkyl substituent is optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, oxo, amino, amido, (C_1-C_6)alkoxy, carboxy, hydroxy and (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl.

In another embodiment, R^2 is ethyl or methyl; and Z is cyclohexyl optionally substituted with one or two amido, carboxy, (C_1-C_6)alkoxy, or (C_1-C_6)alkyl, wherein said (C_1-C_6)alkyl substituent is optionally substituted with one, two or three substituents selected from halo, oxo, amino, amido, (C_1-C_6)alkoxy, carboxy, hydroxy and (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl.

In second embodiment of the compounds of the present invention, R^2 is methyl, ethyl, 2-propyl, cyclopropyl, tert-butyl, or cyclobutyl; R^4 is -COO(C_1-C_4)alkyl, cyano, -CHO, -$CONH_2$, or -CO(C_1-C_4)alkyl; and R^5, R^6, R^7, and R^8 are each independently hydrogen, halogen, methyl, cyano, OCF_3 or CF_3.

In another embodiment, R^1 is Y; and Z is present and Z is (C_3-C_8)cycloalkyl optionally substituted independently with one, two or three halo, hydroxy, amido, carboxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl, or (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, wherein said (C_1-C_6)alkyl substituent is optionally substituted with one, two or three

substituents independently selected from halo, oxo, hydroxyl, amino, amido, (C_1-C_6)alkoxy, carboxy, and (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl.

In another embodiment,Y is methyl, ethyl, 1-propyl, 2-propyl or tert-butyl, and Y is substituted with Z; and Z is cyclobutyl, cyclopentyl, or cyclohexyl, and Z is optionally substituted independently with one or two oxo, amino, amido, carboxy, (C_1-C_6)alkoxy, or (C_1-C_6)alkyl, wherein said (C_1-C_6)alkyl substituent is optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, oxo, amino, amido, (C_1-C_6)alkoxy, carboxy, hydroxy and (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl.

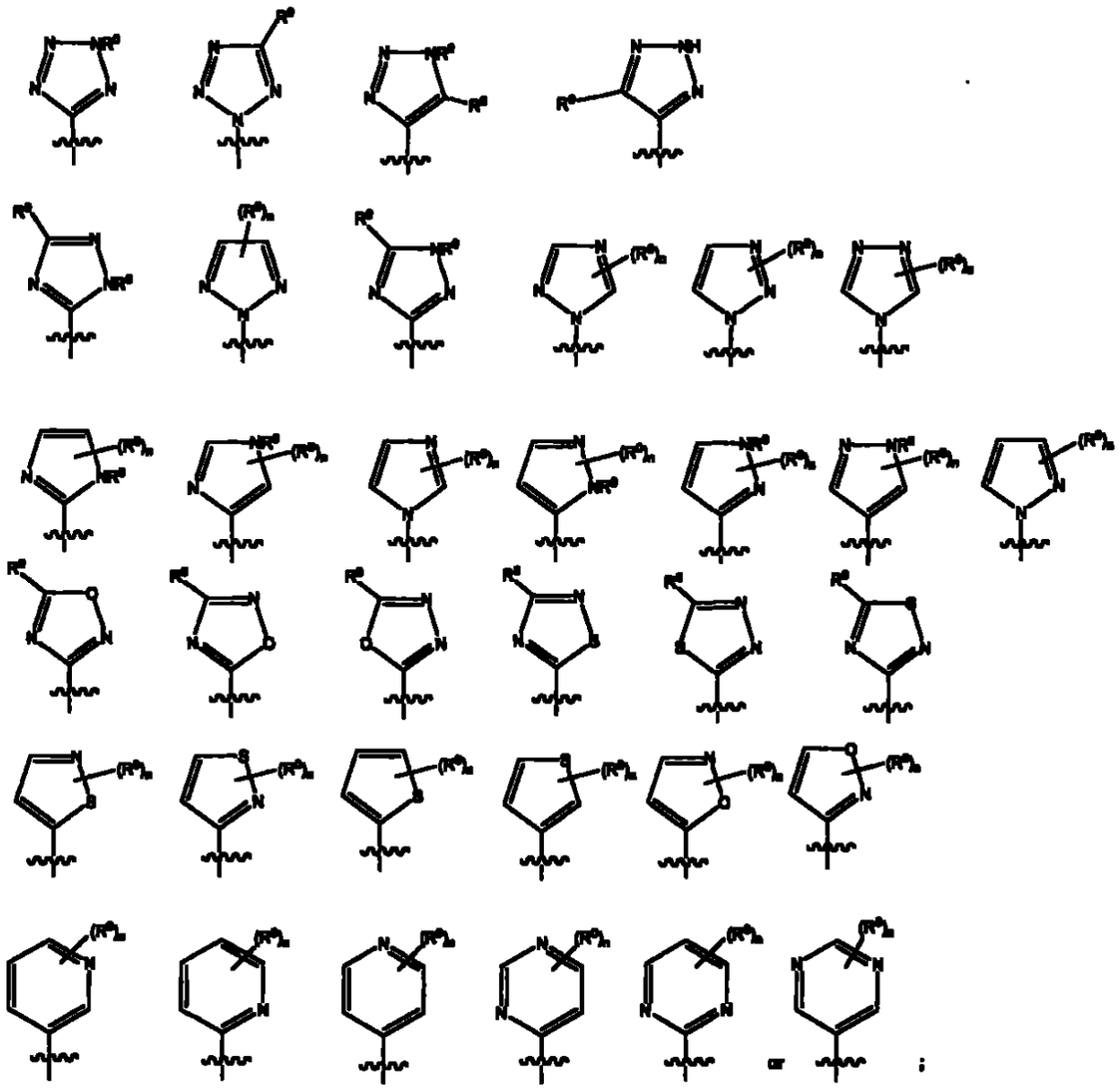
In another embodiment, R^2 is ethyl or methyl; and R^4 is $-COOCH_3$, cyano, -CHO, $-CONH_2$, or $-COCH_3$.

In another embodiment, R^1 is W-Y; and Z is present and Z is (C_3-C_8)cycloalkyl optionally substituted independently with one, two or three halo, hydroxy, amido, carboxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl, or (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, wherein said (C_1-C_6)alkyl substituent is optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, oxo, amino, amido, (C_1-C_6)alkoxy, carboxy, hydroxy and (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl.

In another embodiment, R^2 is ethyl or methyl; and Z is cyclohexyl optionally substituted with one or two amido, carboxy, (C_1-C_6)alkoxy, or (C_1-C_6)alkyl, wherein said (C_1-C_6)alkyl substituent is optionally substituted with one, two or three substituents selected from halo, oxo, amino, amido, (C_1-C_6)alkoxy, carboxy, hydroxy and (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl.

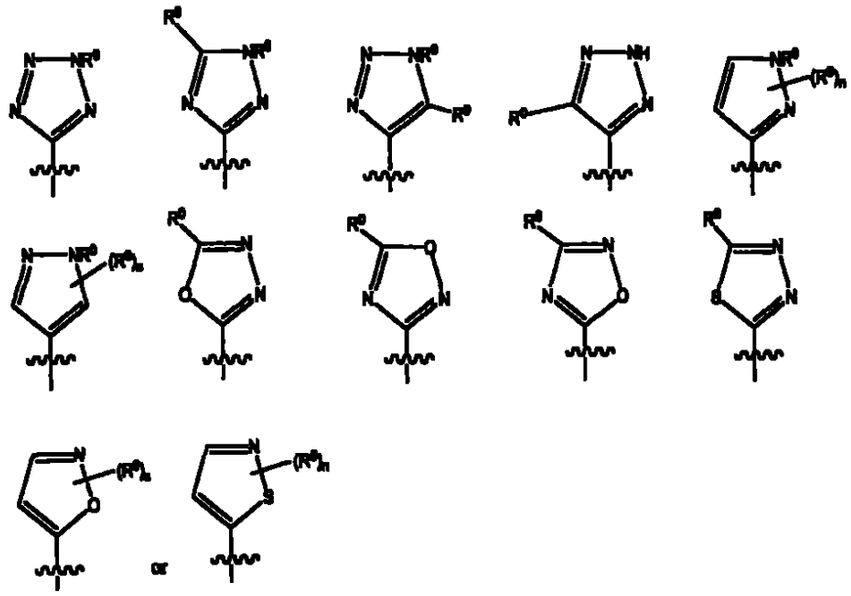
In another embodiment, Z is cyclohexyl substituted with amido, carboxy or (C_1-C_6)alkyl, wherein said (C_1-C_6)alkyl substituent is optionally substituted with halo, oxo, amino, amido, carboxy, hydroxy, or (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl.

In yet another embodiment, V^0 is

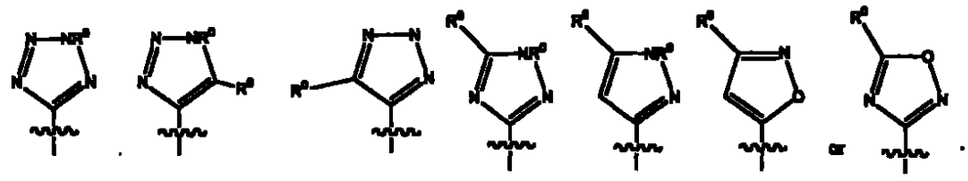


wherein each R^0 is independently hydrogen, (C_1-C_3)alkyl, (C_1-C_3)alkoxy, hydroxy, or halo, wherein said (C_1-C_3)alkyl or (C_1-C_3)alkoxy is optionally independently substituted with one to nine halo or one hydroxy.

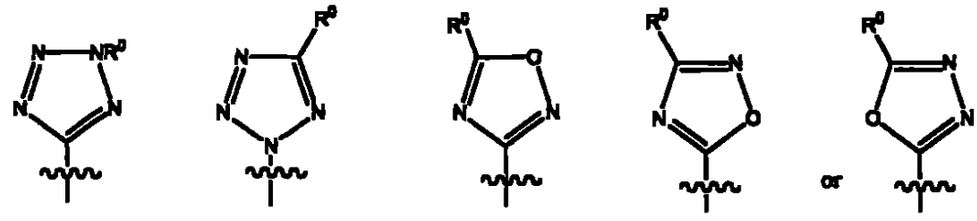
In another embodiment, V^0 is



In another embodiment, V^0 is



In another embodiment, V^0 is



wherein each R^0 is independently hydrogen, $(C_1\text{-}C_3)$alkyl, $(C_1\text{-}C_3)$alkoxy, hydroxy, or halo, wherein said $(C_1\text{-}C_3)$alkyl or $(C_1\text{-}C_3)$alkoxy is optionally independently substituted with 1 to nine halo or one hydroxy.

In one embodiment of the method of the present invention, atherosclerosis is treated.

In another embodiment of the method of the present invention, peripheral vascular disease is treated.

In another embodiment of the method of the present invention, dyslipidemia is treated.

In another embodiment of the method of the present invention, hyperbetalipoproteinemia is treated.

In another embodiment of the method of the present invention, hypoalphalipoproteinemia is treated.

In another embodiment of the method of the present invention, familial-hypercholesterolemia is treated.

In another embodiment of the method of the present invention, coronary artery disease is treated.

In another embodiment of the method of the present invention, myocardial infarction is treated.

In one embodiment of the combination or kit of the present invention, the second compound is an HMG-CoA reductase inhibitor or a PPAR modulator.

In another embodiment of the combination or kit of the present invention, the second compound is fenofibrate, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, rivastatin, rosuvastatin or pitavastatin.

In another embodiment of the combination or kit of the present invention, the combination may comprise a cholesterol absorption inhibitor, wherein the cholesterol absorption inhibitor may be ezetimibe.

In another embodiment of the combination or kit of the present invention, said first compound is a compound of Formula III and said second compound is atorvastatin, or pharmaceutically acceptable salts thereof.

In one embodiment of the pharmaceutical composition, at least a major portion of the compound of claim 1 or 10 is amorphous, and the pharmaceutically acceptable vehicle, diluent or carrier comprises at least one of a polymer and a substrate having a surface area of at least 20 m^2/g. Moreover, the compound and the polymer may be in the form of a solid amorphous dispersion, or the compound is adsorbed onto said substrate. Furthermore, the polymer may comprise hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, hydroxypropyl methylcellulose, or polyvinylpyrrolidone.

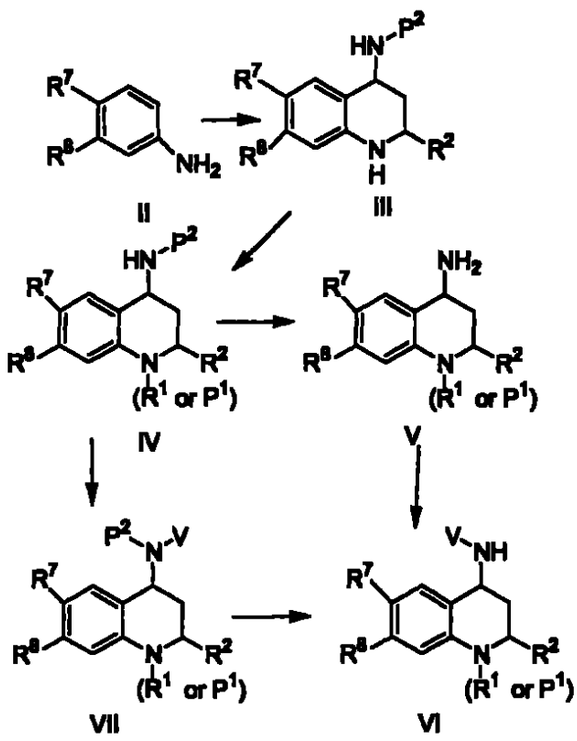
The compounds of the present invention may have the advantage of having a pharmaceutically acceptable crystalline form. Furthermore, the compounds of the present invention may have the advantage of reduced hypertensive activity.

In general, the compounds of this invention may be made by processes which include processes analogous to those known in the chemical arts, particularly in light of the description contained herein. Certain processes for the manufacture of the compounds of this invention are provided as further features of the invention and are illustrated by the following reaction schemes. Other processes may be described in the experimental section.

Analogous processes are disclosed in the following U.S. patents, which are hereby incorporated by reference herein in their entirety: U.S. Patent 6,140,342; U.S. Patent 6,362,198; U.S. Patent 6,147,090; U.S. Patent 6, 395,751; U.S. Patent 6,147,089; U.S. Patent 6,310,075; U.S. Patent No. 6,197,786; U.S. Patent 6,140,343; U.S. Patent 6,469,478; and International Publication No. WO 00/17164.

The Reaction Schemes herein described are intended to provide a general description of the methodology employed in the preparation of many of the Examples given. However, it will be evident from the detailed descriptions given in the Experimental section that the modes of preparation employed extend further than the general procedures described herein. In particular, it is noted that the compounds prepared according to these Schemes may be modified further to provide new Examples within the scope of this invention. For example, an ester functionality may be reacted further using procedures well known to those skilled in the art to give another ester, an amide, a carbinol or a ketone.

SCHEME 1



SCHEME 1

According to reaction Scheme 1, the desired compounds of Formula III wherein R^2, R^7 and R^8 are as described and P^2 is an appropriate protecting group may be prepared from the appropriate Formula II aromatic amine. The Formula III tetrahydroquinoline is prepared by treating the appropriate Formula II aromatic amine with the requisite carboxaldehyde in an inert solvent such as a hydrocarbon (e.g., hexanes, pentanes or cyclohexane), an aromatic hydrocarbon (e.g., benzene, toluene or xylene), a halocarbon (e.g., dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride or dichloroethane), an ether (e.g., diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, dioxane, dimethoxyethane, methyl tert-butyl ether, etc.), a nitrile (e.g., acetonitrile or propionitrile), a nitroalkane (e.g., nitromethane or nitrobenzene), preferably dichloromethane with a dehydrating agent (e.g., sodium sulfate or magnesium sulfate) at a temperature of about 0°C to about 100°C (preferably ambient temperature) for 1-24 hours (preferably 1 hour). The resulting solution is treated with a suitably substituted (e.g., benzyloxycarbonyl, t-butoxycarbonyl, methoxycarbonyl, formyl-, acetyl-, diallyl- or dibenzyl-), preferably carboxybenzyloxy-, N-vinyl species and with a Lewis acid (e.g., boron trifluoride, boron trifluoride etherate, zinc chloride, titanium tetrachloride, iron trichloride, aluminum trichloride, alkyl aluminum dichloride, dialkyl aluminum chloride or ytterbium (III) triflate; preferably boron trifluoride etherate) or a protic acid such as a hydrohalogenic acid (e.g., fluoro, chloro, bromo or iodo), an alkyl sulfonic acid (e.g., p-toluene, methane or trifluoromethane) or carboxylic acid (e.g., formic, acetic, trifluoroacetic or benzoic) at a temperature of from about -78°C to about 50°C (preferably ambient temperature) for 0.1 to 24 hours (preferably 1 hour).

Alternatively, the Formula II amine and appropriate carboxaldehyde may be condensed by treating a solution of the amine and an alkyl amine base (preferably triethylamine) in a polar aprotic solvent

(preferably dichloromethane) with titanium tetrachloride in a polar aprotic solvent (preferably in dichloromethane) at a temperature between about -78°C to about 40°C (preferably 0°C) followed by treatment with the carboxaldehyde at a temperature between about -78°C to about 40°C (preferably 0°C). The reaction is allowed to proceed for about 0.1 to about 10 hours (preferably 1 hour) at a temperature between about 0°C to about 40°C (preferably room temperature) yielding the imine which is reacted with the N-vinyl species as above.

The compounds of Formula IV wherein R^1, R^2, R^7 and R^8 are as described above and P^1 and P^2 are protecting groups may be prepared from the corresponding Formula III amine by various amine reaction routes known to those skilled in the art. Thus, the Formula IV may be prepared from the corresponding Formula III tetrahydroquinoline employing standard methods for derivatizing amines into the functional groups described for R^1 above, see Richard Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc., New York, 1989 and Jerry March, Advanced Organic Chemistry, John Wiley & Sons, New York, 1985. For example, a Formula III compound is treated with the appropriate carbonyl chloride, sulfonyl chloride, or sulfinyl chloride, isocyanate or thioisocyanate in a polar aprotic solvent (preferably dichloromethane) in the presence of a base (preferably pyridine) at a temperature of from about -78°C to about 100°C (preferably starting at 0°C and letting warm to room temperature) for a period of 1 to 24 hours (preferably 12 hours).

Formula IV carbamate compounds (wherein R^1 is W-O-Y and W=C(O)) may be prepared from the Formula III amines via the corresponding carbamoyl chlorides by treating the Formula III amine with a phosgene solution in a hydrocarbon solvent (preferably toluene) at a temperature between about 0°C and about 200°C (preferably at reflux) for between 0.1 and 24 hours (preferably 2 hours). The corresponding carbamate may be prepared by treating a solution of the carbamoyl chlorides (prepared as described above) with the appropriate alcohol and a suitable base (preferably sodium hydride) in a polar solvent (preferably dioxane) at a temperature between about -78°C and about 100°C (preferably ambient temperature) for between 1 and 24 hours (preferably 12 hours).

Alternatively, the corresponding carbamate may be prepared by treating a solution of the carbamoyl chlorides at a temperature between about 0°C and about 200°C in the appropriate alcohol for between 1 and 240 hours (preferably 24 hours).

The Formula IV compound wherein R^1 is Y may be prepared using methods known to those skilled in the art to introduce Y substituents such as an alkyl or alkyl linked substituent. Methods include, for example, formation of the amide from the amine of Formula III and an activated carboxylic acid followed by reduction of the amide with borane in an etheral solvent such as tetrahydrofuran. Alternatively, the alkyl or alkyl linked substituent may be appended by reduction after condensing the amine of Formula III with the required carbonyl containing reactant. Also, the amine of Formula III may be reacted with the appropriate alkyl or aryl halide according to methods known to those skilled in the art.

Thus, the Formula III amine and an acid (e.g., halogenic, sulfuric, sulfonic or carboxylic, preferably acetic) are treated with the appropriate carbonyl containing reactant in a polar solvent (preferably ethanol) at a temperature of about 0°C to about 100°C (preferably room temperature) for about 0.1 to 24 hours (preferably 1 hour) followed by treatment with a hydride source (e.g., sodium borohydride, sodium

cyanoborohydride, preferably sodium triacetoxyborohydride) at a temperature of about 0°C to about 100°C (preferably ambient temperature) for 0.1 to 100 hours (preferably 5 hours).

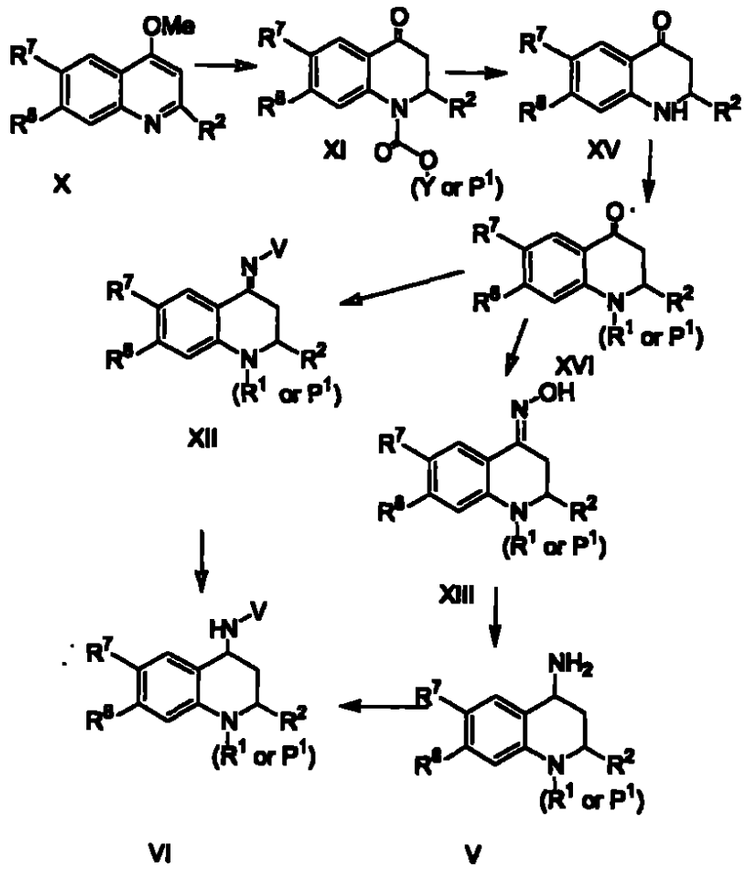
The Formula V amine wherein R^1, R^2, R^7 and R^8 are as described above and P^1 is a protecting group may be prepared from the corresponding Formula IV compound by deprotection (P^5) using methods known to those skilled in the art, including hydrogenolysis, treatment with an acid (e.g., trifluoroacetic acid, hydrobromic), a base (sodium hydroxide), or reaction with a nucleophile (e.g. sodium methylthiolate, sodium cyanide, etc.) and for the trialkylsilylethoxy carbonyl group a fluoride is used (e.g., tetrabutyl ammonium fluoride). For removal of a benzyloxycarbonyl group, hydrogenolysis is performed by treating the Formula IV compound with a hydride source (e.g., 1 to 10 atmospheres of hydrogen gas, cyclohexane or ammonium formate) in the presence of a suitable catalyst (e.g., 5-20% palladium on carbon, palladium hydroxide; preferably 10% palladium on carbon) in a polar solvent (e.g., methanol, ethanol or ethyl acetate; preferably ethanol) at a temperature between about -78°C and about 100°C, preferably ambient temperature, for 0.1 to 24 hours, preferably 1 hour.

The compounds of Formula VI of Scheme 1 wherein V is benzyl substituted with R^5 and R^6 as described above may be prepared from the corresponding Formula V amine by various amine reaction routes known to those skilled in the art including, for example, the methods described for the introduction of the R^1 substituent in the transformation of the compounds of Formula III to the compounds of Formula IV. Methods include, for example, formation of an amide from the amine of Formula V and an activated carboxylic acid followed by reduction of the amide with borane in an etheral solvent such as tetrahydrofuran. Alternatively, an alkyl or alkyl linked substituent may be appended by reduction of the appropriate imine, the imine being formed by condensing the amine of Formula V with the required carbonyl containing reactant. Also, the amine of Formula V may be reacted with the appropriate alkyl halide according to methods known to those skilled in the art.

Thus, the Formula V amine and an acid (e.g., halogenic, sulfuric, sulfonic or carboxylic, preferably hydrochloric) are treated with the appropriate carbonyl containing reagent in a polar solvent (preferably dichloromethane) at a temperature of about 0°C to about 100°C (preferably room temperature) for about 0.1 to 24 hours (preferably 1 hour) followed by treatment with a hydride source (e.g., sodium borohydride or sodium cyanoborohydride; preferably sodium triacetoxyborohydride) at a temperature of about 0°C to about 100°C (preferably ambient temperature) for 0.1 to 100 hours (preferably 5 hours).

The Formula VII compounds of Scheme 1 may be prepared from the corresponding Formula IV compound by methods known to those skilled in the art; for example, the methods described for the introduction of the V substituent above in the transformation of the Formula V compound to the Formula VI compound. Following this, the corresponding Formula VI compound may be prepared from the Formula VII compound by appropriate deprotection such as the methods described above for the transformation of the Formula IV compound to the Formula V compound.

SCHEME 2



SCHEME 2

According to Scheme 2, the Formula XI dihydroquinolone compounds wherein R^2, R^7, R^8 and Y are as described above, and P^1 is a protecting group, may be prepared from the corresponding Formula X quinolines by treatment with an organometallic species and a chloroformate followed by hydrolysis. Thus, a mixture of the Formula X quinoline and an excess (preferably 1.5 equivalents) of a organomagnesium species (Grignard reagent) in a polar aprotic solvent (e.g., diethyl ether or dichloromethane; preferably tetrahydrofuran) is treated with an excess (preferably 1.5 equivalents) of a Y- or P^1-chloroformate at a temperature between about -100°C and about 70°C (preferably -78°C) followed by warming to a temperature between about 0°C and about 70°C (preferably ambient temperature) for between 0.1 and 24 hours (preferably 1 hour). The resulting mixture is combined with an excess (preferably 2 equivalents) of an aqueous acid (preferably 1 molar hydrochloric acid) and mixed vigorously for between 0.1 and 24 hours (preferably 1 hour, or until hydrolysis of the intermediate enol ether is determined to be complete).

Of course, the Formula XI compounds are the Formula XVI compounds wherein R^1 is -C(O)OY or P^1 is -C(O)OP^1 without further transformation.

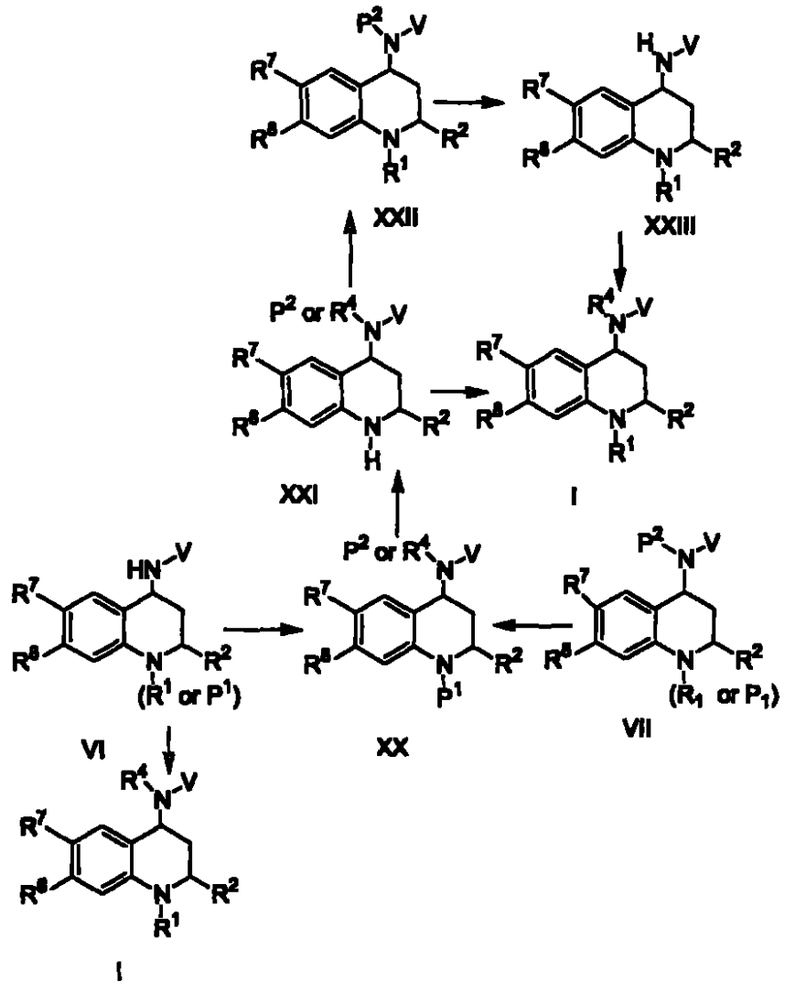
The Formula XV compounds may be prepared from the corresponding Formula XI dihydroquinolone (wherein the compound of Formula XI contains P^1) by appropriate deprotection (including spontaneous decarboxylation) as described for the transformation of the Formula IV compound to the Formula V compound.

The Formula XVI compounds wherein P^1 is a protecting group may be prepared from the corresponding Formula XV dihydroquinolone as described for the transformation of the Formula III compound to the Formula IV compound. In certain cases where the reagent has also reacted on the 4-position carbonyl oxygen, the substituent may be conveniently removed by treatment with acid (e.g., aqueous HCl) or base (e.g., aqueous sodium hydroxide).

The Formula VI amine compounds wherein V is benzyl substituted with R^8 and R^9 as described above may be prepared from the corresponding Formula XVI dihydroquinolone by a reductive amination sequence. The Formula XVI dihydroquinolone, an excess (preferably 1.1 equivalents) of an V-amine and an excess (preferably 7 equivalents) of an amine base (preferably triethylamine) in a polar solvent (preferably dichloromethane) are treated with 0.5 to 1.0 equivalents (preferably 0.55 equivalents) of titanium tetrachloride as a solution in a suitable polar solvent (preferably dichloromethane) at a temperature between about 0°C and about 40°C (preferably ambient temperature) for between 1 to 24 hours (preferably 12 hours). The resulting Formula XII imine is reduced by treatment with a reducing agent (preferably sodium borohydride) in an appropriate polar solvent (preferably ethanol) at a temperature between about 0°C and about 80°C (preferably room temperature) for between 1 and 24 hours (preferably 12 hours) resulting in a mixture of diastereomeric Formula VI amines, generally favoring the trans isomer. Alternatively, the reduction may be performed by treating the Formula XII imine directly with an excess (preferably 5 equivalents) of zinc borohydride as a solution in ether (preferably 0.2 molar) at a temperature between about 0°C and about 40°C (preferably ambient temperature) for between 1 and 24 hours (preferably 12 hours) resulting in a mixture of diastereomeric Formula VI, amines, generally favoring the cis isomer.

Alternatively, the Formula VI amine may be prepared from the corresponding Formula XVI dihydroquinolones by formation of an oxime, reduction and substitution of the amine. Thus, the Formula XVI dihydroquinolone, excess (preferably 3 equivalents) hydroxylamine hydrochloride and an excess (preferably 2.5 equivalents) of base (preferably sodium acetate) are reacted at a temperature between about 0°C and about 100°C (preferably at reflux) for between 1 and 24 hours (preferably 2 hours) in a polar solvent (preferably ethanol). The resulting Formula XIII oxime is treated with excess (preferably 6 equivalents) aqueous base (preferably 2N potassium hydroxide) in a polar solvent (preferably ethanol) and an excess (preferably 4 equivalents) of a nickel-aluminum alloy (preferably 1:1 by weight) at a temperature between about 0°C and about 100°C (preferably ambient temperature) for between 0.25 and 24 hours (preferably 1 hour). The resulting Formula V amine is obtained as a diastereomeric mixture (generally favoring the cis isomer). The Formula VI secondary amine may be prepared from the appropriate Formula V amine as described in Scheme 1 for the transformation of the Formula V compound to the Formula VI compound.

SCHEME 3



SCHEME 3

According to Scheme 3, the Formula I compounds wherein V is benzyl substituted with R^8 and R^6, and R^1, R^2, R^4, R^7, and R^8 are as described above may be prepared from the appropriate Formula VI compounds using methods known to those skilled in the art; including, for example, the methods described for the introduction of the R^1 substituent in the transformation of the compounds of Formula III to the compounds of Formula IV.

Alternatively, according to Scheme 3, where appropriate, if the functionality at R^1 is incompatible with the reaction to form the Formula I compound, then the P^1 protected Formula VI compound may be transformed to the Formula I compound through protection/deprotection sequences and introduction of the desired substituents. Thus, the Formula VI amine is treated with the appropriate reagent (e.g., protecting group precursor, activated carbonate (e.g., chloroformate, dicarbonate or carbonyl imidazole)) in a polar solvent (preferably dichloromethane) in the presence of an excess of amine base (preferably pyridine) at a temperature between about -20°C and about 40 °C (preferably ambient temperature) for between 1 and 24 hours (preferably 12 hours) to yield the Formula XX compound.

Also, the Formula XX compounds, wherein P^2 is a protecting group may be obtained as shown in Scheme I for the Formula VII compounds (having P^1).

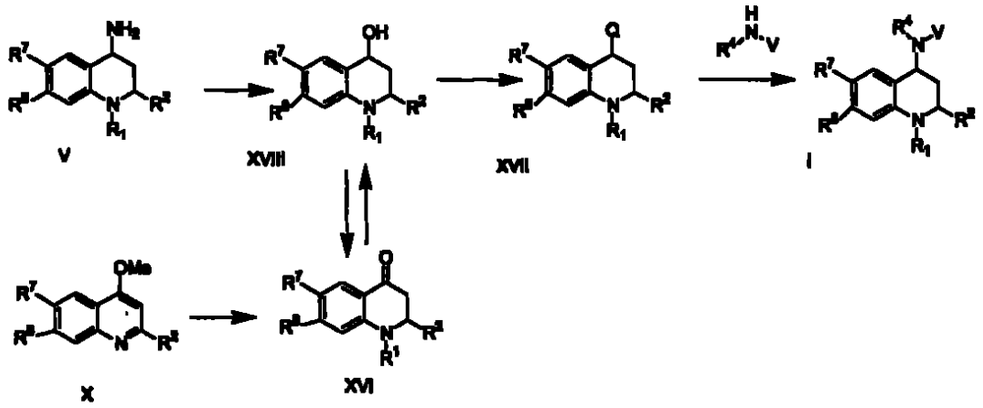
The Formula XXI amines may be prepared from the Formula XX compound by selective deprotection of P^1. When P^1 is, for example, t-butoxycarbonyl, the Formula XXI compound is conveniently prepared by treatment with an acid (preferably trifluoroacetic acid) at a temperature between about 0°C and 100°C (preferably room temperature) for 0.1 to 24 hours (preferably 1 hour).

The compounds of Formula I or compounds of Formula XXII may be prepared from the corresponding Formula XXI amine (wherein R^4 or P^2 is present respectively) by various amine reaction routes known to those skilled in the art, for example, those described in Scheme I for the transformation of the Formula III compound to the Formula IV compound.

The Formula XXIII amines may be prepared from the Formula XXII compounds by suitable deprotection. When P^2 is, for example, benzyloxycarbonyl, the Formula XXIII compound is prepared by treatment with an excess of a hydride source (e.g., cyclohexene, hydrogen gas or preferably ammonium formate) in the presence of 0.01 to 2 equivalents (preferably 0.1 equivalent) of a suitable catalyst (preferably 10% palladium on carbon) in a polar solvent (preferably ethanol) at a temperature between about 0°C and about 100°C (preferably room temperature) for 0.1 to 24 hours (preferably 1 hour).

The Formula I compound wherein R^4 is as described above may be prepared using the methods described for the conversion of the Formula VI compound to the Formula I compound in Scheme 3 above.

SCHEME 4



SCHEME 4

According to reaction Scheme 4, the desired compounds I wherein R^1, R^2, R^4, R^7, and R^8 are as defined above, and V is benzyl substituted with R^5 and R^6 as defined above, may be prepared as a mixture of diastereoisomers from the corresponding Formula XVII compounds by reaction with a compound $VNHR^4$ in the presence of a suitable base such as 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene , diisopropylethylamine, triethylamine or sodium hydride in a reaction inert solvent such as N,N-dimethylformamide, dimethylsulfoxide, acetonitrile or toluene at a temperature between 0°C to 60°C, typically ambient.

The desired Formula XVII compounds of Scheme 4 wherein Q is a leaving group such as chlorine, bromine, methanesulfonyloxy or p-toluenesulfonyloxy may be prepared as a mixture of diastereoisomers from the corresponding Formula XVIII compounds by reaction with the appropriate reagent such as methanesulfonyl chloride or toluenesulfonyl chloride in the presence of a suitable base such as

diisopropylethylamine or triethylamine in a reaction inert solvent such as N,N-dimethylformamide, dimethylsulfoxide, chloroform, methylene chloride or toluene at a temperature between 0°C to 60°C, typically ambient. Other suitable reagents for formation of the Formula XVII compounds include phosphorus (III) chloride, phosphorus (III) bromide and thionyl chloride optionally in a reaction inert solvent such as chloroform, methylene chloride, pyridine or toluene at a temperature between 0°C to 60°C, typically ambient. The desired Formula XVIII compounds of Scheme 4 may be prepared as a mixture of diastereoisomers from the corresponding Formula XVI compounds by reduction of the carbonyl group using methods and reagents well known to those skilled in the arts, such as can be found in L.A. Paquette (Ed), Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Chichester, England, 1995, for example using sodium borohydride in an alcohol solvent such as methanol of ethanol at a temperature between 0°C to 60°C, typically ambient or using potassium tri-sec-butylborohydride (K-Selectride®) in a reaction inert solvent such as tetrahydrofuran or diethyl ether at a temperature between -78°C to 25°C, typically 0°C.

In an alternative procedure, the desired Formula XVIII compounds may be obtained by treatment of the corresponding Formula V compounds with sodium nitrite in the presence of an acid, preferably acetic acid, followed by hydrolysis with a suitable base such as lithium, sodium, or potassium hydroxide, preferably sodium hydroxide in a suitable hydroxylic solvent such as ethanol to give the desired Formula XVIII compounds. Methods for the preparation of Formula V compounds are described in US Patent 6197786 and International Application WO 0140190.

The desired Formula XVI compounds of Scheme 4 wherein R^1 is an alkoxycarbonyl group may be prepared from the corresponding 4-methoxyquinoline compounds of Formula X by treatment with an organomagnesium derivative of the R^2 group together with an acylating agent such as ethyl chloroformate at a temperature between -100°C to 70°C, typically -78°C in a reaction inert solvent such as tetrahydrofuran followed by warming to a temperature between 0°C and about 70°C (preferably ambient) for between 0.1 and 24hr, preferably 1hr, followed by hydrolysis in aqueous acid, preferably 1N hydrochloric acid to give the desired Formula IX compounds, as described in US Patent 6197786.

In an alternative procedure, the desired Formula XVI compounds may be obtained by oxidation of the corresponding Formula XVIII compounds using a variety of methods and reagents well known to those skilled in the arts, such as can be found in L.A. Paquette (Ed), Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Chichester, England, 1995, for example pyridinium chlorochromate and aqueous sodium hypochlorite in the presence of a catalytic amount of 2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy (TEMPO) free radical and catalytic potassium bromide in a suitable reaction inert solvent such as methylene chloride, or alternatively with acetic anhydride and dimethylsulfoxide.

As an initial note, in the preparation of compounds, it is noted that some of the preparation methods useful for the preparation of the compounds described herein may require protection of remote functionality (e.g., primary amine, secondary amine, carboxyl in intermediates). The need for such protection will vary depending on the nature of the remote functionality and the conditions of the preparation methods. The need for such protection is readily determined by one skilled in the art. The use of such protection/deprotection methods is also within the skill in the art. For a general description of protecting groups and their use, see T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

For example, in the reaction schemes, certain compounds contain primary amines or carboxylic acid functionalities which may interfere with reactions at other sites of the molecule if left unprotected. Accordingly, such functionalities may be protected by an appropriate protecting group which may be removed in a subsequent step. Suitable protecting groups for amine and carboxylic acid protection include those protecting groups commonly used in peptide synthesis (such as N-t-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, and 9-fluorenylmethylenoxycarbonyl for amines and lower alkyl or benzyl esters for carboxylic acids) which are generally not chemically reactive under the reaction conditions described and can typically be removed without chemically altering other functionality in the compound.

Prodrugs of the compounds of the present invention may be prepared according to methods known to those skilled in the art. Exemplary processes are described below.

Prodrugs of this invention where a carboxyl group in a carboxylic acid of the compounds is replaced by an ester may be prepared by combining the carboxylic acid with the appropriate alkyl halide in the presence of a base such as potassium carbonate in an inert solvent such as dimethylformamide at a temperature of about 0 to 100°C for about 1 to about 24 hours. Alternatively the acid is combined with an appropriate alcohol as solvent in the presence of a catalytic amount of acid such as concentrated sulfuric acid at a temperature of about 20 to 100°C, preferably at a reflux, for about 1 hour to about 24 hours. Another method is the reaction of the acid with a stoichiometric amount of the alcohol in the presence of a catalytic amount of acid in an inert solvent such as toluene or tetrahydrofuran, with concomitant removal of the water being produced by physical (e.g., Dean-Stark trap) or chemical (e.g., molecular sieves) means.

Prodrugs of this invention where an alcohol function has been derivatized as an ether may be prepared by combining the alcohol with the appropriate alkyl bromide or iodide in the presence of a base such as potassium carbonate in an inert solvent such as dimethylformamide at a temperature of about 0 to 100°C for about 1 to about 24 hours. Alkanoylaminomethyl ethers may be obtained by reaction of the alcohol with a bis-(alkanoylamino)methane in the presence of a catalytic amount of acid in an inert solvent such as tetrahydrofuran, according to a method described in US 4,997,984. Alternatively, these compounds may be prepared by the methods described by Hoffman et al. in J. Org. Chem. 1994, 59, 3530.

Glycosides are prepared by reaction of the alcohol and a carbohydrate in an inert solvent such as toluene in the presence of acid. Typically the water formed in the reaction is removed as it is being formed as described above. An alternate procedure is the reaction of the alcohol with a suitably protected glycosyl halide in the presence of base followed by deprotection.

N-(1-hydroxyalkyl) amides, N-(1-hydroxy-1-(alkoxycarbonyl)methyl) amides may be prepared by the reaction of the parent amide with the appropriate aldehyde under neutral or basic conditions (e.g., sodium ethoxide in ethanol) at temperatures between 25 and 70°C. N-alkoxymethyl or N-1-(alkoxy)alkyl derivatives can be obtained by reaction of the N-unsubstituted compound with the necessary alkyl halide in the presence of a base in an inert solvent.

The compounds of this invention may also be used in conjunction with other pharmaceutical agents (e.g., LDL-cholesterol lowering agents, triglyceride lowering agents) for the treatment of the disease/conditions described herein. For example, they may be used in combination with a HMG-CoA reductase inhibitor, a cholesterol synthesis inhibitor, a cholesterol absorption inhibitor, another CETP inhibitor, a MTP/Apo B secretion inhibitor, a PPAR modulator and other cholesterol lowering agents such

as a fibrate, niacin, an ion-exchange resin, an antioxidant, an ACAT inhibitor, and a bile acid sequestrant. Other pharmaceutical agents would also include the following: a bile acid reuptake inhibitor, an ileal bile acid transporter inhibitor, an ACC inhibitor, an antihypertensive (such as NORVASC®), a selective estrogen receptor modulator, a selective androgen receptor modulator, an antibiotic, an antidiabetic (such as metformin, a PPARγ activator, a sulfonylurea, insulin, an aldose reductase inhibitor (ARI) and a sorbitol dehydrogenase inhibitor (SDI)), and aspirin (acetylsalicylic acid or a nitric oxide releasing aspirin). A slow-release form of niacin is available and is known as Niaspan. Niacin may also be combined with other therapeutic agents such as statins, i.e. lovastatin, which is an HMG-CoA reductase inhibitor and described further below. This combination therapy is known as ADVICOR® (Kos Pharmaceuticals Inc.) In combination therapy treatment, both the compounds of this invention and the other drug therapies are administered to mammals (e.g., humans, male or female) by conventional methods.

Any HMG-CoA reductase inhibitor may be used in the combination aspect of this invention. The term HMG-CoA reductase inhibitor refers to compounds which inhibit the bioconversion of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A to mevalonic acid catalyzed by the enzyme HMG-CoA reductase. Such inhibition is readily determined by those skilled in the art according to standard assays (e.g., Meth. Enzymol. 1981; 71:455-509 and references cited therein). A variety of these compounds are described and referenced below however other HMG-CoA reductase inhibitors will be known to those skilled in the art. U.S. Pat. No. 4,231,938 (the disclosure of which is hereby incorporated by reference) discloses certain compounds isolated after cultivation of a microorganism belonging to the genus *Aspergillus*, such as lovastatin. Also, U.S. Pat. No. 4,444,784 (the disclosure of which is hereby incorporated by reference) discloses synthetic derivatives of the aforementioned compounds, such as simvastatin. Also, U.S. Pat. No. 4,739,073 (the disclosure of which is incorporated by reference) discloses certain substituted indoles, such as fluvastatin. Also, U.S. Pat. No. 4,346,227 (the disclosure of which is incorporated by reference) discloses ML-236B derivatives, such as pravastatin. Also, EP-491226A (the disclosure of which is incorporated by reference) discloses certain pyridyldihydroxyheptenoic acids, such as cerivastatin. In addition, U.S. Pat. No. 5,273,995 (the disclosure of which is incorporated by reference) discloses certain 6-[2-(substituted-pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-ones such as atorvastatin and any pharmaceutically acceptable form thereof (i.e. LIPITOR®). Additional HMG-CoA reductase inhibitors include rosuvastatin and pitavastatin. Statins also include such compounds as rosuvastatin disclosed in U.S. RE37,314 E, pitivastatin disclosed in EP 304063 B1 and US 5,011,930; mevastatin, disclosed in U.S. 3,983,140, which is incorporated herein by reference; velostatin, disclosed in U.S. 4,448,784 and U.S. 4,450,171, both of which are incorporated herein by reference; compactin, disclosed in U.S. 4,804,770, which is incorporated herein by reference; dalvastatin, disclosed in European Patent Application Publication No. 738510 A2; fluindostatin, disclosed in European Patent Application Publication No. 363934 A1; and dihydrocompactin, disclosed in U.S. 4,450,171, which is incorporated herein by reference.

Any PPAR modulator may be used in the combination aspect of this invention. The term PPAR modulator refers to compounds which modulate peroxisome proliferator activator receptor (PPAR) activity in mammals, particularly humans. Such modulation is readily determined by those skilled in the art according to standard assays known in the literature. It is believed that such compounds, by modulating the PPAR receptor, regulate transcription of key genes involved in lipid and glucose metabolism such as those in fatty

acid oxidation and also those involved in high density lipoprotein (HDL) assembly (for example, apolipoprotein AI gene transcription), accordingly reducing whole body fat and increasing HDL cholesterol. By virtue of their activity, these compounds also reduce plasma levels of triglycerides, VLDL cholesterol, LDL cholesterol and their associated components such as apolipoprotein B in mammals, particularly humans, as well as increasing HDL cholesterol and apolipoprotein AI. Hence, these compounds are useful for the treatment and correction of the various dyslipidemias observed to be associated with the development and incidence of atherosclerosis and cardiovascular disease, including hypoalphalipoproteinemia and hypertriglyceridemia. A variety of these compounds are described and referenced below, however, others will be known to those skilled in the art. International Publication Nos. WO 02/064549 and 02/064130 and U.S. patent application 10/720942, filed November 24, 2003; U.S. patent application 11/012139 filed December 16, 2004 and U.S. patent application 11/065774 filed February 24, 2005 (the disclosures of which are hereby incorporated by reference) disclose certain compounds which are PPARα activators.

Any other PPAR modulator may be used in the combination aspect of this invention. In particular, modulators of PPARβ and/or PPARγ may be useful incombination with compounds of the present invention. An example PPAR inhibitor is described in US2003/0225158 as (5-Methoxy-2-methyl-4-[4-(4-trifluoromethyl-benzyloxy)-benzylsulfanyl]-phenoxy)-acetic acid.

Any MTP/Apo B (microsomal triglyceride transfer protein and or apolipoprotein B) secretion inhibitor may be used in the combination aspect of this invention. The term MTP/Apo B secretion inhibitor refers to compounds which inhibit the secretion of triglycerides, cholesteryl ester, and phospholipids. Such inhibition is readily determined by those skilled in the art according to standard assays (e.g., Wetterau, J. R. 1992; Science 258:999). A variety of these compounds are described and referenced below however other MTP/Apo B secretion inhibitors will be known to those skilled in the art, including imputapride (Bayer) and additional compounds such as those disclosed in WO 96/40640 and WO 98/23593, (two exemplary publications).

For example, the following MTP/Apo B secretion inhibitors are particularly useful:

4'-trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxylic acid [2-(1H-[1,2,4,]triazol-3-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl]-amide;

4'-trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxylic acid [2-(2-acetylamino-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl]-amide;

(2-{6-[(4'-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl}-ethyl)-carbamic acid methyl ester;

4'-trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxylic acid [2-(1H-imidazol-2-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl]-amide;

4'-trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxylic acid [2-(2,2-diphenyl-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl]-amide;

4'-trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxylic acid [2-(2-ethoxy-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl]-amide;

(*S*)-*N*-[2-[benzyl(methyl)amino]-2-oxo-1-phenylethyl]-1-methyl-5-[4'-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-carboxamido]-1*H*-indole-2-carboxamide;

(S)-2-[(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (pentylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amide;

1H-Indole-2-carboxamide,1-methyl-*N*-[(1*S*)-2-[methyl(phenylmethyl)amino]-2-oxo-1-phenylethyl]-5-[[4'-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]carbonyl]amino]; and

N-[(1*S*)-2-(benzylmethylamino)-2-oxo-1-phenylethyl]-1-methyl-5-[[[4'-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl]carbonyl]amino]-1*H*-indole-2-carboxamide.

Any HMG-CoA synthase inhibitor may be used in the combination aspect of this invention. The term HMG-CoA synthase inhibitor refers to compounds which inhibit the biosynthesis of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A from acetyl-coenzyme A and acetoacetyl-coenzyme A, catalyzed by the enzyme HMG-CoA synthase. Such inhibition is readily determined by those skilled in the art according to standard assays (Meth Enzymol. 1975; 35:155-160: Meth. Enzymol. 1985; 110:19-26 and references cited therein). A variety of these compounds are described and referenced below, however other HMG-CoA synthase inhibitors will be known to those skilled in the art. U.S. Pat. No. 5,120,729 (the disclosure of which is hereby incorporated by reference) discloses certain beta-lactam derivatives. U.S. Pat. No. 5,064,856 (the disclosure of which is hereby incorporated by reference) discloses certain spiro-lactone derivatives prepared by culturing a microorganism (MF5253). U.S. Pat. No. 4,847,271 (the disclosure of which is hereby incorporated by reference) discloses certain oxetane compounds such as 11-(3-hydroxymethyl-4-oxo-2-oxetayl)-3,5,7-trimethyl-2,4-undeca-dienoic acid derivatives.

Any compound that decreases HMG-CoA reductase gene expression may be used in the combination aspect of this invention. These agents may be HMG-CoA reductase transcription inhibitors that block the transcription of DNA or translation inhibitors that prevent or decrease translation of mRNA coding for HMG-CoA reductase into protein. Such compounds may either affect transcription or translation directly, or may be biotransformed to compounds that have the aforementioned activities by one or more enzymes in the cholesterol biosynthetic cascade or may lead to the accumulation of an isoprene metabolite that has the aforementioned activities. Such compounds may cause this effect by decreasing levels of SREBP (sterol receptor binding protein) by inhibiting the activity of site-1 protease (S1P) or agonizing the oxygenal receptor or SCAP. Such regulation is readily determined by those skilled in the art according to standard assays (Meth. Enzymol. 1985; 110:9-19). Several compounds are described and referenced below, however other inhibitors of HMG-CoA reductase gene expression will be known to those skilled in the art. U.S. Pat. No. 5,041,432 (the disclosure of which is incorporated by reference) discloses certain 15-substituted lanosterol derivatives. Other oxygenated sterols that suppress synthesis of HMG-CoA reductase are discussed by E.I. Mercer (Prog.Lip. Res. 1993;32:357-416).

Any compound having activity as a CETP inhibitor can serve as the second compound in the combination therapy aspect of the present invention. The term CETP inhibitor refers to compounds that inhibit the cholesteryl ester transfer protein (CETP) mediated transport of various cholesteryl esters and triglycerides from HDL to LDL and VLDL. Such CETP inhibition activity is readily determined by those skilled in the art according to standard assays (e.g., U.S. Pat. No. 6,140,343). A variety of CETP inhibitors will be known to those skilled in the art, for example, those disclosed in commonly assigned U.S. Patent Number 6,140,343 and commonly assigned U.S. Patent Number 6,197,786. CETP inhibitors disclosed in these patents include compounds, such as [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-

ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester, which is also known as torcetrapib. CETP inhibitors are also described in U.S. Patent Number 6,723,752, which includes a number of CETP inhibitors including (2R)-3-[[3-(4-Chloro-3-ethyl-phenoxy)-phenyl]-[[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-ethoxy)-phenyl]-methyl]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol. Moreover, CETP inhibitors included herein are also described in U.S. Patent Application Number 10/807838 filed March 23, 2004. U.S. Patent Number 5,512,548 discloses certain polypeptide derivatives having activity as CETP inhibitors, while certain CETP-inhibitory rosenonolactone derivatives and phosphate-containing analogs of cholesteryl ester are disclosed in *J. Antibiot.*, 49(8): 815-816 (1996), and *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; 6:1951-1954 (1996), respectively.

Any squalene synthetase inhibitor may be used in the combination aspect of this invention. The term squalene synthetase inhibitor refers to compounds which inhibit the condensation of 2 molecules of farnesylpyrophosphate to form squalene, catalyzed by the enzyme squalene synthetase. Such inhibition is readily determined by those skilled in the art according to standard assays (Meth. Enzymol. 1969; 15: 393-454 and Meth. Enzymol. 1985; 110:359-373 and references contained therein). A variety of these compounds are described in and referenced below however other squalene synthetase inhibitors will be known to those skilled in the art. U.S. Pat. No. 5,026,554 (the disclosure of which is incorporated by reference) discloses fermentation products of the microorganism MF5465 (ATCC 74011) including zaragozic acid. A summary of other patented squalene synthetase inhibitors has been compiled (Curr. Op. Ther. Patents (1993) 861-4).

Any squalene epoxidase inhibitor may be used in the combination aspect of this invention. The term squalene epoxidase inhibitor refers to compounds which inhibit the bioconversion of squalene and molecular oxygen into squalene-2,3-epoxide, catalyzed by the enzyme squalene epoxidase. Such inhibition is readily determined by those skilled in the art according to standard assays (Biochim. Biophys. Acta 1984; 794:466-471). A variety of these compounds are described and referenced below, however other squalene epoxidase inhibitors will be known to those skilled in the art. U.S. Pat. Nos. 5,011,859 and 5,064,864 (the disclosures of which are incorporated by reference) disclose certain fluoro analogs of squalene. EP publication 395,768 A (the disclosure of which is incorporated by reference) discloses certain substituted allylamine derivatives. PCT publication WO 9312089 A (the disclosure of which is hereby incorporated by reference) discloses certain amino alcohol derivatives. U.S. Pat. No. 5,051,534 (the disclosure of which is hereby incorporated by reference) discloses certain cyclopropyloxy-squalene derivatives.

Any squalene cyclase inhibitor may be used as the second component in the combination aspect of this invention. The term squalene cyclase inhibitor refers to compounds which inhibit the bioconversion of squalene-2,3-epoxide to lanosterol, catalyzed by the enzyme squalene cyclase. Such inhibition is readily determined by those skilled in the art according to standard assays (FEBS Lett. 1989;244:347-350.). In addition, the compounds described and referenced below are squalene cyclase inhibitors, however other squalene cyclase inhibitors will also be known to those skilled in the art. PCT publication WO9410150 (the disclosure of which is hereby incorporated by reference) discloses certain 1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-5,5,8(beta)-trimethyl-6-isoquinolineamine derivatives, such as N-trifluoroacetyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-2-allyl-5,5,8(beta)-trimethyl-6(beta)-isoquinolineamine. French patent publication 2697250 (the disclosure of which is hereby incorporated by reference) discloses certain beta, beta-dimethyl-4-piperidine ethanol derivatives such as 1-(1,5,9-trimethyldecyl)-beta,beta-dimethyl-4-piperidineethanol.

Any combined squalene epoxidase/squalene cyclase inhibitor may be used as the second component in the combination aspect of this invention. The term combined squalene epoxidase/squalene cyclase inhibitor refers to compounds that inhibit the bioconversion of squalene to lanosterol via a squalene-2,3-epoxide intermediate. In some assays it is not possible to distinguish between squalene epoxidase inhibitors and squalene cyclase inhibitors, however, these assays are recognized by those skilled in the art. Thus, inhibition by combined squalene epoxidase/squalene cyclase inhibitors is readily determined by those skilled in art according to the aforementioned standard assays for squalene cyclase or squalene epoxidase inhibitors. A variety of these compounds are described and referenced below, however other squalene epoxidase/squalene cyclase inhibitors will be known to those skilled in the art. U.S. Pat. Nos. 5,084,461 and 5,278,171 (the disclosures of which are incorporated by reference) disclose certain azadecalin derivatives. EP publication 468,434 (the disclosure of which is incorporated by reference) discloses certain piperidyl ether and thio-ether derivatives such as 2-(1-piperidyl)pentyl isopentyl sulfoxide and 2-(1-piperidyl)ethyl ethyl sulfide. PCT publication WO 9401404 (the disclosure of which is hereby incorporated by reference) discloses certain acyl-piperidines such as 1-(1-oxopentyl-5-phenylthio)-4-(2-hydroxy-1-methyl)-ethyl)piperidine. U.S. Pat. No. 5,102,915 (the disclosure of which is hereby incorporated by reference) discloses certain cyclopropyloxy-squalene derivatives.

The compounds of the present invention may also be administered in combination with naturally occurring compounds that act to lower plasma cholesterol levels. These naturally occurring compounds are commonly called nutraceuticals and include, for example, garlic extract and niacin. A slow-release form of niacin is available and is known as Niaspan. Niacin may also be combined with other therapeutic agents such as lovastatin, or another is an HMG-CoA reductase inhibitor. This combination therapy with lovastatin is known as ADVICOR™ (Kos Pharmaceuticals Inc.).

Any cholesterol absorption inhibitor can be used as an additional in the combination aspect of the present invention. The term cholesterol absorption inhibition refers to the ability of a compound to prevent cholesterol contained within the lumen of the intestine from entering into the intestinal cells and/or passing from within the intestinal cells into the lymph system and/or into the blood stream. Such cholesterol absorption inhibition activity is readily determined by those skilled in the art according to standard assays (e.g., J. Lipid Res. (1993) 34: 377-395). Cholesterol absorption inhibitors are known to those skilled in the art and are described, for example, in PCT WO 94/00480. An example of a recently approved cholesterol absorption inhibitor is ZETIA ™ (ezetimibe) (Schering-Plough/Merck).

Any ACAT inhibitor may be used in the combination therapy aspect of the present invention. The term ACAT inhibitor refers to compounds that inhibit the intracellular esterification of dietary cholesterol by the enzyme acyl CoA: cholesterol acyltransferase. Such inhibition may be determined readily by one of skill in the art according to standard assays, such as the method of Heider et al. described in *Journal of Lipid Research.*, 24:1127 (1983). A variety of these compounds are known to those skilled in the art, for example, U.S. Patent No. 5,510,379 discloses certain carboxysulfonates, while WO 96/26948 and WO 96/10559 both disclose urea derivatives having ACAT inhibitory activity. Examples of ACAT inhibitors include compounds such as Avasimibe (Pfizer), CS-505 (Sankyo) and Eflucimibe (Eli Lilly and Pierre Fabre).

A lipase inhibitor may be used in the combination therapy aspect of the present invention. A lipase inhibitor is a compound that inhibits the metabolic cleavage of dietary triglycerides or plasma phospholipids into free fatty acids and the corresponding glycerides (e.g. EL, HL, etc.). Under normal physiological conditions, lipolysis occurs via a two-step process that involves acylation of an activated serine moiety of the lipase enzyme. This leads to the production of a fatty acid-lipase hemiacetal intermediate, which is then cleaved to release a diglyceride. Following further deacylation, the lipase-fatty acid intermediate is cleaved, resulting in free lipase, a glyceride and fatty acid. In the intestine, the resultant free fatty acids and monoglycerides are incorporated into bile acid-phospholipid micelles, which are subsequently absorbed at the level of the brush border of the small intestine. The micelles eventually enter the peripheral circulation as chylomicrons. Such lipase inhibition activity is readily determined by those skilled in the art according to standard assays (e.g., Methods Enzymol. 286: 190-231).

Pancreatic lipase mediates the metabolic cleavage of fatty acids from triglycerides at the 1- and 3-carbon positions. The primary site of the metabolism of ingested fats is in the duodenum and proximal jejunum by pancreatic lipase, which is usually secreted in vast excess of the amounts necessary for the breakdown of fats in the upper small intestine. Because pancreatic lipase is the primary enzyme required for the absorption of dietary triglycerides, inhibitors have utility in the treatment of obesity and the other related conditions. Such pancreatic lipase inhibition activity is readily determined by those skilled in the art according to standard assays (e.g., Methods Enzymol. 286: 190-231).

Gastric lipase is an immunologically distinct lipase that is responsible for approximately 10 to 40% of the digestion of dietary fats. Gastric lipase is secreted in response to mechanical stimulation, ingestion of food, the presence of a fatty meal or by sympathetic agents. Gastric lipolysis of ingested fats is of physiological importance in the provision of fatty acids needed to trigger pancreatic lipase activity in the intestine and is also of importance for fat absorption in a variety of physiological and pathological conditions associated with pancreatic insufficiency. See, for example, C.K. Abrams, et al., *Gastroenterology*, 92,125 (1987). Such gastric lipase inhibition activity is readily determined by those skilled in the art according to standard assays (e.g., Methods Enzymol. 286: 190-231).

A variety of gastric and/or pancreatic lipase inhibitors are known to one of ordinary skill in the art. Preferred lipase inhibitors are those inhibitors that are selected from the group consisting of lipstatin, tetrahydrolipstatin (orlistat), valilactone, esterastin, ebelactone A, and ebelactone B. The compound tetrahydrolipstatin is especially preferred. The lipase inhibitor, N-3-trifluoromethylphenyl-N'-3-chloro-4'-trifluoromethylphenylurea, and the various urea derivatives related thereto, are disclosed in U.S. Patent No. 4,405,644. The lipase inhibitor, esteracin, is disclosed in U.S. Patent Nos. 4,189,438 and 4,242,453. The lipase inhibitor, cyclo-O,O'-[(1,6-hexanediyl)-bis-(iminocarbonyl)]dioxime, and the various bis(iminocarbonyl)dioximes related thereto may be prepared as described in Petersen et al., *Liebig's Annalen*, 562, 205-229 (1949).

A variety of pancreatic lipase inhibitors are described herein below. The pancreatic lipase inhibitors lipstatin, (2S, 3S, 5S, 7Z, 10Z)-5-[(S)-2-formamido-4-methyl-valeryloxy]-2-hexyl-3-hydroxy-7,10-hexadecanoic acid lactone, and tetrahydrolipstatin (orlistat), (2S, 3S, 5S)-5-[(S)-2-formamido-4-methyl-valeryloxy]-2-hexyl-3-hydroxy-hexadecanoic 1,3 acid lactone, and the variously substituted N-formylleucine derivatives and stereoisomers thereof, are disclosed in U.S. Patent No. 4,598,089. For example,

tetrahydrolipstatin is prepared as described in, e.g., U.S. Patent Nos. 5,274,143; 5,420,305; 5,540,917; and 5,643,874. The pancreatic lipase inhibitor, FL-386, 1-[4-(2-methylpropyl)cyclohexyl]-2-[(phenylsulfonyl)oxy]-ethanone, and the variously substituted sulfonate derivatives related thereto, are disclosed in U.S. Patent No. 4,452,813. The pancreatic lipase inhibitor, WAY-121898, 4-phenoxyphenyl-4-methylpiperidin-1-yl-carboxylate, and the various carbamate esters and pharmaceutically acceptable salts related thereto, are disclosed in U.S. Patent Nos. 5,512,565; 5,391,571 and 5,602,151. The pancreatic lipase inhibitor, valilactone, and a process for the preparation thereof by the microbial cultivation of *Actinomycetes* strain MG147-CF2, are disclosed in Kitahara, et al., *J. Antibiotics*, 40 (11), 1647-1650 (1987). The pancreatic lipase inhibitors, ebelactone A and ebelactone B, and a process for the preparation thereof by the microbial cultivation of *Actinomycetes* strain MG7-G1, are disclosed in Umezawa, et al., *J. Antibiotics*, 33, 1594-1596 (1980). The use of ebelactones A and B in the suppression of monoglyceride formation is disclosed in Japanese Kokai 08-143457, published June 4, 1996.

Other compounds that are marketed for hyperlipidemia, including hypercholesterolemia and which are intended to help prevent or treat atherosclerosis include bile acid sequestrants, such as Welchol®, Colestid®, LoCholest® and Questran®; and fibric acid derivatives, such as Atromid®, Lopid® and Tricor®.

Diabetes can be treated by administering to a patient having diabetes (especially Type II), insulin resistance, impaired glucose tolerance, metabolic syndrome, or the like, or any of the diabetic complications such as neuropathy, nephropathy, retinopathy or cataracts, a therapeutically effective amount of a compound of the present invention in combination with other agents (e.g., insulin) that can be used to treat diabetes. This includes the classes of anti-diabetic agents (and specific agents) described herein.

Any glycogen phosphorylase inhibitor can be used as the second agent in combination with a compound of the present invention. The term glycogen phosphorylase inhibitor refers to compounds that inhibit the bioconversion of glycogen to glucose-1-phosphate which is catalyzed by the enzyme glycogen phosphorylase. Such glycogen phosphorylase inhibition activity is readily determined by those skilled in the art according to standard assays (e.g., J. Med. Chem. 41 (1998) 2934-2938). A variety of glycogen phosphorylase inhibitors are known to those skilled in the art including those described in WO 96/39384 and WO 96/39385.

Any aldose reductase inhibitor can be used in combination with a compound of the present invention. The term aldose reductase inhibitor refers to compounds that inhibit the bioconversion of glucose to sorbitol, which is catalyzed by the enzyme aldose reductase. Aldose reductase inhibition is readily determined by those skilled in the art according to standard assays (e.g., J. Malone, *Diabetes*, 29:861-864 (1980). "Red Cell Sorbitol, an Indicator of Diabetic Control"). A variety of aldose reductase inhibitors are known to those skilled in the art, such as those described in U.S. Patent No. 6,579,879, which includes 6-(5-chloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one.

Any sorbitol dehydrogenase inhibitor can be used in combination with a compound of the present invention. The term sorbitol dehydrogenase inhibitor refers to compounds that inhibit the bioconversion of sorbitol to fructose which is catalyzed by the enzyme sorbitol dehydrogenase. Such sorbitol dehydrogenase inhibitor activity is readily determined by those skilled in the art according to standard assays (e.g., Analyt. Biochem (2000) 280: 329-331). A variety of sorbitol dehydrogenase inhibitors are

known, for example, U.S. Patent Nos. 5,728,704 and 5,866,578 disclose compounds and a method for treating or preventing diabetic complications by inhibiting the enzyme sorbitol dehydrogenase.

Any glucosidase inhibitor can be used in combination with a compound of the present invention. A glucosidase inhibitor inhibits the enzymatic hydrolysis of complex carbohydrates by glycoside hydrolases, for example amylase or maltase, into bioavailable simple sugars, for example, glucose. The rapid metabolic action of glucosidases, particularly following the intake of high levels of carbohydrates, results in a state of alimentary hyperglycemia which, in adipose or diabetic subjects, leads to enhanced secretion of insulin, increased fat synthesis and a reduction in fat degradation. Following such hyperglycemias, hypoglycemia frequently occurs, due to the augmented levels of insulin present. Additionally, it is known chyme remaining in the stomach promotes the production of gastric juice, which initiates or favors the development of gastritis or duodenal ulcers. Accordingly, glucosidase inhibitors are known to have utility in accelerating the passage of carbohydrates through the stomach and inhibiting the absorption of glucose from the intestine. Furthermore, the conversion of carbohydrates into lipids of the fatty tissue and the subsequent incorporation of alimentary fat into fatty tissue deposits is accordingly reduced or delayed, with the concomitant benefit of reducing or preventing the deleterious abnormalities resulting therefrom. Such glucosidase inhibition activity is readily determined by those skilled in the art according to standard assays (e.g., Biochemistry (1969) 8: 4214).

A generally preferred glucosidase inhibitor includes an amylase inhibitor. An amylase inhibitor is a glucosidase inhibitor that inhibits the enzymatic degradation of starch or glycogen into maltose. Such amylase inhibition activity is readily determined by those skilled in the art according to standard assays (e.g., Methods Enzymol. (1955) 1: 149). The inhibition of such enzymatic degradation is beneficial in reducing amounts of bioavailable sugars, including glucose and maltose, and the concomitant deleterious conditions resulting therefrom.

A variety of glucosidase inhibitors are known to one of ordinary skill in the art and examples are provided below. Preferred glucosidase inhibitors are those inhibitors that are selected from the group consisting of acarbose, adiposine, voglibose, miglitol, emiglitate, camiglibose, tendamistate, trestatin, pradimicin-Q and salbostatin. The glucosidase inhibitor, acarbose, and the various amino sugar derivatives related thereto are disclosed in U.S. Patent Nos. 4,062,950 and 4,174,439 respectively. The glucosidase inhibitor, adiposine, is disclosed in U.S. Patent No. 4,254,256. The glucosidase inhibitor, voglibose, 3,4-dideoxy-4-[[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]amino]-2-*C*-(hydroxymethyl)-*D*-epi-Inositol, and the various N-substituted pseudo-aminosugars related thereto, are disclosed in U.S. Patent No. 4,701,559. The glucosidase inhibitor, miglitol, (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-(2-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)-3,4,5-piperidinetriol, and the various 3,4,5-trihydroxypiperidines related thereto, are disclosed in U.S. Patent No. 4,639,436. The glucosidase inhibitor, emiglitate, ethyl *p*-[2-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4,5-trihydroxy-2-(hydroxymethyl)piperidino]ethoxy]-benzoate, the various derivatives related thereto and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof, are disclosed in U.S. Patent No. 5,192,772. The glucosidase inhibitor, MDL-25637, 2,6-dideoxy-7-*O*-β-D-glucopyrano-syl-2,6-imino-D-glycero-L-gluco-heptitol, the various homodisaccharides related thereto and the pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof, are disclosed in U.S. Patent No. 4,634,765. The glucosidase inhibitor, camiglibose, methyl 6-deoxy-6-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4,5-trihydroxy-2-(hydroxymethyl)piperidino]-α-D-glucopyranoside sesquihydrate, the

deoxy-nojirimycin derivatives related thereto, the various pharmaceutically acceptable salts thereof and synthetic methods for the preparation thereof, are disclosed in U.S. Patent Nos. 5,157,116 and 5,504,078. The glycosidase inhibitor, salbostatin and the various pseudosaccharides related thereto, are disclosed in U.S. Patent No. 5,091,524.

A variety of amylase inhibitors are known to one of ordinary skill in the art. The amylase inhibitor, tendamistat and the various cyclic peptides related thereto, are disclosed in U.S. Patent No. 4,451,455. The amylase inhibitor AI-3688 and the various cyclic polypeptides related thereto are disclosed in U.S. Patent No. 4,623,714. The amylase inhibitor, trestatin, consisting of a mixture of trestatin A, trestatin B and trestatin C and the various trehalose-containing aminosugars related thereto are disclosed in U.S. Patent No. 4,273,765.

Additional anti-diabetic compounds, which can be used as the second agent in combination with a compound of the present invention, include, for example, the following: biguanides (e.g., metformin), insulin secretagogues (e.g., sulfonylureas and glinides), glitazones, non-glitazone PPARγ agonists, PPARβ agonists, inhibitors of DPP-IV, inhibitors of PDE5, inhibitors of GSK-3, glucagon antagonists, inhibitors of f-1,6-BPase(Metabasis/Sankyo), GLP-1/analogs (AC 2993, also known as exendin-4), insulin and insulin mimetics (Merck natural products). Other examples would include PKC-β inhibitors and AGE breakers.

The compounds of the present invention can be used in combination with anti-obesity agents. Any anti-obesity agent can be used as the second agent in such combinations and examples are provided herein. Such anti-obesity activity is readily determined by those skilled in the art according to standard assays known in the art.

Suitable anti-obesity agents include phenylpropanolamine, ephedrine, pseudoephedrine, phentermine, β_3 adrenergic receptor agonists, apolipoprotein-B secretion/microsomal triglyceride transfer protein (apo-B/MTP) inhibitors, MCR-4 agonists, cholecystokinin-A (CCK-A) agonists, monoamine reuptake inhibitors (e.g., sibutramine), sympathomimetic agents, serotoninergic agents, cannabinoid receptor (CB-1) antagonists (e.g., rimonabant described in U.S. Pat. No. 6,624,941 (SR-141,716A), purine compounds, such as those described in US Patent Publication No. 2004/0092520; pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine compounds, such as those described in US Non-Provisional Patent Application No.10/763105 filed on January 21, 2004; and bicyclic pyrazolyl and imidazolyl compounds, such as those described in U.S. Provisional Application No. 60/518280 filed on November 7, 2003), dopamine agonists (e.g., bromocriptine), melanocyte-stimulating hormone receptor analogs, 5HT2c agonists, melanin concentrating hormone antagonists, leptin (the OB protein), leptin analogs, leptin receptor agonists, galanin antagonists, lipase inhibitors (e.g., tetrahydrolipstatin, i.e. orlistat), bombesin agonists, anorectic agents (e.g., a bombesin agonist), Neuropeptide-Y antagonists, thyroxine, thyromimetic agents, dehydroepiandrosterone or analogs thereof, glucocorticoid receptor agonists or antagonists, orexin receptor antagonists, urocortin binding protein antagonists, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, ciliary neurotrophic factors (e.g., Axokine™), human agouti-related proteins (AGRP), ghrelin receptor antagonists, histamine 3 receptor antagonists or inverse agonists, neuromedin U receptor agonists, and the like.

Rimonabant (SR141716A also known under the tradename Acomplia™available from Sanofi-Synthelabo) can be prepared as described in U.S. Patent No. 5,624,941. Other suitable CB-1 antagonists include those described in U.S. Patent Nos. 5,747,524, 6,432,984 and 6,518,264; U.S. Patent Publication

Nos. US2004/0092520, US2004/0157839, US2004/0214855, and US2004/0214838; U.S. Patent Application Serial No. 10/971599 filed on October 22, 2004; and PCT Patent Publication Nos. WO 02/076949, WO 03/076660, WO04/048317, WO04/013120, and WO 04/012671.

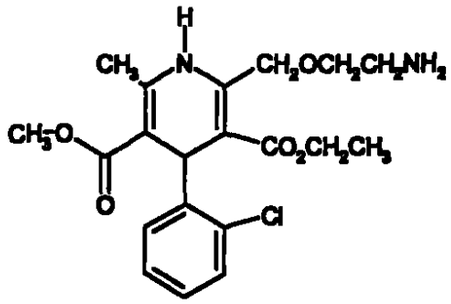
Preferred apolipoprotein-B secretion/microsomal triglyceride transfer protein (apo-B/MTP) inhibitors for use as anti-obesity agents are gut-selective MTP inhibitors, such as diriotapide described in U.S. Patent No. 6,720,351; 4-(4-(4-(4-((2-((4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)methyl)-2-(4-chlorophenyl)-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy)phenyl)piperazin-1-yl)phenyl)-2-sec-butyl-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-one (R103757) described in U.S. Patent Nos. 5,521,186 and 5,929,075; and implitapide (BAY 13-9952) described in U.S. Patent No. 6,265,431. As used herein, the term "gut-selective" means that the MTP inhibitor has a higher exposure to the gastro-intestinal tissues versus systemic exposure.

Any thyromimetic can be used as the second agent in combination with a compound of the present invention. Such thyromimetic activity is readily determined by those skilled in the art according to standard assays (e.g., Atherosclerosis (1996) 126: 53-63). A variety of thyromimetic agents are known to those skilled in the art, for example those disclosed in U.S. Patent Nos. 4,766,121; 4,826,876; 4,910,305; 5,061,798; 5,284,971; 5,401,772; 5,654,466; and 5,569,674. Other antiobesity agents include sibutramine which can be prepared as described in U.S. Patent No. 4,929,629. and bromocriptine which can be prepared as described in U.S. Patent Nos. 3,752,814 and 3,752,888.

The compounds of the present invention can also be used in combination with other antihypertensive agents. Any anti-hypertensive agent can be used as the second agent in such combinations and examples are provided herein. Such antihypertensive activity is readily determined by those skilled in the art according to standard assays (e.g., blood pressure measurements).

Examples of presently marketed products containing antihypertensive agents include calcium channel blockers, such as Cardizem®, Adalat®, Calan®, Cardene®, Covera®, Dilacor®, DynaCirc®, Procardia XL®, Sular®, Tiazac®, Vascor®, Verelan®, Isoptin®, Nimotop®, Norvasc®, and Plendil®; angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, such as Accupril®, Altace®, Captopril®, Lotensin®, Mavik®, Monopril®, Prinivil®, Univasc®, Vasotec® and Zestril®.

Amlodipine and related dihydropyridine compounds are disclosed in U.S. Patent No. 4,572,909, which is incorporated herein by reference, as potent anti-ischemic and antihypertensive agents. U.S. Patent No.4,879,303, which is incorporated herein by reference, discloses amlodipine benzenesulfonate salt (also termed amlodipine besylate). Amlodipine and amlodipine besylate are potent and long lasting calcium channel blockers. As such, amlodipine, amlodipine besylate, amlodipine maleate and other pharmaceutically acceptable acid addition salts of amlodipine have utility as antihypertensive agents and as antiischemic agents. Amlodipine besylate is currently sold as Norvasc®. Amlodipine has the formula



Calcium channel blockers which are within the scope of this invention include, but are not limited to: bepridil, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,962, 238 or U.S. Reissue No. 30,577; clentiazem, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,567,175; diltiazem, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,562, fendiline, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,262,977; gallopamil, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,261,859; mibefradil, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,808,605; prenylamine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,152,173; semotiadil, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,786,635; terodiline, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,371,014; verapamil, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,261,859; aranipine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,572,909; bamidipine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,220,649; benidipine, which may be prepared as disclosed in European Patent Application Publication No. 106,275; cilnidipine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,672,068; efonidipine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No.4,885,284; elgodipine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,952,592; felodipine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,264,611; isradipine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,466,972; lacidipine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,801,599; lercanidipine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,705,797; manidipine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,892,875; nicardipine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,985,758; nifedipine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,485,847; nilvadipine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,338,322; nimodipine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,799,934; nisoldipine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,154,839; nitrendipine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,799,934; cinnarizine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 2,882,271; flunarizine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,773,939; lidoflazine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,267,104; lomerizine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,663,325; bencyclane, which may be prepared as disclosed in Hungarian Patent No. 151,865; etafenone, which may be prepared as disclosed in German Patent No. 1,265,758; and perhexiline, which may be prepared as disclosed in British Patent No. 1,025,578. The disclosures of all such U.S. Patents are incorporated herein by reference.

Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACE-Inhibitors) which are within the scope of this invention include, but are not limited to: alacepril, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,248,883; benazepril, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,410,520; captopril, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent Nos. 4,046,889 and 4,105,776; ceronapril, which may be

prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,452,790; delapril, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,385,051; enalapril, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,374,829; fosinopril, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,337,201; imadapril, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,508,727; lisinopril, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,555,502; moveltopril, which may be prepared as disclosed in Belgian Patent No. 893,553; perindopril, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,508,729; quinapril, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,344,949; ramipril, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,587,258; spirapril, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,470,972; temocapril, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,699,905; and trandolapril, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,933,361. The disclosures of all such U.S. patents are incorporated herein by reference.

Angiotensin-II receptor antagonists (A-II antagonists) which are within the scope of this invention include, but are not limited to: candesartan, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 5,196,444; eprosartan, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 5,185,351; irbesartan, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 5,270,317; losartan, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 5,138,069; and valsartan, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 5,399,578. The disclosures of all such U.S. patents are incorporated herein by reference.

Beta-adrenergic receptor blockers (beta- or β-blockers) which are within the scope of this invention include, but are not limited to: acebutolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,857,952; alprenolol, which may be prepared as disclosed in Netherlands Patent Application No. 6,605,692; amosulalol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,217,305; arotinolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,932,400; atenolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,663,607 or 3,836,671; befunolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,853,923; betaxolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,252,984; bevantolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,857,981; bisoprolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,171,370; bopindolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,340,541; bucumolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,663,570; bufetolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,723,476; bufuralol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,929,836; bunitrolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent Nos. 3,940,489 and 3,961,071; buprandolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,309,406; butiridine hydrochloride, which may be prepared as disclosed in French Patent No. 1,390,056; butofilolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,252,825; carazolol, which may be prepared as disclosed in German Patent No. 2,240,599; carteolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,910,924; carvedilol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,503,067; celiprolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,034,009; cetamolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,059,622; cloranolol, which may be prepared as disclosed in German Patent No. 2,213,044; dilevalol, which may be prepared as disclosed in Clifton et al., Journal of Medicinal Chemistry, 1982, 25, 670; epanolol, which may be prepared as disclosed in European Patent Publication Application No. 41,491; indenolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,045,482; labetalol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,012,444; levobunolol, which may be prepared as disclosed in

U.S. Patent No. 4,463,176; mepindolol, which may be prepared as disclosed in Seeman et al., Helv. Chim. Acta, 1971, 54, 241; metipranolol, which may be prepared as disclosed in Czechoslovakian Patent Application No. 128,471; metoprolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,873,600; moprolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,501,769l; nadolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,935, 267; nadoxolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,819,702; nebivalol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,654,362; nipradilol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,394,382; oxprenolol, which may be prepared as disclosed in British Patent No. 1,077,603; perbutolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,551,493; pindolol, which may be prepared as disclosed in Swiss Patent Nos. 469,002 and 472,404; practolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,408,387; pronethalol, which may be prepared as disclosed in British Patent No. 909,357; propranolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent Nos. 3,337,628 and 3,520,919; sotalol, which may be prepared as disclosed in Uloth et al., Journal of Medicinal Chemistry, 1966, 9, 88; sufinalol, which may be prepared as disclosed in German Patent No. 2,728,641; talindol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent Nos. 3,935,259 and 4,038,313; tertatolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,960,891; tilisolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,129,565; timolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,655,663; toliprolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,432,545; and xibenolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,018,824. The disclosures of all such U.S. patents are incorporated herein by reference.

Alpha-adrenergic receptor blockers (alpha- or α-blockers) which are within the scope of this invention include, but are not limited to: amosulalol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,217,307; arotinolol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,932,400; dapiprazole, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,252,721; doxazosin, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,188,390; fenspiride, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,399,192; indoramin, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,527,761; labetolol; naftopidil, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,997,666; nicergoline, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,228,943; prazosin, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,511,836; tamsulosin, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,703,063; tolazoline, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 2,161,936; trimazosin, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,669,968; and yohimbine, which may be isolated from natural sources according to methods well known to those skilled in the art. The disclosures of all such U.S. patents are incorporated herein by reference.

The term "vasodilator," where used herein, is meant to include cerebral vasodilators, coronary vasodilators and peripheral vasodilators. Cerebral vasodilators within the scope of this invention include, but are not limited to: bencyclane; cinnarizine; citicoline, which may be isolated from natural sources as disclosed in Kennedy et al., Journal of the American Chemical Society, 1955, 77, 250 or synthesized as disclosed in Kennedy, Journal of Biological Chemistry, 1956, 222, 185; cyclandelate, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,663,597; cinonicate, which may be prepared as disclosed in German Patent No. 1,910,481; diisopropylamine dichloroacetate, which may be prepared as disclosed in British Patent No. 862,248; ebumamonine, which may be prepared as disclosed in Hermann et al., Journal

of the American Chemical Society, 1979, 101, 1540; fasudil, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,678,783; fenoxedil, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,818,021; flunarizine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,773,939; ibudilast, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,850,941; ifenprodil, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,509,164; lomerizine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,663,325; nafronyl, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,334,096; nicametate, which may be prepared as disclosed in Blicke et al., Journal of the American Chemical Society, 1942, 64, 1722; nicergoline, which may be prepared as disclosed above; nimodipine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,799,934; papaverine, which may be prepared as reviewed in Goldberg, Chem. Prod. Chem. News, 1954, 17, 371; pentifylline, which may be prepared as disclosed in German Patent No. 860,217; tinofedrine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,563,997; vincamine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,770,724; vinpocetine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,035,750; and viquidil, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 2,500,444. The disclosures of all such U.S. patents are incorporated herein by reference.

Coronary vasodilators within the scope of this invention include, but are not limited to: amotriphene, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,010,966; bendazol, which may be prepared as disclosed in J. Chem. Soc. 1958, 2426; benfurodil hemisuccinate, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,355,463; benziodarone, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,012,042; chloracizine, which may be prepared as disclosed in British Patent No. 740,932; chromonar, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,282,938; clobenfural, which may be prepared as disclosed in British Patent No. 1,160,925; clonitrate, which may be prepared from propanediol according to methods well known to those skilled in the art, e.g., see *Annalen*, 1870, 155, 165; cloricromen, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,452,811; diazep, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,532,685; dipyridamole, which may be prepared as disclosed in British Patent No. 807,826; droprenilamine, which may be prepared as disclosed in German Patent No. 2,521,113; efloxate, which may be prepared as disclosed in British Patent Nos. 803,372 and 824,547; erythrityl tetranitrate, which may be prepared by nitration of erythritol according to methods well-known to those skilled in the art; etafenone, which may be prepared as disclosed in German Patent No. 1,265,758; fendiline, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,262,977; floredil, which may be prepared as disclosed in German Patent No. 2,020,464; ganglefene, which may be prepared as disclosed in U.S.S.R. Patent No. 115,905; hexestrol, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 2,357,985; hexobendine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,267,103; itramin tosylate, which may be prepared as disclosed in Swedish Patent No. 168,308; khellin, which may be prepared as disclosed in Baxter et al., Journal of the Chemical Society, 1949, S 30; lidoflazine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,267,104; mannitol hexanitrate, which may be prepared by the nitration of mannitol according to methods well-known to those skilled in the art; medibazine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,119,826; nitroglycerin; pentaerythritol tetranitrate, which may be prepared by the nitration of pentaerythritol according to methods well-known to those skilled in the art; pentrinitrol, which may be prepared as disclosed in German Patent No. 638,422-3; perhexilline, which may be prepared as disclosed above; pimefylline, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,350,400; prenylamine, which

may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,152,173; propatyl nitrate, which may be prepared as disclosed in French Patent No. 1,103,113; trapidil, which may be prepared as disclosed in East German Patent No. 55,956; tricromyl, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 2,769,015; trimetazidine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,262,852; trolnitrate phosphate, which may be prepared by nitration of triethanolamine followed by precipitation with phosphoric acid according to methods well-known to those skilled in the art; vianadine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent Nos. 2,816,118 and 2,980,699. The disclosures of all such U.S. patents are incorporated herein by reference.

Peripheral vasodilators within the scope of this invention include, but are not limited to: aluminum nicotinate, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 2,970,082; bamethan, which may be prepared as disclosed in Corrigan et al., Journal of the American Chemical Society, 1945, 67, 1894; bencyclane, which may be prepared as disclosed above; betahistine, which may be prepared as disclosed in Walter et al.; Journal of the American Chemical Society, 1941, 63, 2771; bradykinin, which may be prepared as disclosed in Hamburg et al., Arch. Biochem. Biophys., 1958, 76, 252; brovincamine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,146,643; bufeniode, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,542,870; buflomedil, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,895,030; butalamine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,338,899; cetiedil, which may be prepared as disclosed in French Patent Nos. 1,460,571; ciclonicate, which may be prepared as disclosed in German Patent No. 1,910,481; cinepazide, which may be prepared as disclosed in Belgian Patent No. 730,345; cinnarizine, which may be prepared as disclosed above; cyclandelate, which may be prepared as disclosed above; diisopropylamine dichloroacetate, which may be prepared as disclosed above; eledoisin, which may be prepared as disclosed in British Patent No. 984,810; fenoxedil, which may be prepared as disclosed above; flunarizine, which may be prepared as disclosed above; hepronicate, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,384,642; ifenprodil, which may be prepared as disclosed above; iloprost, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,692,464; inositol niacinate, which may be prepared as disclosed in Badgett et al., Journal of the American Chemical Society, 1947, 69, 2907; isoxsuprine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,056,836; kallidin, which may be prepared as disclosed in *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1961, 6, 210; kallikrein, which may be prepared as disclosed in German Patent No. 1,102,973; moxaylyte, which may be prepared as disclosed in German Patent No. 905,738; nafronyl, which may be prepared as disclosed above; nicametate, which may be prepared as disclosed above; nicergoline, which may be prepared as disclosed above; nicofuranose, which may be prepared as disclosed in Swiss Patent No. 366,523; nylidrin, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent Nos. 2,661,372 and 2,661,373; pentifylline, which may be prepared as disclosed above; pentoxifylline, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,422,107; pirbedil, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,299,067; prostaglandin E_1, which may be prepared by any of the methods referenced in the Merck Index, Twelfth Edition, Budavari, Ed., New Jersey, 1996, p. 1353; suloctidil, which may be prepared as disclosed in German Patent No. 2,334,404; tolazoline, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 2,161,936; and xanthinol niacinate, which may be prepared as disclosed in German Patent No. 1,102,750 or Korbonits et al., Acta. Pharm. Hung., 1968, 38, 98. The disclosures of all such U.S. patents are incorporated herein by reference.

The term "diuretic," within the scope of this invention, is meant to include diuretic benzothiadiazine derivatives, diuretic organomercurials, diuretic purines, diuretic steroids, diuretic sulfonamide derivatives, diuretic uracils and other diuretics such as amanozine, which may be prepared as disclosed in Austrian Patent No. 168,063; amiloride, which may be prepared as disclosed in Belgian Patent No. 639,386; arbutin, which may be prepared as disclosed in Tschitschibabin, Annalen, 1930, 479, 303; chlorazanil, which may be prepared as disclosed in Austrian Patent No. 168,063; ethacrynic acid, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,255,241; etozolin, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,072,653; hydracarbazine, which may be prepared as disclosed in British Patent No. 856,409; isosorbide, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,160,641; mannitol; metochalcone, which may be prepared as disclosed in Freudenberg et al., Ber., 1957, 90, 957; muzolimine, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,018,890; perhexiline, which may be prepared as disclosed above; ticrynafen, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,758,506; triamterene which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,081,230; and urea. The disclosures of all such U.S. patents are incorporated herein by reference.

Diuretic benzothiadiazine derivatives within the scope of this invention include, but are not limited to: althiazide, which may be prepared as disclosed in British Patent No. 902,658; bendroflumethiazide, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,265,573; benzthiazide, McManus et al., 136th Am. Soc. Meeting (Atlantic City, September 1959), Abstract of papers, pp 13-O; benzylhydrochlorothiazide, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,108,097; buthiazide, which may be prepared as disclosed in British Patent Nos. 861,367 and 885,078; chlorothiazide, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent Nos. 2,809,194 and 2,937,169; chlorthalidone, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,055,904; cyclopenthiazide, which may be prepared as disclosed in Belgian Patent No. 587,225; cyclothiazide, which may be prepared as disclosed in Whitehead et al., Journal of Organic Chemistry, 1961, 26, 2814; epithiazide, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,009,911; ethiazide, which may be prepared as disclosed in British Patent No. 861,367; fenquizone, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,870,720; indapamide, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,565,911; hydrochlorothiazide, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,164,588; hydroflumethiazide, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,254,076; methyclothiazide, which may be prepared as disclosed in Close et al., Journal of the American Chemical Society, 1960, 82, 1132; meticrane, which may be prepared as disclosed in French Patent Nos. M2790 and 1,365,504; metolazone, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,360,518; parafluthizide, which may be prepared as disclosed in Belgian Patent No. 620,829; polythiazide, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,009,911; quinethazone, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 2,976,289; teclothiazide, which may be prepared as disclosed in Close et al., Journal of the American Chemical Society, 1960, 82, 1132; and trichlormethiazide, which may be prepared as disclosed in deStevens et al., Experientia, 1960, 16, 113. The disclosures of all such U.S. patents are incorporated herein by reference.

Diuretic sulfonamide derivatives within the scope of this invention include, but are not limited to: acetazolamide, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 2,980,679; ambuside, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,188,329; azosemide, which may be prepared as disclosed in

U.S. Patent No. 3,665,002; bumetanide, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,634,583; butazolamide, which may be prepared as disclosed in British Patent No. 769,757; chloraminophenamide, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent Nos. 2,809,194, 2,965,655 and 2,965,656; clofenamide, which may be prepared as disclosed in Olivier, Rec. Trav. Chim., 1918, 37, 307; clopamide, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,459,756; clorexolone, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,183,243; disulfamide, which may be prepared as disclosed in British Patent No. 851,287; ethoxzolamide, which may be prepared as disclosed in British Patent No. 795,174; furosemide, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,058,882; mefruside, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,356,692; methazolamide, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 2,783,241; piretanide, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,010,273; torasemide, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 4,018,929; tripamide, which may be prepared as disclosed in Japanese Patent No. 73 05,585; and xipamide, which may be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,567,777. The disclosures of all such U.S. patents are incorporated herein by reference.

Osteoporosis is a systemic skeletal disease, characterized by low bone mass and deterioration of bone tissue, with a consequent increase in bone fragility and susceptibility to fracture. In the U.S., the condition affects more than 25 million people and causes more than 1.3 million fractures each year, including 500,000 spine, 250,000 hip and 240,000 wrist fractures annually. Hip fractures are the most serious consequence of osteoporosis, with 5-20% of patients dying within one year, and over 50% of survivors being incapacitated.

The elderly are at greatest risk of osteoporosis, and the problem is therefore predicted to increase significantly with the aging of the population. Worldwide fracture incidence is forecasted to increase three-fold over the next 60 years, and one study has estimated that there will be 4.5 million hip fractures worldwide in 2050.

Women are at greater risk of osteoporosis than men. Women experience a sharp acceleration of bone loss during the five years following menopause. Other factors that increase the risk include smoking, alcohol abuse, a sedentary lifestyle and low calcium intake.

Those skilled in the art will recognize that anti-resorptive agents (for example progestins, polyphosphonates, bisphosphonate(s), estrogen agonists/antagonists, estrogen, estrogen/progestin combinations, Premarin®, estrone, estriol or 17α- or 17β-ethynyl estradiol) may be used in conjunction with the compounds of the present invention.

Exemplary progestins are available from commercial sources and include: algestone acetophenide, altrenogest, amadinone acetate, anagestone acetate, chlormadinone acetate, cingestol, clogestone acetate, clomegestone acetate, delmadinone acetate, desogestrel, dimethisterone, dydrogesterone, ethynerone, ethynodiol diacetate, etonogestrel, flurogestone acetate, gestadene, gestodene, gestonorone caproate, gestrinone, haloprogesterone, hydroxyprogesterone caproate, levonorgestrel, lynestrenol, medrogestone, medroxyprogesterone acetate, melengestrol acetate, methynodiol diacetate, norethindrone, norethindrone acetate, norethynodrel, norgestimate, norgestomet, norgestrel, oxogestone phenpropionate, progesterone, quingestanol acetate, quingestrone, and tigestol.

Preferred progestins are medroxyprogestrone, norethindrone and norethynodrel.

Examplary bone resorption inhibiting polyphosphonates include polyphosphonates of the type disclosed in U.S. Patent 3,683,080, the disclosure of which is incorporated herein by reference. Preferred polyphosphonates are geminal diphosphonates (also referred to as bis-phosphonates). Tiudronate disodium is an especially preferred polyphosphonate. Ibandronic acid is an especially preferred polyphosphonate. Alendronate and resindronate are especially preferred polyphosphonates. Zoledronic acid is an especially preferred polyphosphonate. Other preferred polyphosphonates are 6-amino-1-hydroxy-hexylidene-bisphosphonic acid and 1-hydroxy-3(methylpentylamino)-propylidene-bisphosphonic acid. The polyphosphonates may be administered in the form of the acid, or of a soluble alkali metal salt or alkaline earth metal salt. Hydrolyzable esters of the polyphosphonates are likewise included. Specific examples include ethane-1-hydroxy 1,1-diphosphonic acid, methane diphosphonic acid, pentane-1-hydroxy-1,1-diphosphonic acid, methane dichloro diphosphonic acid, methane hydroxy diphosphonic acid, ethane-1-amino-1,1-diphosphonic acid, ethane-2-amino-1,1-diphosphonic acid, propane-3-amino-1-hydroxy-1,1-diphosphonic acid, propane-N,N-dimethyl-3-amino-1-hydroxy-1,1-diphosphonic acid, propane-3,3-dimethyl-3-amino-1-hydroxy-1,1-diphosphonic acid, phenyl amino methane diphosphonic acid,N,N-dimethylamino methane diphosphonic acid, N(2-hydroxyethyl) amino methane diphosphonic acid, butane-4-amino-1-hydroxy-1,1-diphosphonic acid, pentane-5-amino-1-hydroxy-1,1-diphosphonic acid, hexane-6-amino-1-hydroxy-1,1-diphosphonic acid and pharmaceutically acceptable esters and salts thereof.

In particular, the compounds of this invention may be combined with a mammalian estrogen agonist/antagonist. Any estrogen agonist/antagonist may be used in the combination aspect of this invention. The term estrogen agonist/antagonist refers to compounds which bind with the estrogen receptor, inhibit bone turnover and/or prevent bone loss. In particular, estrogen agonists are herein defined as chemical compounds capable of binding to the estrogen receptor sites in mammalian tissue, and mimicking the actions of estrogen in one or more tissue. Estrogen antagonists are herein defined as chemical compounds capable of binding to the estrogen receptor sites in mammalian tissue, and blocking the actions of estrogen in one or more tissues. Such activities are readily determined by those skilled in the art of standard assays including estrogen receptor binding assays, standard bone histomorphometric and densitometer methods, and Eriksen E.F. et al., Bone Histomorphometry, Raven Press, New York, 1994, pages 1-74; Grier S.J. et. al., The Use of Dual-Energy X-Ray Absorptiometry in Animals, Inv. Radiol., 1996, 31(1):50-62; Wahner H.W. and Fogelman I., The Evaluation of Osteoporosis: Dual Energy X-Ray Absorptiometry in Clinical Practice., Martin Dunitz Ltd., London 1994, pages 1-296). A variety of these compounds are described and referenced below.

Another preferred estrogen agonist/antagonist is 3-(4-(1,2-diphenyl-but-1-enyl)-phenyl)-acrylic acid, which is disclosed in Willson et al., Endocrinology, 1997, 138, 3901-3911.

Another preferred estrogen agonist/antagonist is tamoxifen: (ethanamine,2-(-4-(1,2-diphenyl-1-butenyl)phenoxy)-N,N-dimethyl, (Z)-2-, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate(1:1)) and related compounds which are disclosed in U.S. patent 4,536,516, the disclosure of which is incorporated herein by reference.

Another related compound is 4-hydroxy tamoxifen, which is disclosed in U.S. patent 4,623,660, the disclosure of which is incorporated herein by reference.

A preferred estrogen agonist/antagonist is raloxifene: (methanone, (6-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b]thien-3-yl)(4-(2-(1-piperidinyl)ethoxy)phenyl)-hydrochloride) which is disclosed in U.S. patent 4,418,068, the disclosure of which is incorporated herein by reference.

Another preferred estrogen agonist/antagonist is toremifene: (ethanamine, 2-(4-(4-chloro-1,2-diphenyl-1-butenyl)phenoxy)-N,N-dimethyl-, (Z)-, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate (1:1) which is disclosed in U.S. patent 4,996,225, the disclosure of which is incorporated herein by reference.

Another preferred estrogen agonist/antagonist is centchroman: 1-(2-((4-(-methoxy-2,2, dimethyl-3-phenyl-chroman-4-yl)-phenoxy)-ethyl)-pyrrolidine, which is disclosed in U.S. patent 3,822,287, the disclosure of which is incorporated herein by reference. Also preferred is levormeloxifene.

Another preferred estrogen agonist/antagonist is idoxifene: (E)-1-(2-(4-(1-(4-iodo-phenyl)-2-phenyl-but-1-enyl)-phenoxy)-ethyl)-pyrrolidinone, which is disclosed in U.S. patent 4,839,155, the disclosure of which is incorporated herein by reference.

Another preferred estrogen agonist/antagonist is 2-(4-methoxy-phenyl)-3-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenoxy]- benzo[b]thiophen-6-ol which is disclosed in U.S. Patent No. 5,488,058, the disclosure of which is incorporated herein by reference.

Another preferred estrogen agonist/antagonist is 6-(4-hydroxy-phenyl)-5-(4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl)-naphthalen-2-ol, which is disclosed in U.S. patent 5,484,795, the disclosure of which is incorporated herein by reference.

Another preferred estrogen agonist/antagonist is (4-(2-(2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-ethoxy)-phenyl)-(6-hydroxy-2-(4-hydroxy-phenyl)-benzo[b]thiophen-3-yl)-methanone which is disclosed, along with methods of preparation, in PCT publication no. WO 95/10513 assigned to Pfizer Inc.

Other preferred estrogen agonist/antagonists include the compounds, TSE-424 (Wyeth-Ayerst Laboratories) and arzoxifene.

Other preferred estrogen agonist/antagonists include compounds as described in commonly assigned U.S. patent 5,552,412, the disclosure of which is incorporated herein by reference. Especially preferred compounds described therein are:

cis-6-(4-fluoro-phenyl)-5-(4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol;

(-)-*cis*-6-phenyl-5-(4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol (also known as lasofoxifene);

cis-6-phenyl-5-(4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol;

cis-1-(6'-pyrrolidinoethoxy-3'-pyridyl)-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene;

1-(4'-pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-(4"-fluorophenyl)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline;

cis-6-(4-hydroxyphenyl)-5-(4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-ol; and

1-(4'-pyrrolidinoethoxyphenyl)-2-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline.

Other estrogen agonist/antagonists are described in U.S. patent 4,133,814 (the disclosure of which is incorporated herein by reference). U.S. patent 4,133,814 discloses derivatives of 2-phenyl-3-aroyl-benzothiophene and 2-phenyl-3-aroylbenzothiophene-1-oxide.

Other anti-osteoporosis agents, which can be used as the second agent in combination with a compound of the present invention, include, for example, the following: parathyroid hormone (PTH) (a bone anabolic

55

59

agent); parathyroid hormone (PTH) secretagogues (see, e.g., U.S. Patent No. 6,132,774), particularly calcium receptor antagonists; calcitonin; and vitamin D and vitamin D analogs.

Any selective androgen receptor modulator (SARM) can be used in combination with a compound of the present invention. A selective androgen receptor modulator (SARM) is a compound that possesses androgenic activity and which exerts tissue-selective effects. SARM compounds can function as androgen receptor agonists, partial agonists, partial antagonists or antagonists. Examples of suitable SARMs include compounds such as cyproterone acetate, chlormadinone, flutamide, hydroxyflutamide, bicalutamide, nilutamide, spironolactone, 4-(trifluoromethyl)-2(1H)-pyrrolidino[3,2-g] quinoline derivatives, 1,2-dihydropyridino [5,6-g]quinoline derivatives and piperidino[3,2-g]quinolinone derivatives.

Cyperone, also known as (1b,2b)-6-chloro-1,2-dihydro-17-hydroxy-3'H-cyclopropa[1,2]pregna-1,4,6-triene-3,20-dione is disclosed in U.S. Patent 3,234,093. Chlormadinone, also known as 17-(acetyloxy)-6-chloropregna-4,6-diene-3,20-dione, in its acetate form, acts as an anti-androgen and is disclosed in U.S. Patent 3,485,852. Nilutamide, also known as 5,5-dimethyl-3-[4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-2,4-imidazolidinedione and by the trade name Nilandron® is disclosed in U.S. Patent 4,097,578. Flutamide, also known as 2-methyl-N-[4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenyl] propanamide and the trade name Eulexin® is disclosed in U.S. Patent 3,847,988. Bicalutamide, also known as 4'-cyano-a',a',a'-trifluoro-3-(4-fluorophenylsulfonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-m-toluidide and the trade name Casodex® is disclosed in EP-100172. The enantiomers of bicalutamide are discussed by Tucker and Chesterton, *J. Med. Chem.* 1988, 31, 885-887. Hydroxyflutamide, a known androgen receptor antagonist in most tissues, has been suggested to function as a SARM for effects on IL-6 production by osteoblasts as disclosed in Hofbauer et al. *J. Bone Miner.* Res. 1999, 14, 1330-1337. Additional SARMs have been disclosed in U.S. Patent 6,017,924; WO 01/16108, WO 01/16133, WO 01/16139, WO 02/00617, WO 02/16310, U.S. Patent Application Publication No. US 2002/0099096, U.S. Patent Application Publication No. US 2003/0022868, WO 03/011302 and WO 03/011824. All of the above refences are hereby incorporated by reference herein.

The starting materials and reagents for the above described compounds, are also readily available or can be easily synthesized by those skilled in the art using conventional methods of organic synthesis. For example, many of the compounds used herein, are related to, or are derived from compounds in which there is a large scientific interest and commercial need, and accordingly many such compounds are commercially available or are reported in the literature or are easily prepared from other commonly available substances by methods which are reported in the literature.

Some of the compounds of this invention or intermediates in their synthesis have asymmetric carbon atoms and therefore are enantiomers or diastereomers. Diastereomeric mixtures can be separated into their individual diastereomers on the basis of their physical chemical differences by methods known per se, for example, by chromatography and/or fractional crystallization. Enantiomers can be separated by, for example, chiral HPLC methods or converting the enantiomeric mixture into a diastereomeric mixture by reaction with an appropriate optically active compound (e.g., alcohol), separating the diastereomers and converting (e.g., hydrolyzing) the individual diastereomers to the corresponding pure enantiomers. Also, an enantiomeric mixture of the compounds or an intermediate in their synthesis which contain an acidic or basic moiety may be separated into their corresponding pure enantiomers by forming a diastereomic salt

with an optically pure chiral base or acid (e.g., 1-phenyl-ethyl amine, dibenzyl tartrate or tartaric acid) and separating the diastereomers by fractional crystallization followed by neutralization to break the salt, thus providing the corresponding pure enantiomers. All such isomers, including diastereomers, enantiomers and mixtures thereof are considered as part of this invention for all of the compounds of the present invention, including the compounds of the present invention. Also, some of the compounds of this invention are atropisomers (e.g., substituted biaryls) and are considered as part of this invention.

More specifically, the compounds of this invention may be obtained in enantiomerically enriched form by resolving the racemate of the final compound or an intermediate in its synthesis, employing chromatography (preferably high pressure liquid chromatography [HPLC]) on an asymmetric resin (preferably Chiralcel™ AD or OD (obtained from Chiral Technologies, Exton, Pennsylvania)) with a mobile phase consisting of a hydrocarbon (preferably heptane or hexane) containing between 0 and 50% isopropanol (preferably between 2 and 20 %) and between 0 and 5% of an alkyl amine (preferably 0.1% of diethylamine). Concentration of the product containing fractions affords the desired materials.

Some of the compounds of this invention are acidic and they form a salt with a pharmaceutically acceptable cation. Some of the compounds of this invention are basic and they form a salt with a pharmaceutically acceptable anion. All such salts are within the scope of this invention and they can be prepared by conventional methods such as combining the acidic and basic entities, usually in a stoichiometric ratio, in either an aqueous, non-aqueous or partially aqueous medium, as appropriate. The salts are recovered either by filtration, by precipitation with a non-solvent followed by filtration, by evaporation of the solvent, or, in the case of aqueous solutions, by lyophilization, as appropriate. The compounds can be obtained in crystalline form by dissolution in an appropriate solvent(s) such as ethanol, hexanes or water/ethanol mixtures.

In addition, when the compounds of this invention form hydrates or solvates they are also within the scope of the invention.

The compounds of this invention, their prodrugs and the salts of such compounds and prodrugs are all adapted to therapeutic use as agents that inhibit cholesterol ester transfer protein activity in mammals, particularly humans. Thus, the compounds of this invention elevate plasma HDL cholesterol, its associated components, and the functions performed by them in mammals, particularly humans. By virtue of their activity, these agents also reduce plasma levels of triglycerides, VLDL cholesterol, Apo-B, LDL cholesterol and their associated components in mammals, particularly humans. Moreover, these compounds are useful in equalizing LDL cholesterol and HDL cholesterol. Hence, these compounds are useful for the treatment and correction of the various dyslipidemias observed to be associated with the development and incidence of atherosclerosis and cardiovascular disease, including coronary artery disease, coronary heart disease, coronary vascular disease, peripheral vascular disease, hypoalphalipoproteinemia, hyperbetalipoproteinemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, familial-hypercholesterolemia, low HDL and associated components, elevated LDL and associated components, elevated Lp(a), elevated small-dense LDL, elevated VLDL and associated components and post-prandial lipemia.

Further, introduction of a functional CETP gene into an animal lacking CETP (mouse) results in reduced HDL levels (Agellon, L.B., et al: *J. Biol. Chem.* (1991) 266: 10796-10801.) and increased

susceptibility to atherosclerosis.(Marotti, K.R., et al: *Nature* (1993) 364: 73-75.). Also, inhibition of CETP activity with an inhibitory antibody raises HDL-cholesterol in hamster (Evans, G.F., et al: *J. of Lipid Research* (1994) 35: 1634-1645.) and rabbit (Whitlock, M.E., et al: *J. Clin. Invest.* (1989) 84: 129-137). Suppression of increased plasma CETP by intravenous injection with antisense oligodeoxynucleotides against CETP mRNA reduced atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits (Sugano, M., et al: *J. of Biol. Chem.* (1998) 273: 5033-5036.) Importantly, human subjects deficient in plasma CETP, due to a genetic mutation possess markedly elevated plasma HDL-cholesterol levels and apolipoprotein A-I, the major apoprotein component of HDL. In addition, most demonstrate markedly decreased plasma LDL cholesterol and apolipoprotein B (the major apolipoprotein component of LDL. (Inazu, A., Brown, M.L., Hesler, C.B., et al.: *N. Engl. J. Med.* (1990) 323: 1234-1238.)

Given the negative correlation between the levels of HDL cholesterol and HDL associated lipoproteins, and the positive correlation between triglycerides, LDL cholesterol, and their associated apolipoproteins in blood with the development of cardiovascular, cerebral vascular and peripheral vascular diseases, the compounds of this invention, their prodrugs and the salts of such compounds and prodrugs, by virtue of their pharmacologic action, are useful for the prevention, arrestment and/or regression of atherosclerosis and its associated disease states. These include cardiovascular disorders (e.g., angina, ischemia, cardiac ischemia and myocardial infarction), complications due to cardiovascular disease therapies (e.g., reperfusion injury and angioplastic restenosis), hypertension, elevated cardiovascular risk associated with hypertension, stroke, atherosclerosis associated with organ transplantation, cerebrovascular disease, cognitive dysfunction (including, but not limited to, dementia secondary to atherosclerosis, transient cerebral ischemic attacks, neurodegeneration, neuronal deficient, and delayed onset or procession of Alzheimer's disease), elevated levels of oxidative stress, elevated levels of C-Reactive Protein, Metabolic Syndrome and elevated levels of HbA1C.

Because of the beneficial effects widely associated with elevated HDL levels, an agent which inhibits CETP activity in humans, by virtue of its HDL increasing ability, also provides valuable avenues for therapy in a number of other disease areas as well.

Thus, given the ability of the compounds of this invention, their prodrugs and the salts of such compounds and prodrugs to alter lipoprotein composition via inhibition of cholesterol ester transfer, they are of use in the treatment of vascular complications associated with diabetes, lipoprotein abnormalities associated with diabetes and sexual dysfunction associated with diabetes and vascular disease. Hyperlipidemia is present in most subjects with diabetes mellitus (Howard, B.V. 1987. J. Lipid Res. 28, 613). Even in the presence of normal lipid levels, diabetic subjects experience a greater risk of cardiovascular disease (Kannel, W.B. and McGee, D.L. 1979. Diabetes Care 2, 120). CETP-mediated cholesteryl ester transfer is known to be abnormally increased in both insulin-dependent (Bagdade, J.D., Subbaiah, P.V. and Ritter, M.C. 1991. Eur. J. Clin. Invest. 21, 161) and non-insulin dependent diabetes (Bagdade. J.D., Ritter, M.C., Lane, J. and Subbaiah. 1993. Atherosclerosis 104, 69). It has been suggested that the abnormal increase in cholesterol transfer results in changes in lipoprotein composition, particularly for VLDL and LDL, that are more atherogenic (Bagdade, J.D., Wagner, J.D., Rudel, L.L., and Clarkson, T.B. 1995. J. Lipid Res. 36, 759). These changes would not necessarily be observed during routine lipid

screening. Thus the present invention will be useful in reducing the risk of vascular complications as a result of the diabetic condition.

The described agents are useful in the treatment of obesity and elevated cardiovascular risk associated with obesity. In both humans (Radeau, T., Lau, P., Robb, M., McDonnell, M., Allhaud, G. and McPherson, R., 1995. *Journal of Lipid Research*. 36 (12):2552-61) and nonhuman primates (Quinet, E., Tall, A., Ramakrishnan, R. and Rudel, L., 1991. *Journal of Clinical Investigation*. 87 (5):1559-66) mRNA for CETP is expressed at high levels in adipose tissue. The adipose message increases with fat feeding (Martin, L. J., Connelly, P. W., Nancoo, D., Wood, N., Zhang, Z. J., Maguire, G., Quinet, E., Tall, A. R., Marcel, Y. L. and McPherson, R., 1993. *Journal of Lipid Research*. 34 (3):437-46), and is translated into functional transfer protein and through secretion contributes significantly to plasma CETP levels. In human adipocytes the bulk of cholesterol is provided by plasma LDL and HDL (Fong, B. S., and Angel, A., 1989. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1004 (1):53-60). The uptake of HDL cholesteryl ester is dependent in large part on CETP (Benoist, F., Lau, P., McDonnell, M., Doelle, H., Milne, R. and McPherson, R., 1997. *Journal of Biological Chemistry*. 272 (38):23572-7). This ability of CETP to stimulate HDL cholesteryl uptake, coupled with the enhanced binding of HDL to adipocytes in obese subjects (Jimenez, J. G., Fong, B., Julien, P., Despres, J. P., Rolstein, L., and Angel, A., 1999. *International Journal of Obesity*. 13 (5):699-709), suggests a role for CETP, not only in generating the low HDL phenotype for these subjects, but in the development of obesity itself by promoting cholesterol accumulation. Inhibitors of CETP activity that block this process therefore serve as useful adjuvants to dietary therapy in causing weight reduction.

CETP inhibitors are useful in the treatment of inflammation due to Gram-negative sepsis and septic shock. For example, the systemic toxicity of Gram-negative sepsis is in large part due to endotoxin, a lipopolysaccharide (LPS) released from the outer surface of the bacteria, which causes an extensive inflammatory response. Lipopolysaccharide can form complexes with lipoproteins (Ulevitch, R.J., Johnston, A.R., and Weinstein, D.B., 1981. J. Clin. Invest. 67, 827-37). In vitro studies have demonstrated that binding of LPS to HDL substantially reduces the production and release of mediators of inflammation (Ulevitch, R.J., Johnston, A.R., 1978. J. Clin. Invest. 62, 1313-24). In vivo studies show that transgenic mice expressing human apo-AI and elevated HDL levels are protected from septic shock (Levine, D.M., Parker, T.S., Donnelly, T.M., Walsh, A.M., and Rubin, A.L. 1993. Proc. Natl. Acad. Sci. 90, 12040-44). Importantly, administration of reconstituted HDL to humans challenged with endotoxin resulted in a decreased inflammatory response (Pajkrt, D., Doran, J.E., Koster, F., Lerch, P.G., Arnet, B., van der Poll, T., ten Cate, J.W., and van Deventer, S.J.H. 1996. J. Exp. Med. 184, 1601-08). The CETP inhibitors, by virtue of the fact that they raise HDL levels, attenuate the development of inflammation and septic shock.

The utility of the compounds of the invention, their prodrugs and the salts of such compounds and prodrugs as medical agents in the treatment of the above described disease/conditions in mammals (e.g. humans, male or female) is demonstrated by the activity of the compounds of this invention in conventional assays and the *in vivo* assay described below. The *in vivo* assay (with appropriate modifications within the skill in the art) may be used to determine the activity of other lipid or triglyceride controlling agents as well as the compounds of this invention. Such assays also provide a means whereby the activities of the compounds of this invention, their prodrugs and the salts of such compounds and prodrugs (or the other agents described herein) can be compared to each other and with the activities of other known compounds.

The results of these comparisons are useful for determining dosage levels in mammals, including humans, for the treatment of such diseases.

The following protocols may of course be varied by those skilled in the art.

The hyperalphacholesterolemic activity of the compounds may be determined by assessing the effect of these compounds on the action of cholesteryl ester transfer protein by measuring the relative transfer ratio of radiolabeled lipids between lipoprotein fractions, essentially as previously described by Morton in J. Biol. Chem. 256, 11992, 1981 and by Dias in Clin. Chem. 34, 2322, 1988.

CETP *IN VITRO* ASSAY

The following is a brief description of assays of cholesteryl ester transfer in 97% (whole) or diluted human plasma (*in vitro*) and animal plasma (*ex vivo*): CETP activity in the presence or absence of drug is assayed by determining the transfer of ^{3}H-labeled cholesteryl oleate (CO) from exogenous tracer HDL or LDL to the nonHDL or HDL lipoprotein fraction in human plasma, respectively, or from ^{3}H-labeled LDL to the HDL fraction in animal plasma. Labeled human lipoprotein substrates are prepared similarly to the method described by Morton in which the endogenous CETP activity in plasma is employed to transfer ^{3}H-CO from phospholipid liposomes to all the lipoprotein fractions in plasma. ^{3}H-labeled LDL and HDL are subsequently isolated by sequential ultracentrifugation at the density cuts of 1.019-1.063 and 1.10-1.21 g/ml, respectively.

For the 97% or whole plasma activity assay, ^{3}H-labeled HDL is added to plasma at 10-25 nmoles CO/ml and the samples incubated at 37° C for 2.5-3 hrs. Non-HDL lipoproteins are then precipitated by the addition of an equal volume of 20% (wt/vol) polyethylene glycol 8000 (Dias). The samples are centrifuged 750 g x 20 minutes and the radioactivity contained in the HDL-containing supernatant determined by liquid scintillation counting. Introducing varying quantities of the compounds of this invention as a solution in dimethylsulfoxide into human plasma, before addition of the radiolabeled cholesteryl oleate, and comparing the amounts of radiolabel transferred compared to incubations containing no inhibitor compounds allows the cholesteryl ester transfer inhibitory activities to be determined.

When a more sensitive assay is desirable, an in vitro assay using diluted human plasma is utilized. For this assay, ^{3}H-labeled LDL is added to plasma at 50 nmoles CO/ml and the samples incubated at 37° C for 7 hrs. Non-HDL lipoproteins are then precipitated by the addition of potassium phosphate to 100 mM final concentration followed by manganese chloride to 20 mM final concentration. After vortexing, the samples are centrifuged 750 g x 20 minutes and the radioactivity contained in the HDL-containing supernatant determined by liquid scintillation counting. Introducing varying quantities of the compounds of this invention as a solution in dimethylsulfoxide into diluted human plasma, before addition of the radiolabeled cholesteryl oleate, and comparing the amounts of radiolabel transferred compared to incubations containing no inhibitor compounds allows the cholesteryl ester transfer inhibitory activities to be determined. This assay has been adapted to run in microtiter plate format with liquid scintillation counting accomplished using a Wallac plate reader.

CETP IN VIVO ASSAY

Activity of these compounds *in vivo* may be determined by the amount of agent required to be administered, relative to control, to inhibit cholesteryl ester transfer activity by 50% at various time points *ex vivo* or to elevate HDL cholesterol by a given percentage in a CETP-containing animal species. Transgenic mice expressing both human CETP and human apolipoprotein AI (Charles River, Boston, MA) may be used to assess compounds *in vivo*. The compounds to be examined are administered by oral gavage in an emulsion vehicle containing 20% (v:v) olive oil and 80% sodium taurocholate (0.5%). Blood is taken from mice retroorbitally before dosing, if a predose blood sample is desirable. At various times after dosing, ranging from 4h to 24h, the animals are sacrificed, blood obtained by heart puncture, and lipid parameters measured, including total cholesterol, HDL and LDL cholesterol, and triglycerides. CETP activity is determined by a method similar to that described above except that ^{3}H-cholesteryl oleate-containing LDL is used as the donor source as opposed to HDL. The values obtained for lipids and transfer activity are compared to those obtained prior to dosing and/or to those from mice receiving vehicle alone.

PLASMA LIPIDS ASSAY

The activity of these compounds may also be demonstrated by determining the amount of agent required to alter plasma lipid levels, for example HDL cholesterol levels, LDL cholesterol levels, VLDL cholesterol levels or triglycerides, in the plasma of certain mammals, for example marmosets that possess CETP activity and a plasma lipoprotein profile similar to that of humans (Crook et al. Arteriosclerosis 10, 625, 1990). Adult marmosets are assigned to treatment groups so that each group has a similar mean ±SD for total, HDL, and/or LDL plasma cholesterol concentrations. After group assignment, marmosets are dosed daily with compound as a dietary admix or by intragastric intubation for from one to eight days. Control marmosets receive only the dosing vehicle. Plasma total, LDL VLDL and HDL cholesterol values may be determined at any point during the study by obtaining blood from an antecubital vein and separating plasma lipoproteins into their individual subclasses by density gradient centrifugation, and by measuring cholesterol concentration as previously described (Crook et al. Arteriosclerosis 10, 625, 1990).

IN VIVO ATHEROSCLEROSIS ASSAY

Anti-atherosclerotic effects of the compounds may be determined by the amount of compound required to reduce the lipid deposition in rabbit aorta. Male New Zealand White rabbits are fed a diet containing 0.2% cholesterol and 10% coconut oil for 4 days (meal-fed once per day). Rabbits are bled from the marginal ear vein and total plasma cholesterol values are determined from these samples. The rabbits are then assigned to treatment groups so that each group has a similar mean ±SD for total plasma cholesterol concentration, HDL cholesterol concentration, triglyceride concentration and/or cholesteryl ester transfer protein activity. After group assignment, rabbits are dosed daily with compound given as a dietary admix or on a small piece of gelatin based confection. Control rabbits receive only the dosing vehicle, be it the food or the gelatin confection. The cholesterol/coconut oil diet is continued along with the compound administration throughout the study. Plasma cholesterol values and cholesteryl ester transfer protein activity may be determined at any point during the study by obtaining blood from the marginal ear vein. After 3-5 months, the rabbits are sacrificed and the aortae are removed from the thoracic arch to the branch of the iliac arteries. The aortae are cleaned of adventitia, opened longitudinally and then analyzed unstained or stained with Sudan IV as described by Holman et. al. (Lab. Invest. 1958, 7, 42-47). The

percent of the lesioned surface area is quantitated by densitometry using an Optimas Image Analyzing System (Image Processing Systems). Reduced lipid deposition is indicated by a reduction in the percent of lesioned surface area in the compound-receiving group in comparison with the control rabbits.

ANTIOBESITY PROTOCOL

The ability of CETP inhibitors to cause weight loss may be assessed in obese human subjects with body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m^2. Doses of inhibitor are administered sufficient to result in an increase of ≥ 25% in HDL cholesterol levels. BMI and body fat distribution, defined as waist (W) to hip (H) ratio (WHR), are monitored during the course of the 3-6 month studies, and the results for treatment groups compared to those receiving placebo.

IN VIVO SEPSIS ASSAY

In vivo studies show that transgenic mice expressing human apo-AI and elevated HDL levels are protected from septic shock. Thus the ability of CETP inhibitors to protect from septic shock may be demonstrated in transgenic mice expressing both human apo-AI and human CETP transgenes (Levine, D. M., Parker, T.S., Donnelly, T. M., Walsh, A. M. and Rubin, A.L., 1993. Proc. Natl. Acad. Sci. 90, 12040-44). LPS derived from *E. coli* is administered at 30mg/kg by i.p. injection to animals which have been administered a CETP inhibitor at an appropriate dose to result in elevation of HDL. The number of surviving mice is determined at times up to 48h after LPS injection and compared to those mice administered vehicle (minus CETP inhibitor) only.

IN VIVO BLOOD PRESSURE ASSAY

In vivo rabbit model

Methods: New Zealand White male rabbits (3-4 kg) are anesthetized with sodium pentobarbital (30 mg/kg, I.v.) and a surgical plane of anesthesia is maintained by a continuous infusion of sodium pentobarbital (16 mg/kg/hr) via an ear vein catheter. A tracheotomy is performed through a ventral midline cervical incision and the rabbits are ventilated with 100% oxygen using a positive pressure ventilator. Body temperature is maintained at 38.5°C using a heating pad connected to a YSI temperature controller model 72 (Yellow Springs Instruments, Yellow Springs, MD). Fluid-filled catheters are placed in the right jugular vein (for intravenous drug administration) and in the right carotid artery for arterial pressure monitoring and for blood gas analysis using a model 248 blood gas analyzer (Bayer Diagnostics, Norwood, MA). The ventilator is adjusted as needed to maintain blood pH and pCO_2 within normal physiological ranges for rabbits. Arterial pressure is measured using a strain gauge transducer (Spectromed, Oxnard, CA), previously calibrated using a mercury manometer, positioned at the level of the heart and connected to the arterial catheter. Arterial pressure signals are digitized at 500 Hz and analyzed using a Po-Ne-Mah Data Acquisition System (Gould Instrument Systems, Valley View, OH) to obtain mean arterial pressure and heart rate values. Baseline values are collected when mean arterial pressure and heart rate have stabilized. The test compound is then administered either as a subcutaneous (SC) bolus or as an intravenous (IV) infusion. For subcutaneous (SC) dosing the test compound can be dissolved in an appropriate vehicle such as 5% ethanol in water (5% EtOH : 95% H_2O), while for intravenous dosing the test compound can be dissolved in an appropriate vehicle such as 0.9% normal saline. Arterial pressure and heart rate are monitored continuously for 4 hours following dosing of the test compound or for the duration of a continuous 4 hour infusion of the test compound. Blood is sampled after dosing or during the infusion of the test compound to determine plasma concentrations of the test compounds.

In vivo primate model

Methods: Adult *M. fascicularis* primates (6-8 kg) that have been previously instrumented with subcutaneous vascular access ports in the descending thoracic aorta and conditioned to sit quietly in specially designed primate-restraining chairs are used. All primates are fasted for 12-16 hours prior to the experiment. On the day of the experiment, with the primates restrained in the chairs, a strain gauge pressure transducer (Spectromed, Oxnard, CA), previously calibrated using a mercury manometer, is positioned at the level of the heart and connected to the vascular access port to measure arterial pressure. The primates are allowed to acclimate to the chair for at least one hour. Arterial pressure signals are digitized at 500 Hz and continuously recorded throughout the experiment and analyzed using a Po-Ne-Mah Data Acquisition System (Gould Instrument Systems, Valley View, OH) to obtain the measurements of mean arterial pressure and heart rate. Baseline values are collected when the primates are sitting calmly and when mean arterial pressure and heart rate have stabilized. The test compound is then administered as a subcutaneous (SC) bolus of a solution of the test compound in an appropriate vehicle such as 5% ethanol in water (5% EtOH : 95% H_2O). The solution of test compound or vehicle is filtered through a 0.22 micron filter prior to injection and a typical dosing volume is 0.2 ml/kg. Arterial pressure and heart rate are monitored continuously for 4 hours following dosing of the test compound and are recorded at selected time intervals for data comparison (vehicle vs test compound). Blood samples (1.5 ml) are withdrawn to determine plasma concentrations of the test compound and withdrawn blood is immediately replaced with 0.9% sterile saline to maintain blood volume.

Administration of the compounds of this invention may be via any method which delivers a compound of this invention systemically and/or locally. These methods include oral routes, parenteral, intraduodenal routes, etc. Generally, the compounds of this invention are administered orally, but parenteral administration (e.g., intravenous, intramuscular, subcutaneous or intramedullary) may be utilized, for example, where oral administration is inappropriate for the target or where the patient is unable to ingest the drug.

In general an amount of a compound of this invention is used that is sufficient to achieve the therapeutic effect desired (e.g., HDL elevation).

In general an effective dosage for the compounds of this invention is about 0.001 to 100 mg/kg/day of the compound, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug. An especially preferred dosage is about 0.01 to 10 mg/kg/day of the compound, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug.

A dosage of the combination pharmaceutical agents to be used in conjuction with the CETP inhibitors is used that is effective for the indication being treated.

For example, typically an effective dosage for HMG-CoA reductase inhibitors is in the range of 0.01 to 100 mg/kg/day. In general an effect dosage for a PPAR modulator is in the range of 0.01 to 100 mg/kg/day.

The compounds of the present invention are generally administered in the form of a pharmaceutical composition comprising at least one of the compounds of this invention together with a pharmaceutically acceptable vehicle, diluent or carrier as described below. Thus, the compounds of this

invention may be administered individually or together in any conventional oral, parenteral, rectal or transdermal dosage form.

For oral administration a pharmaceutical composition may take the form of solutions, suspensions, tablets, pills, capsules, powders, and the like. Tablets containing various excipients such as sodium citrate, calcium carbonate and calcium phosphate are employed along with various disintegrants such as starch and preferably potato or tapioca starch and certain complex silicates, together with binding agents such as polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often very useful for tabletting purposes. Solid compositions of a similar type are also employed as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules; preferred materials in this connection also include lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols. A preferred formulation is a solution or suspension in an oil, for example, a vegetable oil, such as olive oil; triglycerides such as those marketed under the name, Miglyol™; or mono- or diglycerides such as those marketed under the name, Capmul™, for example, in a soft gelatin capsule. Antioxidants may be added to prevent long-term degradation as appropriate. When aqueous suspensions and/or elixirs are desired for oral administration, the compounds of this invention can be combined with various sweetening agents, flavoring agents, coloring agents, emulsifying agents and/or suspending agents, as well as such diluents as water, ethanol, propylene glycol, glycerin and various like combinations thereof.

Pharmaceutical compositions comprising a solid amorphous dispersion of a cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitor and a concentration-enhancing polymer are described in International Publication No. WO 02/11710, which is hereby incorporated by reference herein. Self-emulsifying formulations of cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitors are described in International Publication No. WO 03/000295, which is hereby incorporated by reference herein. Methods for depositing small drug crystals on excipients are set forth in the literature, such as in J. Pharm. Pharmacol. 1987, 39:769-773, which is hereby incorporated by reference herein. Moreover, the present invention includes formulations of a CETP inhibitor and a high surface area substrate, wherein the CETP inhibitor and substrate are combined to form an adsorbate.

Solid amorphous dispersions, including dispersions formed by a spray-drying process, are also a preferred dosage form for the poorly soluble compounds of the invention. By "solid amorphous dispersion" is meant a solid material in which at least a portion of the poorly soluble compound is in the amorphous form and dispersed in a polymer. By "amorphous" is meant that the poorly soluble compound is not crystalline. By "crystalline" is meant that the compound exhibits long-range order in three dimensions of at least 100 repeat units in each dimension. Thus, the term amorphous is intended to include not only material which has essentially no order, but also material which may have some small degree of order, but the order is in less than three dimensions and/or is only over short distances. Amorphous material may be characterized by techniques known in the art such as powder x-ray diffraction (PXRD) crystallography, solid state NMR, or thermal techniques such as differential scanning calorimetry (DSC). At least a major portion (i.e., at least about 60 wt%) of the poorly soluble compound in the solid amorphous dispersion is amorphous. Preferably, at least 75wt% of the drug and more preferably at least 90wt% of the drug in the solid amorphous dispersion is amorphous.

The compound can exist within the solid amorphous dispersion in relatively pure amorphous domains or regions, as a solid solution of the compound homogeneously distributed throughout the polymer or any combination of these states or those states that lie intermediate between them. Preferably, at least a portion of the drug and polymer are present as a solid solution. Preferably, the solid amorphous dispersion is substantially homogeneous so that the amorphous compound is dispersed as homogeneously as possible throughout the polymer. As used herein, "substantially homogeneous" means that the fraction of the compound that is present in relatively pure amorphous domains or regions within the solid amorphous dispersion is relatively small, on the order of less than 20 wt%, and preferably less than 10 wt% of the total amount of drug. Such substantially homogeneous solid amorphous dispersions are sometimes referred to in the art as solid solutions or molecular dispersions.

Polymers suitable for use in the solid amorphous dispersions should be inert, in the sense that they do not chemically react with the poorly soluble compound in an adverse manner, are pharmaceutically acceptable, and have at least some solubility in aqueous solution at physiologically relevant pHs (e.g. 1-8). The polymer can be neutral or ionizable, and should have an aqueous-solubility of at least 0.1 mg/mL over at least a portion of the pH range of 1-8.

Polymers suitable for use with the present invention may be cellulosic or non-cellulosic. The polymers may be neutral or ionizable in aqueous solution. Of these, ionizable and cellulosic polymers are preferred, with ionizable cellulosic polymers being more preferred.

Exemplary polymers include hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate (HPMCAS), hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC), hydroxypropyl methyl cellulose phthalate (HPMCP), carboxy methyl ethyl cellulose (CMEC), cellulose acetate phthalate (CAP), cellulose acetate trimellitate (CAT), polyvinylpyrrolidone (PVP), hydroxypropyl cellulose (HPC), methyl cellulose (MC), block copolymers of ethylene oxide and propylene oxide (PEO/PPO, also known as poloxamers), and mixtures thereof. Especially preferred polymers include HPMCAS, HPMC, HPMCP, CMEC, CAP, CAT, PVP, poloxamers, and mixtures thereof. Most preferred is HPMCAS. See US Published Patent Application Publication No. 2002/0009494, the disclosure of which is incorporated herein by reference.

The solid amorphous dispersions may be prepared according to any process for forming solid amorphous dispersions that results in at least a major portion (at least 60%) of the poorly soluble compound being in the amorphous state. Such processes include mechanical, thermal and solvent processes. Exemplary mechanical processes include milling and extrusion; melt processes including high temperature fusion, solvent-modified fusion and melt-congeal processes; and solvent processes including non-solvent precipitation, spray coating and spray drying. See, for example, the following U.S. Patents, the pertinent disclosures of which are incorporated herein by reference: Nos. 5,456,923 and 5,939,099, which describe forming dispersions by extrusion processes; Nos. 5,340,591 and 4,673,564, which describe forming dispersions by milling processes; and Nos. 5,707,646 and 4,894,235, which describe forming dispersions by melt congeal processes. In a preferred process, the solid amorphous dispersion is formed by spray drying, as disclosed in US Patent Application Publication No. 2005/0031692. In this process, the compound and polymer are dissolved in a solvent, such as acetone or methanol, and the solvent is then rapidly removed from the solution by spray drying to form the solid amorphous dispersion.

The solid amorphous dispersions are generally in the form of small particles. The particles are often less than 500 microns, and may be less than 200 microns, or even less than 100 microns.

The solid amorphous dispersions may be prepared to contain up to about 99 wt% of the compound, e.g., 1 wt%, 5 wt%, 10 wt%, 25 wt%, 50 wt%, 75 wt%, 95 wt%, or 98 wt% of the compound as desired. In general, solid amorphous dispersions having from 5wt% to 75wt% of the compound are preferred, and from 10wt% to 60wt% are more preferred.

The solid amorphous dispersion particles consist of mostly drug and polymer, with optional additives such as surfactants in minor amounts. The drug and polymer collectively constitute at least 50wt% of the solid amorphous dispersion, and may constitute at least 80wt%, at least 75wt%, or even at least 90wt% of the solid amorphous dispersion. In one embodiment, the solid amorphous dispersion consists essentially of the drug and polymer.

In another embodiment, the dosage form comprises an adsorbate of amorphous compound adsorbed onto a high surface area substrate. At least a major portion (i.e., at least about 60 wt%) of the poorly soluble compound in the solid amorphous dispersion is amorphous. Preferably, at least 75wt% of the drug and more preferably at least 90wt% of the drug in the solid amorphous dispersion is amorphous.

The adsorbate also includes a high surface area substrate. The substrate may be any material that is inert, meaning that the substrate does not adversely interact with the drug to an unacceptably high degree and which is pharmaceutically acceptable. The substrate also has a high surface area, meaning that the substrate has a surface area of at least 20 m^2/g, preferably at least 50 m^2/g, more preferably at least 100 m^2/g, and most preferably at least 180 m^2/g. The surface area of the substrate may be measured using standard procedures. One exemplary method is by low-temperature nitrogen adsorption, based on the Brunauer, Emmett, and Teller (BET) method, well known in the art. Thus, effective substrates can have surface areas of up to 200 m^2/g, up to 400 m^2/g and up to 600 m^2/g or more. The substrate should also be in the form of small particles ranging in size of from 10 nm to 1 µm, preferably ranging in size from 20 nm to 100 nm. These particles may in turn form agglomerates ranging in size from 10 nm to 100 µm. The substrate is also insoluble in the process environment used to form the adsorbate. That is, where the adsorbate is formed by solvent processing, the substrate does not dissolve in the solvent. Where the adsorbate is formed by a melt or thermal process, the adsorbate has a sufficiently high melting point that it does not melt.

Exemplary materials which are suitable for the substrate include oxides, such as SiO_2, TiO_2, ZnO_2, ZnO, Al_2O_3, MgAlSilicate, calcium silicate (Zeodor™ and Zeopharm®), $AlOH_2$, magnesium oxide, magnesium trisilicate, silicon dioxide (Cab-O-Sil® or Aerosil®), zeolites, and other inorganic molecular sieves; inorganic materials such as silica, fumed silica (such as Aeroperl® and Aerosil® from Degussa, Parsippany, New Jersey), dibasic calcium phosphate, calcium carbonate magnesium hydroxide, and talc; clays, such as kaolin (hydrated aluminum silicate), bentonite (hydrated aluminum silicate), hectorite and Veegum®; Na-, Al-, and Fe-montmorillonite; water insoluble polymers, such as cross-linked cellulose acetate phthalate, cross-linked hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate, cross-linked polyvinyl pyrrolidinone, (also known as cross povidone), microcrystalline cellulose, polyethylene/polyvinyl alcohol copolymer, polyethylene polyvinyl pyrrolidone copolymer, cross-linked carboxymethyl cellulose, sodium starch glycolate, cross-linked polystyrene divinyl benzene; and activated carbons, including those made by

carbonization of polymers such as polyimides, polyacrylonitrile, phenolic resins, cellulose acetate, regenerated cellulose, and rayon. Highly porous materials such as calcium silicate and silicone dioxide are preferred.

In one embodiment, the adsorbate may further comprise a polymer. Polymers suitable for incorporation into the adsorbate include those suitable for use in a solid amorphous dispersion. A preferred polymer is polyvinylpyrrolidone.

The adsorbate may be prepared according to any process for forming adsorbates that results in at least a major portion (at least 60%) of the poorly soluble compound being in the amorphous state. Such processes include mechanical, thermal and solvent processes. Exemplary methods are disclosed in US Published Patent Application No. 2003/0054037.

The adsorbate may be prepared to contain up to about 99 wt% of the compound, e.g., 1 wt%, 5 wt%, 10 wt%, 25 wt%, 50 wt%, 75 wt%, 95 wt%, or 98 wt% of the compound as desired. In general, adsorbates having from 5wt% to 75wt% of the compound are preferred, and from 10wt% to 50wt% are more preferred.

The adsorbates consist of mostly drug and substrate, with optional additives such as polymers described above or surfactants in minor amounts. The drug and substrate collectively constitute at least 50wt% of the adsorbate, and may constitute at least 60wt%, at least 75wt%, or even at least 90wt% of the adsorbate. In one embodiment, the adsorbate consists essentially of the drug and substrate. For those embodiments including a polymer, the adsorbate may comprise up to 50wt% polymer.

For purposes of parenteral administration, solutions in sesame or peanut oil or in aqueous propylene glycol can be employed, as well as sterile aqueous solutions of the corresponding water-soluble salts. Such aqueous solutions may be suitably buffered, if necessary, and the liquid diluent first rendered isotonic with sufficient saline or glucose. These aqueous solutions are especially suitable for intravenous, intramuscular, subcutaneous and intraperitoneal injection purposes. In this connection, the sterile aqueous media employed are all readily obtainable by standard techniques well-known to those skilled in the art.

For purposes of transdermal (e.g.,topical) administration, dilute sterile, aqueous or partially aqueous solutions (usually in about 0.1% to 5% concentration), otherwise similar to the above parenteral solutions, are prepared.

Methods of preparing various pharmaceutical compositions with a certain amount of active ingredient are known, or will be apparent in light of this disclosure, to those skilled in this art. For examples of methods of preparing pharmaceutical compositions, see Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15th Edition (1975).

Pharmaceutical compositions according to the invention may contain 0.1%-95% of the compound(s) of this invention, preferably 1%-70%. In any event, the composition or formulation to be administered will contain a quantity of a compound(s) according to the invention in an amount effective to treat the disease/condition of the subject being treated, e.g., atherosclerosis.

Since the present invention has an aspect that relates to the treatment of the disease/conditions described herein with a combination of active ingredients which may be administered separately, the invention also relates to combining separate pharmaceutical compositions in kit form. The kit comprises two separate pharmaceutical compositions: a compound of the present invention, a prodrug thereof or a salt of

such compound or prodrug and a second compound as described above. The kit comprises means for containing the separate compositions such as a container, a divided bottle or a divided foil packet. Typically the kit comprises directions for the administration of the separate components. The kit form is particularly advantageous when the separate components are preferably administered in different dosage forms (e.g., oral and parenteral), are administered at different dosage intervals, or when titration of the individual components of the combination is desired by the prescribing physician.

An example of such a kit is a so-called blister pack. Blister packs are well known in the packaging industry and are being widely used for the packaging of pharmaceutical unit dosage forms (tablets, capsules, and the like). Blister packs generally consist of a sheet of relatively stiff material covered with a foil of a preferably transparent plastic material. During the packaging process recesses are formed in the plastic foil. The recesses have the size and shape of the tablets or capsules to be packed. Next, the tablets or capsules are placed in the recesses and the sheet of relatively stiff material is sealed against the plastic foil at the face of the foil which is opposite from the direction in which the recesses were formed. As a result, the tablets or capsules are sealed in the recesses between the plastic foil and the sheet. Preferably the strength of the sheet is such that the tablets or capsules may be removed from the blister pack by manually applying pressure on the recesses whereby an opening is formed in the sheet at the place of the recess. The tablet or capsule may then be removed via said opening.

It may be desirable to provide a memory aid on the kit, e.g., in the form of numbers next to the tablets or capsules whereby the numbers correspond with the days of the regimen which the tablets or capsules so specified should be ingested. Another example of such a memory aid is a calendar printed on the card, e.g., as follows "First Week, Monday, Tuesday, ...etc.... Second Week, Monday, Tuesday,..." etc. Other variations of memory aids will be readily apparent. A "daily dose" may be a single tablet or capsule or several pills or capsules to be taken on a given day. Also, a daily dose of compounds of the present invention may consist of one tablet or capsule while a daily dose of the second compound may consist of several tablets or capsules and vice versa. The memory aid should reflect this.

In another specific embodiment of the invention, a dispenser designed to dispense the daily doses one at a time in the order of their intended use is provided. Preferably, the dispenser is equipped with a memory-aid, so as to further facilitate compliance with the regimen. An example of such a memory-aid is a mechanical counter which indicates the number of daily doses that has been dispensed. Another example of such a memory-aid is a battery-powered micro-chip memory coupled with a liquid crystal readout, or audible reminder signal which, for example, reads out the date that the last daily dose has been taken and/or reminds one when the next dose is to be taken.

The compounds of this invention either alone or in combination with each other or other compounds generally will be administered in a convenient formulation. The following formulation examples only are illustrative and are not intended to limit the scope of the present invention.

In the formulations which follow, "active ingredient" means a compound of this invention.

Formulation 1: Gelatin Capsules

Hard gelatin capsules are prepared using the following:

Ingredient	Quantity (mg/capsule)
Active ingredient	0.25-100
Starch, NF	0-650
Starch flowable powder	0-50
Silicone fluid 350 centistokes	0-15

A tablet formulation is prepared using the ingredients below:

Formulation 2: Tablets

Ingredient	Quantity (mg/tablet)
Active ingredient	0.25-100
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 0.25-100 mg of active ingredients are made up as follows:

Formulation 3: Tablets

Ingredient	Quantity (mg/tablet)
Active ingredient	0.25-100
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 ingredients, 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 which 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 0.25-100 mg of active ingredient per 5 ml dose are made as follows:

Formulation 4: Suspensions

Ingredient	Quantity (mg/5 ml)
Active ingredient	0.25-100 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 active ingredient is passed through a No. 45 mesh U.S. sieve and mixed with the sodium carboxymethyl cellulose and syrup to form 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 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.

Suppositories are prepared as follows:

Formulation 6: Suppositories

Ingredient	Quantity (mg/suppository)
Active ingredient	250
Saturated fatty acid glycerides	2,000

The active ingredient is passed through a No. 60 mesh U.S. sieve and suspended in the saturated fatty acid glycerides previously melted using the minimal necessary heat. The mixture is then poured into a suppository mold of nominal 2 g capacity and allowed to cool.

An intravenous formulation is prepared as follows:

Formulation 7: Intravenous Solution

Ingredient	Quantity
Active ingredient dissolved in ethanol 1%	20 mg
Intralipid™ emulsion	1,000 mL

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

Soft gelatin capsules are prepared using the following:

Formulation 8: Soft Gelatin Capsule with Oil Formulation

Ingredient	Quantity (mg/capsule)
Active ingredient	10-500
Olive Oil or Miglyol™ Oil	500-1000

The active ingredient above may also be a combination of agents.

GENERAL EXPERIMENTAL PROCEDURES

The following examples are put forth so as to provide those of ordinary skill in the art with a disclosure and description of how the compounds, compositions, and methods claimed herein are made and evaluated, and are intended to be purely exemplary of the invention and are not intended to limit the scope of what the inventors regard as their invention. Unless indicated otherwise, percent is percent by weight given the component and the total weight of the composition, temperature is in °C or is at ambient temperature, and pressure is at or near atmospheric. Commercial reagents were utilized without further purification. Room or ambient temperature refers to 20-25 °C. All non-aqueous reactions were run under a nitrogen atmosphere for convenience and to maximize yields. Concentration in vacuo means that a rotary evaporator was used. The names for the compounds of the invention were created by the Autonom 2.0 PC-batch version from Beilstein Informationssysteme GmbH (ISBN 3-89536-976-4). The chemical structures depicted may be only exemplary of the general structure or of limited isomers, and not include specific stereochemistry as recited in the chemical name.

NMR spectra were recorded on a Varian Unity 400 (Varian Co., Palo Alto, CA) NMR spectrometer at ambient temperature. Chemical shifts are expressed in parts per million (δ) relative to an external standard (tetramethylsilane). The peak shapes are denoted as follows: s, singlet; d, doublet, t, triplet, q, quartet, m, multiplet with the prefix br indicating a broadened signal. The coupling constant (J) data given have a maximum error of ±0.41Hz due to the digitization of the spectra that are acquired. Mass spectra were obtained by (1) atmospheric pressure chemical ionization (APCI) in alternating positive and negative ion mode using a Fisons Platform II Spectrometer or a Micromass MZD Spectrometer (Micromass, Manchester, UK) or (2) electrospray ionization in alternating positive and negative ion mode using a Micromass MZD Spectrometer (Micromass, Manchester, UK) with a Gilson LC-MS interface (Gilson Instruments, Middleton, WI) or (3) a QP-8000 mass spectrometer (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan) operating in positive or negative single ion monitoring mode, utilizing electrospray ionization or atmospheric pressure chemical ionization. Where the intensity of chlorine- or bromine-containing ions are described, the expected intensity ratio was observed (approximately 3:1 for $^{35}Cl/^{37}Cl$-containing ions and 1:1 for $^{79}Br/^{81}Br$-containing ions) and the position of only the lower mass ion is given.

Column chromatography was performed with either Baker Silica Gel (40 µm) (J.T. Baker, Phillipsburg, N.J.) or Silica Gel 60 (40-63 µm)(EM Sciences, Gibbstown, N.J.). Flash chromatography was performed using a Flash 12 or Flash 40 column (Biotage, Dyar Corp., Charlottesville, VA). Radial chromatography was performed using a chromatotron Model 7924T (Harrison Research, Palo Alto, CA). Preparative HPLC purification was performed on a Shimadzu 10A preparative HPLC system (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan) using a model SIL-10A autosampler and model 8A HPLC pumps. Preparative HPLC-MS was performed on an identical system, modified with a QP-8000 mass spectrometer operating in

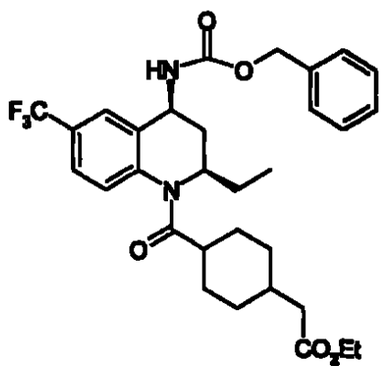
63
64

positive or negative single ion monitoring mode, utilizing electrospray ionization or atmospheric pressure chemical ionization. Elution was carried out using water/acetonitrile gradients containing either 0.1% formic acid or ammonium hydroxide as a modifier. In acidic mode, typical columns used include Waters Symmetry C8, 5µm, 19x50mm or 30x50mm, Waters XTerra C18, 5µm, 50x50 (Waters Corp, Milford, MA) or Phenomenex Synergi Max-RP 4µm, 50x50mm (Phenomenex Inc., Torrance, CA). In basic mode, the Phenomenex Synergi Max-RP 4µm, 21.2x50mm or 30x50mm columns (Phenomenex Inc., Torrance, CA) were used.

Optical rotations were determined using a Jasco P-1020 Polarimeter Jasco Inc., Easton, MD)

Dimethylformamide ("DMF"), tetrahydrofuran ("THF"), toluene and dichloromethane ("DCM") were the anhydrous grade supplied by Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI). Unless otherwise specified, reagents were used as obtained from commercial sources. The terms "concentrated" and "evaporated" refer to removal of solvent at 1-200 mm of mercury pressure on a rotary evaporator with a bath temperature of less than 45°C. The abbreviation "min" stand for "minutes" and "h" or "hr" stand for "hours." The abbreviation "gm" or "g" stand for grams. The abbreviation "µl" or "µL" stand for microliters.

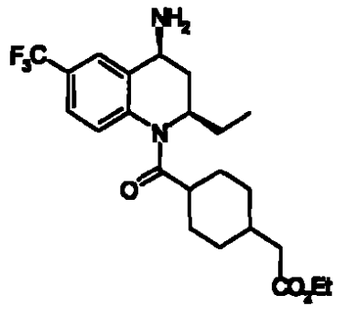
Preparation 1: (2R,4S)-[4-(4-Benzyloxycarbonylamino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl)-cyclohexyl]-acetic acid ethyl ester



(2*R*,4*S*)-(2-Ethyl-6-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)-carbamic acid benzyl ester (4.0g, 10.6 mmol) (see US6,706,881 for preparation information) was added to a dry round bottomed flask equipped with a magnetic stir bar. Methylene chloride (25mL) was added to the flask followed by pyridine (2.5g, 31.8mmol). To this solution, (4-chlorocarbonyl-cyclohexyl) acetic acid ethyl ester (2.5g, 21.2 mmol) in 5 mL of methylene chloride was added dropwise at 20°C to 30°C. After 24 hours, the reaction mixture was quenched with 1.0 N HCl and the organic layer was collected. The organic layer was washed twice with $NaHCO_3$ solution and once with a brine solution. The organic layers were collected, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to dryness to provide the title compound (5.70g) which was carried forward without further purification. MS: 575 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.65 (m, 2H), 7.40 (d, 5H), 7.25 (br s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.99 (d, 1H), 5.8 (br s, 1H) 5.65 (br s, 1H), (q, 2H), 3.90 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.10-2.21 (d, 2H), 1.2 (t, 3H), 0.95 (t, 3H).

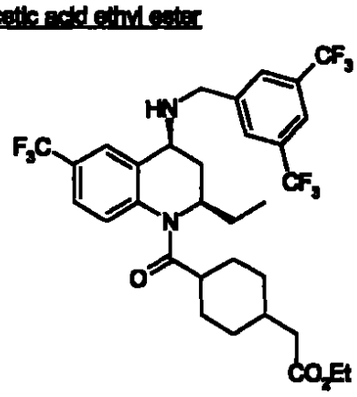
Preparation 2: (2R,4S)-[4-(4-Amino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl)-cyclohexyl]-acetic acid ethyl ester



(2*R*,4*S*)-[4-(4-Benzyloxycarbonylamino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl)-cyclohexyl]-acetic acid ethyl ester from preparation 1 (0.63g, 1.11 mmol) was added to a dry round bottomed flask equipped with a magnetic stir bar. Methanol (5mL) was added to the flask followed by NH_4CO_2H (0.21g, 3.33mmol, 3.0 eq). After stirring under nitrogen, Pd/C (0.03, 0.03mmol, 0.03 eq) was added and the reaction was heated at 45°C for 5 hours. The reaction mixture was quenched with water and extracted 3 times with ethyl acetate. The organic layers were collected, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to dryness to provide the title compound (0.46g) which was carried forward without further purification. MS: 441 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.95 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.25 (brs, 1H), 4.86 (q, 2H), 3.90 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.10-2.21 (d, 2H), 1.2 (m, 3H), 0.95 (m, 3H).

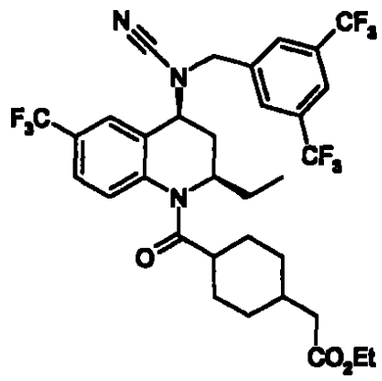
Preparation 3: (2*R*,4*S*)-[4-(4-(3,5-Bistrifluoromethyl-benzylamino)-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl)-cyclohexyl]-acetic acid ethyl ester



To a solution of (2*R*,4*S*)-[4-(4-Amino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl)-cyclohexyl]-acetic acid ethyl ester from preparation 2 (1.0g, 2.3mmol) in methylene chloride (20mL) was added 3,5-bis(trifluoromethyl)benzaldehyde. The mixture was stirred at 30°C for 2 hours. At this time, solid sodium triacetoxyborohydride (2.4g, 11.4mmol) was added and the reaction was stirred for 12 hours. The reaction was quenched with 2N KOH and diluted with water. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, evaporated to dryness to provide a crude oil which was purified by chromatography using silica to afford the title compound. MS: 667 $[M+H]^+$ found

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.89 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.20 (bd, 1H), 4.74 (q, 2H), 4.1 (m, 4H), 3.46 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.11 (d, 2H), 1.9 –1.3 (m, 12H), 1.22 (t, 3H), 0.83 (t, 3H).

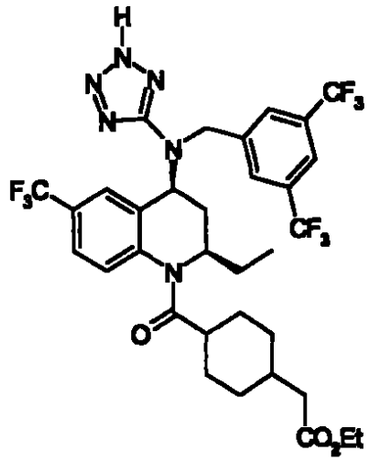
Example 1: (2*R*,4*S*)-[4-(4-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzylcyanamide)-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl)-cyclohexyl]-acetic acid ethyl ester



To a solution of (2*R*,4*S*)-[4-(4-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2-ethyl-6-trifluoro-methyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl)-cyclohexyl]-acetic acid ethyl ester from preparation 3 (1.0g, 21.66mmol) in methanol (10mL) was added NaOAc and BrCN. The mixture was stirred at 30°C for 12 hours. At this time, the solvent was removed, and the residue was taken up in ethyl acetate, washed with 500 mL water, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to dryness to provide the title compound that was used without further purification. MS: 692 $[M+H]^+$ found

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.93 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.28 (br d, 1H), 4.70 (br s, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.10 (q, 3H), 3.69 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.12 (d, 2H), 1.9 –1.3 (m, 12H), 1.23 (t, 3H), 0.84 (t, 3H).

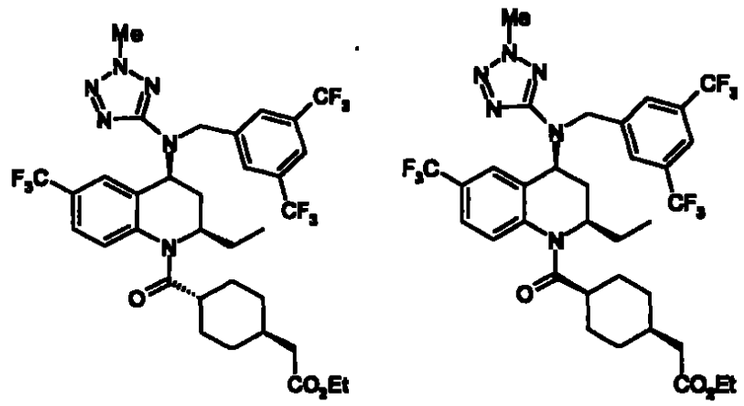
Example 2: (2*R*,4*S*)-4-[4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl)-cyclohexyl)-acetic acid ethyl ester



To a solution of (2*R*,4*S*)-[4-(4-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzylcyanamide)-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl)-cyclohexyl]-acetic acid ethyl ester from example 1 (0.400g, 0.58mmol) in toluene (15mL) was added to a 65 ml flask containing a magnetic stirbar and reflux condenser. To this solution, sodium azide and triethylamine hydrochloride were added. The mixture was stirred at 100°C for 24 hours. At this time, the reaction was cooled to 30°C. The solvent was removed, and the residue was taken up in ethyl acetate, washed with 500 mL water, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to dryness to provide the title compound that was used without further purification. MS: 735 $[M+H]^+$ found

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.80 (bs, 3H), 7.59 (br d,1H), 7.29 (br d, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.25 (br s, 1H), 4.8 (br s, 1H), 4.10 (q, 2H), 2.60 (br s, 2H), 2.10 (m, 1H) 1.30 (t, 3H), 0.96 (t, 3H).

Examples 3 and 4: Trans-(2*R*,4*S*)- and Cis-(2*R*,4*S*)- (4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl}-cyclohexyl)-acetic acid ethyl ester



To a solution of (2*R*,4*S*)-(4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl}-cyclohexyl)-acetic acid ethyl ester from example 2 (0.250mg) in DMSO (20mL) was added K_2CO_3 (1.0g) followed by methyl iodide (2.0ml). The mixture was stirred at 30°C for 24 hours. At this time, the reaction was quenched with 60 ml of water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was collected, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to dryness to provide a crude mixture which was purified by chromatography using silica to afford the title compound as a major (trans cyclohexane) and minor isomer (cis cyclohexane).

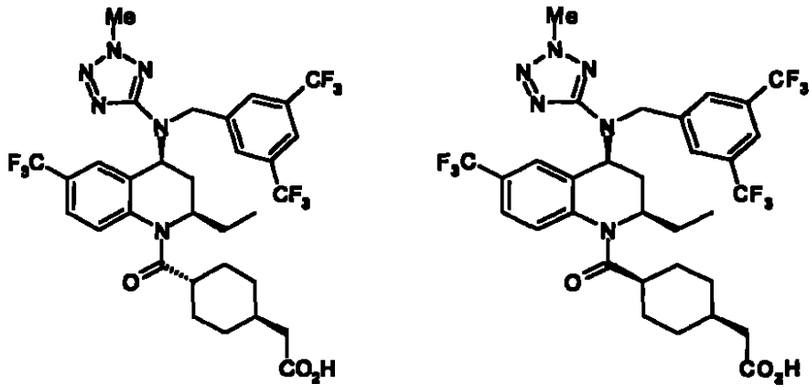
Trans cyclohexane isomer: (2*R*,4*S*)-(4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl}-cyclohexyl)-acetic acid ethyl ester MS: 749 $[M+H]^+$ found. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.78 (bs, 3H), 7.56 (br d,1H), 7.27 (br d, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.12 (br d, 1H), 4.75 (br s, 1H), 4.63 (br s, 1H), 4.17 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 2.54 (br s, 1H), 2.44 (br s, 1H), 2.13 (d, 2H) 1.23 (t, 3H), 0.78 (t, 3H).

Cis cyclohexane isomer: (2*R*,4*S*)-(4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl}-cyclohexyl)-acetic acid ethyl ester MS: 749 $[M+H]^+$ found. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.78 (bs, 3H), 7.56 (br d,1H), 7.27 (br d, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.13 (br d, 1H), 4.74 (br s, 1H), 4.63 (br s, 1H), 4.17 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 2.75 (br s, 1H), 2.44 (br s, 1H), 2.35 (br s, 1H), 2.12 (br s, 1H) 1.24 (t, 3H), 0.78 (t, 3H).

In an alternative procedure, to a solution of trans-(2*R*,4*S*)-[4-(4-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl)-cyclohexyl]-acetic acid ethyl ester (500 mg) and sodium acetate (185 mg) in 5 ml of methanol was added 500 µL of 3 M cyanogen bromide in dichloromethane. The reaction mixture was allowed to stir at ambient temperature until starting material was consumed. The reaction mixture was diluted with 10 ml of 2-methyltetrahydrofuran and 10 ml of water. The layers were separated and the upper product rich organic phase was dried over sodium sulfate, filtered, and used in the next step without further purification.

To the reaction solution from the previous step was added 500 µL of triethylamine and 200 µL of azidotrimethylsilane. The reaction mixture was stirred at ambient temperature until the starting material was consumed. Dimethylformamide (1.0 mL) and 90.0 µL of methyl iodide were added to the reaction mixture, followed by stirring at ambient temperature until the starting material was consumed. The crude reaction mixture was then diluted with 10 ml of water and the layers were separated. The upper product rich organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and the solvent was removed *in vacuo* to afford 480 mg of a 95:5 mixture of trans-(2*R*,4*S*)-(4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl}-cyclohexyl)-acetic acid ethyl ester : trans-(2*R*,4*S*)-(4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(1-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl}-cyclohexyl)-acetic acid ethyl ester (90%).

Examples 5 and 6: Trans-(2*R*,4*S*)- and Cis-(2*R*,4*S*)-(4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl}-cyclohexyl)-acetic acid



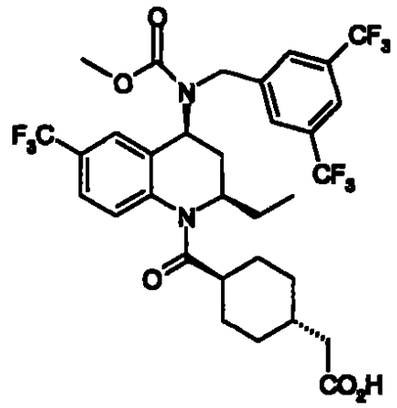
To a solution of (2*R*,4*S*)-4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl}-cyclohexyl)-acetic acid ethyl ester from example 3 (0.200mg) in ethanol (5mL) was added 4.0N potassium hydroxide (5ml) and the reaction was stirred at 60°C for 2 hours. At this time, the solvent was removed and the residue was taken up in water and extracted with ether. The aqueous layer was acidified with citric acid (1M) and extracted into ethyl acetate. The organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to dryness to provide a the title compound as a white solid that was used without further purification.

Trans cyclohexane isomer: (2*R*,4*S*)-(4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl}-cyclohexyl)-acetic acid
MS: 722 $[M+H]^+$ found. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.78 (bs, 3H), 7.56 (br d, 1H), 7.27 (br d, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.12 (br d, 1H), 4.75 (br s, 1H), 4.63 (br s, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.55 (br s, 1H), 2.44 (br s, 1H), 2.19 (d, 2H), 0.78 (t, 3H).

Cis cyclohexane isomer: (2*R*,4*S*)-(4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl}-cyclohexyl)-acetic acid
MS: 722 $[M+H]^+$ found. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.78 (bs, 3H), 7.56 (br d,1H), 7.27 (br d, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.12 (br d, 1H), 4.75 (br s, 1H), 4.63 (br s, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.76 (br s, 1H), 2.44 (br s, 1H), 2.41 (d, 2H), 0.78 (t, 3H).

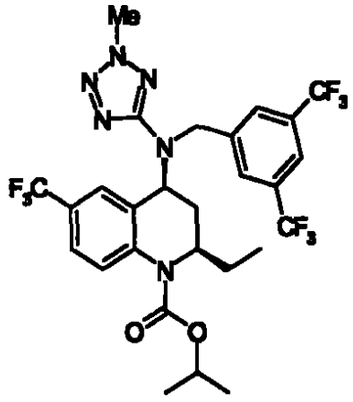
Examples 7-10 were prepared in an analogous fashion to the above Examples using the appropriate starting materials.

Example 7: Trans-(2R,4S)- 4-(4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl)-cyclohexyl)-acetic acid



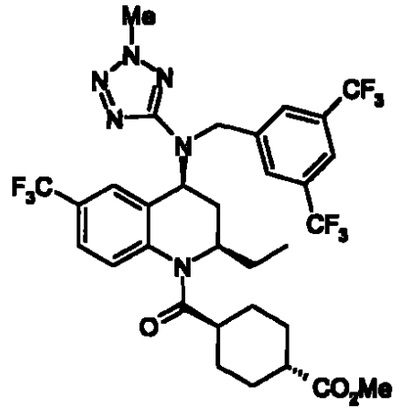
MS: 697 $[M+H]^+$ found. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.79 (bs, 3H), 3.78 (s, 3H), 0.63 (t, 3H).

Example 8: (2R,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid isopropyl ester



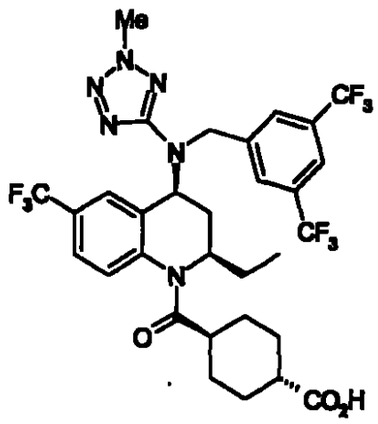
MS: 639 $[M+H]^+$ found. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.79 (bs, 3H), 7.61 (d,1H), 7.50 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.12 (br s, 1H), 5.03 (hept, 1H), 4.50 (br m, 2H), 4.63 (br s, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.76 (br s, 1H), 2.44 (br s, 1H), 2.41 (d, 2H), 0.78 (t, 3H).

Example 9: Trans-(2R,4S)-4-(4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl)-cyclohexanecarboxylic acid methyl ester



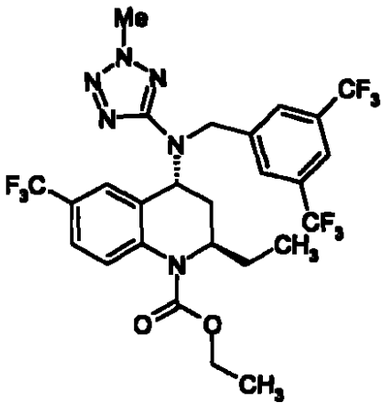
MS: 721 $[M+H]^+$ found. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.79 (bs, 3H), 7.57 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.12 (br d, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 0.78 (t, 3H).

Example 10: Trans-(2*R*,4*S*)-4-[(4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl)-cyclohexanecarboxylic acid



MS: 707 $[M+H]^+$ found. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.75 (bs, 3H), 7.64 (br d, 1H), 7.24 (br d, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.10 (br d, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.56 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.31 (m, 1H) 0.75 (t, 3H).

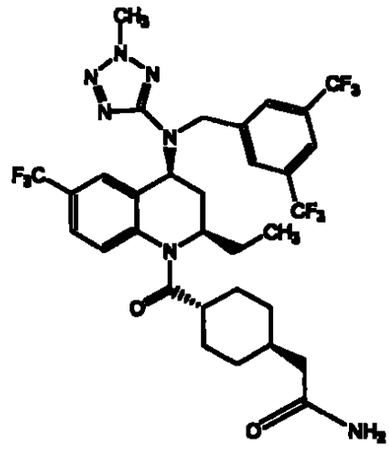
Example 11: (2*R*,4*R*)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-carboxylic acid ethyl ester



(2*R*,4*S*)-4-Chloro-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester (200 mg) and (3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amine (220 mg) were combined in 5 mL of DMF and cooled in an ice water bath as sodium hexamethyldisilazide (0.78 mL of a 1.0M solution in THF) was added slowly. After stirring 30 min, the cooling bath was removed and the mixture allowed to warm to room temperature. After 30 min, the reaction was quenched with a saturated aqueous ammonium chloride solution and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by chromatography on silica eluting with an ethyl acetate-hexanes mixture to afford the title compound.

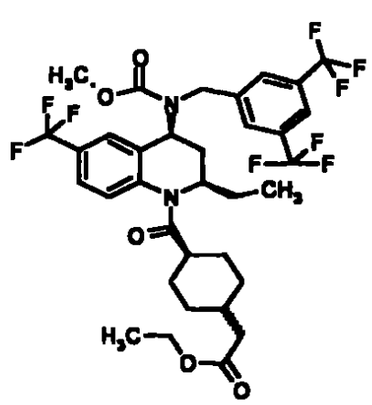
MS: 625 $[M+H]^+$ found. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.80 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.70 (dd, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.54 (d, 1H), 4.3 (m, 3H), 4.20 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.35 (t, 3H), 0.92 (t, 3H).

Example 12: Trans-(2*R*,4*S*)- 2-(4-[4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl)-cyclohexyl)-acetamide



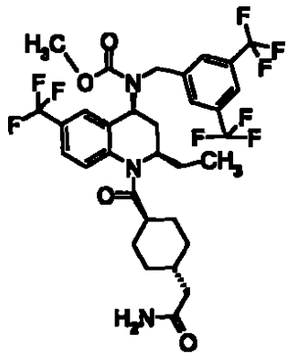
Trans-(2*R*,4*S*)-(4-[4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl)-cyclohexyl)-acetic acid (1.0 g) was dissolved in 0.5 mL of thionylchloride, stirred at ambient temperature for 3 hours, the volatiles removed under reduced pressure, and the residue dissolved in 20 mL of THF. The resulting solution was cooled in a dry ice/acetone bath as gaseous ammonia was condensed into the mixture until it was saturated. After warming to room temperature, the resulting reaction mixture was treated with 5 mL of 1N HCl and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum to afford the crude product, which was purified by silica gel chromatography, eluting with ethyl acetate, to afford the title compound. MS: 721 $[M+H]^+$ found. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.75 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.55 (d,1H), 7.25 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.39 (br s, 1H), 5.36 (br s, 1H), 5.10 (br d, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.51 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.04 (d, 2H), 0.76 (t, 3H).

Example 13: Trans-(2*R*,4*S*)- (4-[4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl)-cyclohexyl)-acetic acid ethyl ester



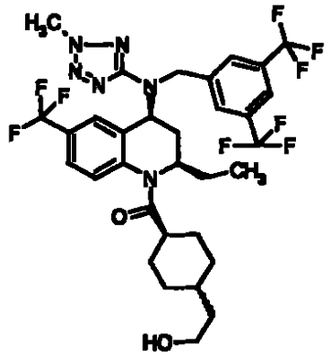
To a solution of trans-(2*R*,4*S*)-[4-(4-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2-ethyl-6-trifluoro-methyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl)-cyclohexyl]-acetic acid ethyl ester from preparation 3 (0.5g) in dichloromethane (10mL) was added pyridine (1.0 ml) and methylchloroformate (1.0 ml). After 18 hours, the reaction mixture was treated with 1N HCl and extracted with dichloromethane. The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to dryness to provide the crude mixture, which was purified by chromatography on silica eluting with 5 -10% ethyl acetate in hexanes to provide the title compound (400 mg). MS: 725 $[M+H]^+$ found

Example 14: Trans-(2*R*,4*S*)- (3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-[1-(4-carbamoylmethyl-cyclohexanecarbonyl)-2-ethyl-6-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl]-carbamic acid methyl ester

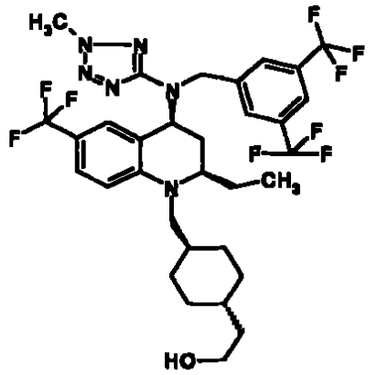


Trans-(2*R*,4*S*)- (4-{4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl}-cyclohexyl)-acetic acid (100 mg) was dissolved in tetrahydrofuran (5 ml) and treated with 1.0 mL of thionylchloride. After the reaction mixture was stirred at ambient temperature for 3 hours, the volatiles removed under reduced pressure, and the residue dissolved in 15 mL of THF. The resulting solution was cooled in a dry ice/acetone bath as gaseous ammonia was condensed into the mixture until it was saturated. After warming to room temperature for 2 hours, the resulting reaction mixture was treated with 5 mL of 1N HCl and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over MgSO4, filtered and concentrated under vacuum to afford the crude product, which was purified by silica gel chromatography, eluting with ethyl acetate, to afford 87 mg of the title compound. MS: 696 $[M+H]^+$ found. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.79 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.22 (br s, 2H).

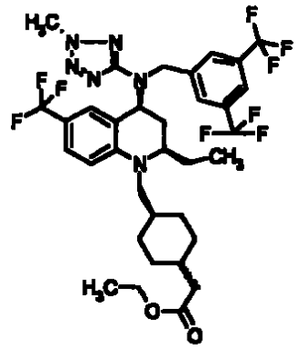
Example 15-17: Trans-(2*R*,4*S*)- (4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-[4-(2-hydroxy-ethyl)-cyclohexyl]-methanone.



Trans-(2R,4S)- 2-(4-[4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl]-cyclohexyl)-ethanol.



Trans-(2R,4S)- (4-[4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl]-cyclohexyl)-acetic acid ethyl ester.



Trans-(2R,4S)-(4-[4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl]-cyclohexyl)-acetic acid ethyl ester (Example 3) (720 mg) in 10 mL of THF was treated at room temperature with borane dimethylsulfide (1.5 mL of a 2M soln). After 3 days, the reaction mixture was concentrated under vacuum and the resulting residue quenched with 5 mL of ethyl alcohol. The resulting mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the mixture of products. The product mixture was separated by chromatography on silica gel eluting with 15% ethyl acetate in hexanes to afford the title compounds.

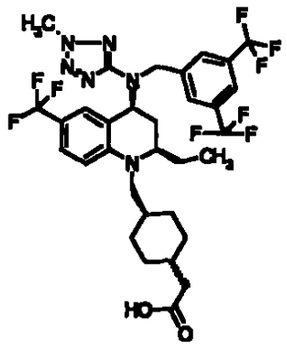
Trans-(2R,4S)- (4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-[4-(2-hydroxy-ethyl)-cyclohexyl]-methanone. MS: 707 $[M+H]^+$ found. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.79 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.12 (br d, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.66 (t, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 0.78 (t, 3H).

Trans-(2R,4S)- 2-(4-[4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl]-cyclohexyl)-ethanol. MS: 693 $[M+H]^+$ found. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.75 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.29 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.76 (d, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.68 (t, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.40 (dd, 1H), 2.95 (dd, 1H), 0.75 (t, 3H).

Trans-(2R,4S)- (4-[4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl]-cyclohexyl)-acetic acid ethyl ester. MS: 735 $[M+H]^+$

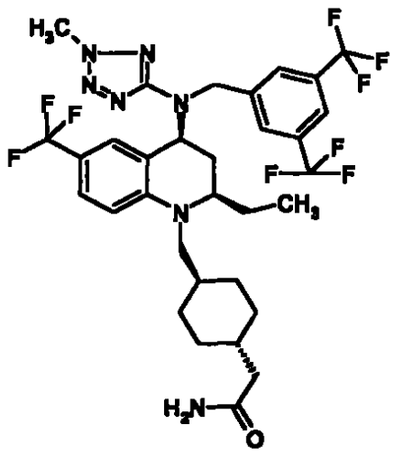
found. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.74 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.29 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.76 (d, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.11 (q, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.41 (dd, 1H), 2.96 (dd, 1H), 2.16 (d, 2H), 1.24 (t, 3H), 0.75 (t, 3H).

Example 18: Trans-(*2R,4S*)- (4-(4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl)-cyclohexyl)-acetic acid.



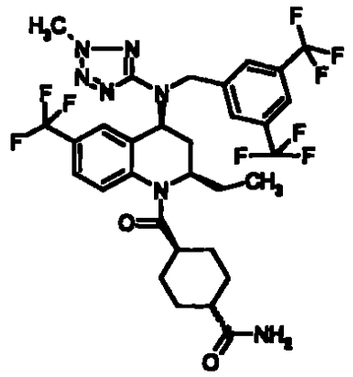
Trans-(*2R,4S*)-(4-(4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl)-cyclohexyl)-acetic acid ethyl ester (150 mg) was dissolved in 5 mL of ethyl alcohol and reacted with 2 equivalents of sodium hydroxide as a 4N aqueous solution. After stirring at 60°C for 2 hours, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure, diluted with 10 mL of water, made acidic with a 1M citric acid solution, extracted with ethyl acetate, the combined organic layers dried over magnesium sulfate, filtered and condensed under reduced pressure to afford the title compound. MS: 707 $[M+H]^+$ found. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.75 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.30 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.76 (d, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.11 (q, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.42 (dd, 1H), 2.96 (dd, 1H), 2.23 (d, 2H), 0.75 (t, 3H).

Example 19: Trans-(*2R,4S*)- 2-(4-(4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl)-cyclohexyl)-acetamide



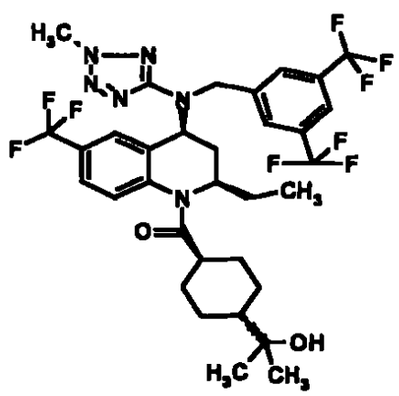
Trans-(*2R,4S*)-(4-(4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl)-cyclohexyl)-acetic acid is reacted to provide the title compound using standard methods for converting a carboxylic acid to a primary amide.

Example 20: Trans-(2R,4S)- 4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl}-cyclohexanecarboxylic acid amide.



Trans-(2R,4S)-4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl}-cyclohexanecarboxylic acid was reacted as for Example 19 to provide the title compound. MS: 706 $[M+H]^+$ found. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.79 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.27 (br d, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.47 (br s, 1H), 5.35 (br s, 1H), 5.12 (br d, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 0.78 (t, 3H).

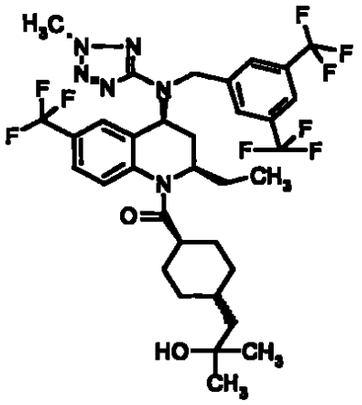
Example 21: Trans-(2R,4S)- {4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-(4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-cyclohexyl]-methanone



Trans-(2R,4S)-4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl}-cyclohexanecarboxylic acid methyl ester Example 9 (500 mg) in 5 ml of anhydrous tetrahydrofuran was treated with methylmagnesium bromide (1.0 ml of a 1.4M solution) at room temperature. After 18 hours, the reaction mixture was treated with a saturated aqueous ammonium hydrochloride solution and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel eluting with 20 to 30% ethyl acetate in hexanes to afford 450 mg of the title compound. MS: 721 $[M+H]^+$ found. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.79 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.27 (br d, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.13 (br d, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.54 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 1.13 (2, 6H) 0.78 (t, 3H).

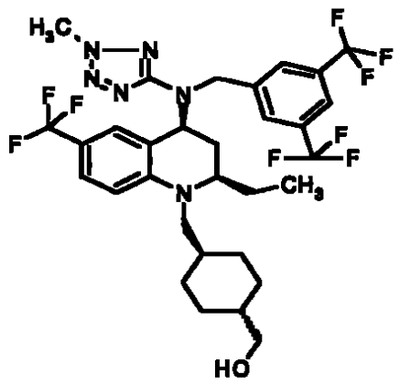
Examples 22 and 23 were prepared from a procedure analogous to Example 21 using the appropriate starting materials.

Example 22: Trans-(2R,4S)- {4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-(4-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-cyclohexyl)-methanone



MS: 735 $[M+H]^+$ found. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.78 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.25 (br d, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.10 (br d, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.54 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 1.20 (2, 6H) 0.76 (t, 3H).

Example 23: Trans-(2R,4S)- (4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl}-cyclohexyl)-methanol.

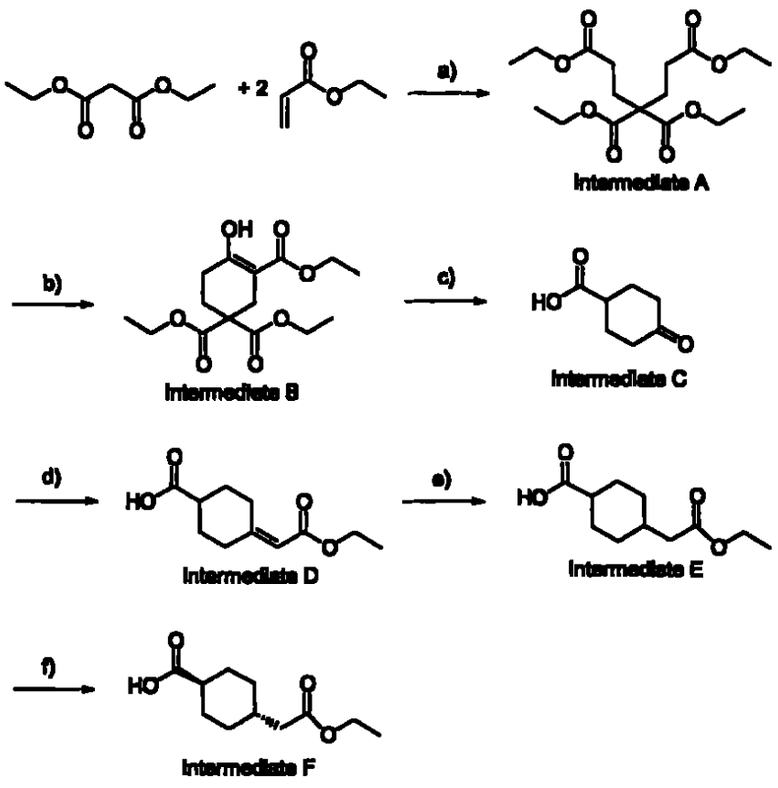


MS: 679 $[M+H]^+$ found. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.75 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.30 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.71 (br d, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.44 (m, 3H), 2.98 (dd, 1H), 0.76 (t, 3H).

Preparation 4: Synthesis of *trans*-4-(Carbethoxymethyl)cyclohexanecarboxylic acid (Intermediate F)

According to Scheme 5

Scheme 5



Steps a and b) Synthesis of 4-Hydroxy-cyclohex-3-ene-1,1,3-tricarboxylic acid, triethyl ester (Intermediate B)

Sodium ethoxide (303g, 4.45mol, 2.25eq) was dissolved to anhydrous ethanol (3200ml) under nitrogen. While cooled in an ice bath, diethyl malonate (300ml, 317g, 1.98mol, 1eq) was added, followed by ethyl acrylate (428ml, 396g, 3.95mol, 2eq) at a rate in which the reaction temperature remained between 22-34°C. After the addition, the ice bath was removed and the reaction mixture was stirred overnight. The next morning, the reaction mixture was warmed up and after 30 minutes reflux, the heating mantel was removed and allowed to cool down to 35°C. The reaction mixture was cooled to 5°C in an ice bath and 350ml concentrated hydrochloric acid solution was added dropwise. The formed solids were removed by filtration and after the filtrate was concentrated under reduced pressure, 4-hydroxy-cyclohex-3-ene-1,1,3-tricarboxylic acid, triethyl ester (634g) was obtained as orange oil. This was carried forward without further purification. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.08 (s, 1H), 4.17 (q, 2H), 4.10 (q, 4H), 2.27 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.22 (t, 3H), 1.13 (t, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 172.0, 171.0, 170.8, 170.7, 95.4, 62.0, 61.9, 61.2, 52.9, 28.1, 26.7, 26.4, 14.8, 14.7, 14.5.

Step c) Synthesis of 4-Oxo-cyclohexanecarboxylic acid (Intermediate C)

4-Hydroxy-cyclohex-3-ene-1,1,3-tricarboxylic acid, triethyl ester (634g, 2.02mol) was refluxed 19 hours in a mixture of concentrated hydrochloric acid (600ml) and water (2900ml). A 150 ml fraction of solvent was distilled out under atmospheric pressure and the residue was filtered through a Celite® bed. The cooled

70
74

filtrate was saturated with sodium chloride and extracted twice with ethyl acetate (1000ml). The combined extracts were washed with brine (1000ml), dried with magnesium sulfate, filtered through a Celite® bed and after solvent was evaporated, the crude product (239g) was obtained as yellow oil. This was further purified by vacuum distillation, the fraction boiling between 120-245°C/1mmHg was collected leading to 142g of colorless liquid, which solidified when it cooled to room temperature. Finally, 132g of the distilled material was crystallized from 65ml boiling toluene leading to 4-oxo-cyclohexanecarboxylic acid (63.4g) as white solids. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.32 (s, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.76 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 210.5, 176.3, 40.5, 40.0, 28.8.

Step d) Synthesis of 4-(Carboethoxymethylene)cyclohexanecarboxylic acid (Intermediate D)

Working under nitrogen pressure, 4-oxo-cyclohexanecarboxylic acid (53.5g, 376mmol, 1eq) was dissolved to 535 ml anhydrous ethanol and 21 wt. % sodium ethoxide in ethanol (146ml, 30.7g, 452mmol, 1.2eq) was added followed by triethyl phosphonoacetate (82ml, 92.8g, 414mmol, 1.1eq). The reaction mixture was cooled in an ice bath to 4°C and 21 wt. % sodium ethoxide in ethanol (134ml, 28.2g, 414mmol, 1.1eq) was added at such a rate the temperature remained between 4-5°C. After the addition, the ice bath was removed, and the reaction was stirred 1 h. The reaction pH was adjusted to pH~5 with glacial acetic acid (50ml, 52.9g, 866mmol, 2.3eq), solvents were removed by evaporation and the remaining oil was partitioned between isopropyl ether (900ml) and 1 M hydrochloric acid (900ml). The organic phase was separated, washed with water (900ml), brine (900ml), dried with magnesium sulfate and simultaneously treated 30 min with 5.40g of activated carbon (Darco® KBB, BNL Fine Chemicals and Reagents). Solids were removed by filtration through a Celite® bed and after solvent evaporation, the crude product (80.6g) was obtained as yellowish solids. These were crystallized from 355ml boiling heptanes returning 4-(carbethoxymethylene)cyclohexanecarboxylic acid (62.6g) as white solids. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.17 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.02 (q, 2H), 3.43 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.15 (t, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 176.5, 166.3, 162.2, 114.0, 59.8, 41.9, 35.8, 30.6, 29.9, 28.0, 14.8.

Step e) Synthesis of 4-(Carbethoxymethyl)cyclohexanecarboxylic acid (Intermediate E)

4-(Carbethoxymethylene)cyclohexanecarboxylic acid (34.6g, 163mmol) was dissolved to anhydrous ethanol (350ml), Palladium 10 wt.% on activated carbon (Aldrich #20,569-9) (3.50g) was added and heated in an oil bath. When reaction temperature reached 30°C, ammonium formate (25.6g) was added and heated to 50°C. After 45 minutes, the reaction was allowed to cool down and the catalyst was removed by filtering through a Celite® bed. Solvent was removed by evaporation and the oily residue was partitioned between isopropyl ether (350ml) and 1M hydrochloric acid (350ml). The organic phase was separated, washed with water (350ml) and brine (350ml), dried with magnesium sulfate, filtered through a Celite® bed and after solvent evaporation crude 4-(Carbethoxymethyl)cyclohexanecarboxylic acid (33.6g) was obtained as an oil. A GC-analysis indicated that this material was a 28:72 mixture of cis- and trans-isomers.

Step f) Synthesis of *trans*-4-(Carbethoxymethyl)cyclohexanecarboxylic acid (Intermediate F)

A 28:72 mixture of cis- and trans-isomers of 4-(carbethoxymethyl)cyclohexanecarboxylic acid (33.6g) was heated to reflux in 151ml of hexanes, the heating mantel was removed and stirred 6 hours. The formed solids were collected by filtration and dried 16 hours in a dryer (55°C) under reduced pressure returning

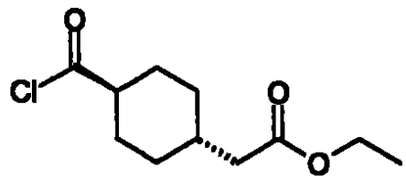
trans-4-(carbethoxymethyl)cyclohexanecarboxylic acid (17.6g) as white solids. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.80 (brs, 1H), 4.11 (q, 2H), 2.24(m, 1H), 2.17(d, J = 7.05 Hz, 2H), 2.00 (dd, 2H), 1.83(dd, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.44 (m, 2H), 1.24 (t, 3H), 1.02 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 182.2, 173.0, 60.5, 42.9, 42.0, 34.3, 32.0, 28.6, 14.5.

In an alternative route to Intermediate F, Intermediate C was prepared by reacting ethyl 4-oxocyclohexanecarboxylate (1 equiv), ethanol (10 volumes) and KOH solution (2 equivs. dissolved in 1 volume water) while maintaining temperature below 30°C. Upon reaction completion (about 15 minutes), concentrated HCl (1 volume) was charged with cooling to keep pot temperature below 20°C. The solvent was evaporated and the remainder was diluted with ethyl acetate (10 volumes), 1 N HCl (10 volumes), and brine (10 volumes), stirred, allowed to settle, and the organic layer separated. The aqueous layer was washed layer with ethyl acetate (10 volumes) and the combined organic layers were washed with brine (10 volumes). The resulting material was dried over sodium sulfate and the solids were filtered off. The organic layers, which include Intermediate C, were concentrated to low volume and displace into ethanol (5 volumes) for next step. (80 % yield).

4-oxocyclohexanecarboxylic acid, from previous step, (1 equiv) in 5 volumes ethanol, ethanol (5 volumes), 21% NaOEt in ethanol (1.2 equivs) were mixed while maintaining temperature below 25°C and then stirred about 15 minutes while cooling to 15°C. Triethyl phosphonoacetate (1.1 equiv.) was charged and the reaction cooled to 5°C. 21 % NaOEt in ethanol (1.1 equivs.) was charged while maintaining temperature below 10°C. The reaction was warmed to 20°C and stirred for 30-45 minutes. Upon reaction completion, the reaction was quenched with HOAc (2.3 equivs.) while maintaining temperature below 25°C. The mixture was concentrated to low volume to remove ethanol and diluted with isopropyl ether (15 volumes), 1 N HCl (15 volumes). The mixture was stirred, allowed to settle, and the organic layer was separated. The organic layer was washed with brine (15 volumes) and treated with Darco and sodium sulfate simultaneously. The solids were filtered off. The organic layers, which include Intermediate D, were concentrated to low volume and displace into ethanol (5 volumes). (80 % yield).

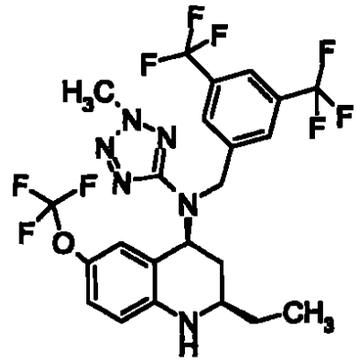
4-((ethoxycarbonyl)methylene)cyclohexanecarboxylic acid, from previous step, (1 equiv) in ethanol (5 volumes), ethanol (5 volumes) and 10 % Pd/C (10 % by wt) were mixed and heated to 30°C. To the mixture, ammonium formate (2.5 equivs.) was added while continuing to heat to 50°C. The mixture was stirred at 50°C for 45 minutes, cooled to 20°-30°C and filtered over Celite. The resultant material was concentrated to low volume to remove ethanol, and diluted with isopropylether (10 volumes) and 1 N HCl (10 volumes). The mixture was stirred, allowed to settle, and the organic layer was separated. The organic layer was washed with water (5 volumes) and brine (10 volumes) and dried over sodium sulfate. The solids were filtered off. The organic layers were concentrated to low volume and displaced into hexanes (5 volumes). The resulting material was heated to reflux to achieve solution and cooled to 15°C slowly, then granulated for 1 hour at 10°C-15°C. Intermediate F was filtered and dried at 20°C under reduced pressure. (Overall process yield – 25%).

Preparation 5: Synthesis of Trans-(4-Chlorocarbonyl-cyclohexyl)-acetic acid ethyl ester



Trans-4-ethoxycarbonylmethyl-cyclohexanecarboxylic acid (Intermediate F) (0.82 g) was dissolved in THF and stirred at room temperature as thionyl chloride (0.43 mL) was added. After 3 hours, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to afford the title compound. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 4.12 (q, 2H), 2.65 (tt, 1H), 2.20 (d, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.87 (br d, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.53 (br q, 2H), 1.25 (t, 3H), 1.04 (br q,2H).

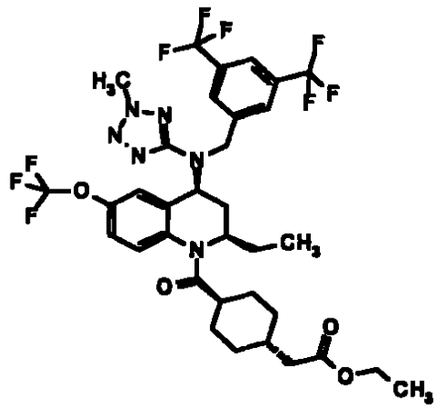
Example 24: (2*R*, 4*S*)-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-ethyl-6-trifluoromethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amine.



(2*R*,4*S*)-1-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-2,2,2-trifluoro-ethanone (13.3 g) was dissolved in anhydrous tetrahydrofuran (30 ml) and stirred at room temperature as lithium hydroxide monohydrate (3.8 g), 10 ml of water and 10 ml of methanol were added. After the reaction was judged to be complete by thin layer chromatography, the volatiles were removed under reduced pressure and the resulting mixture combined with ethyl acetate and water. The organic layer was separated, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude product, which was purified by silica gel chromatography eluting with 10% ethyl acetate in hexanes to afford the title compound (7.94 g).

MS: 569 $[M+H]^+$ found. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.72 (bs, 1H), 7.68 (s, 2H), 6.87 (br d, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.50 (br d, 1H), 5.80 (br m, 1H), 4.60 (br d, 1H), 4.38 (br d, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.37 (m, 1H), 2.516 (br s, 1H), 0.94 (t, 3H).

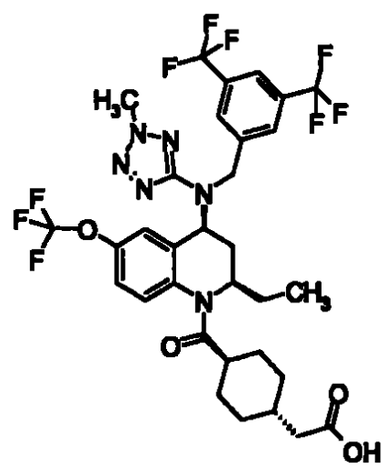
Example 25: Trans-(2*R*,4*S*)- (4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl}-cyclohexyl)-acetic acid ethyl ester



Trans-(4-Chlorocarbonyl-cyclohexyl)-acetic acid ethyl ester obtained from the described procedure was dissolved in 1 mL of dichloromethane and added to a solution of (2*R*,4*S*)-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-ethyl-6-trifluoromethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amine (1.0 g) and 0.5 ml of pyridine in 1.0 mL of dichloromethane. After stirring overnight, the reaction mixture was quenched with 2.0 ml of a 2M aqueous sodium hydroxide solution. The mixture was extracted with dichloromethane, the combined organic layers washed sequentially with 1N HCl, saturated aqueous sodium bicarbonate solution, and brine. The organic phase was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to yield the crude product, which was purified by chromatography on silica gel eluting with 10% ethyl acetate in hexanes to afford 0.8 g of the title compound.

MS: 765 $[M+H]^+$ found. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.79 (bs, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.16 (br s, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.10 (br d, 1H), 4.80 (br s, 1H), 4.63 (br s, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 2.53 (br s, 1H), 2.40 (br s, 1H), 2.13 (d, 2H) 1.23 (t, 3H), 0.78 (t, 3H).

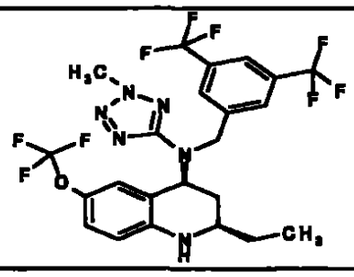
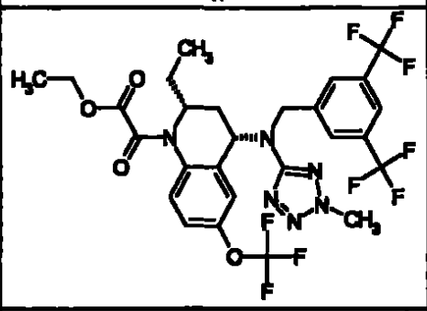
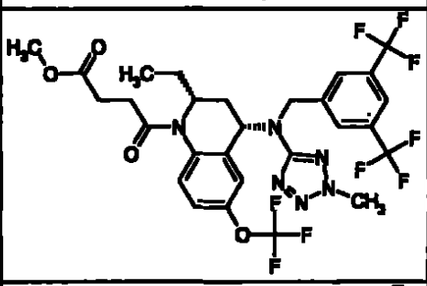
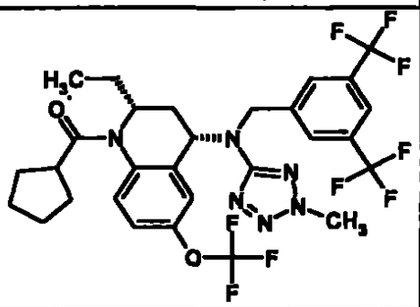
Example 26: Trans-(2*R*,4*S*)-(4-[4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl]-cyclohexyl)-acetic acid.

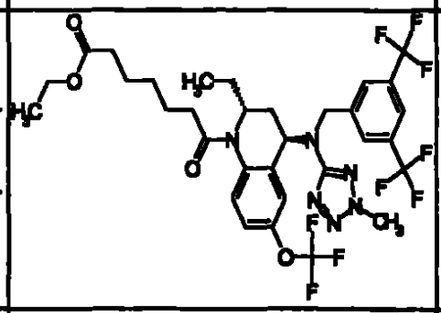
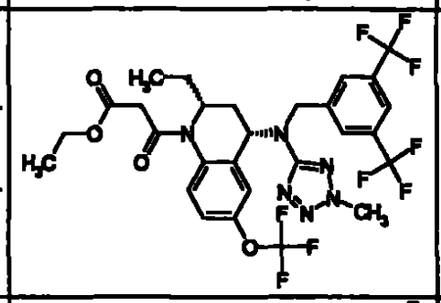
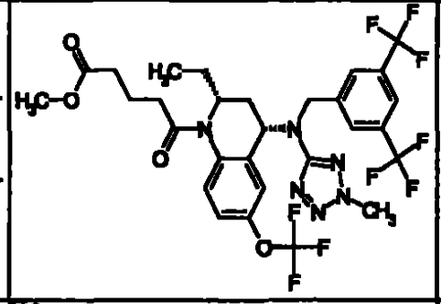
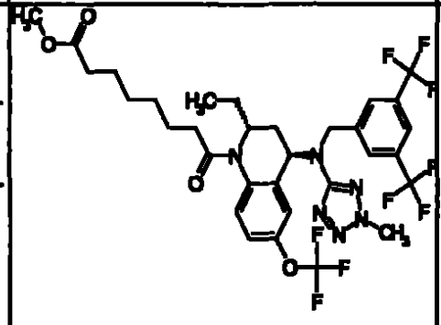


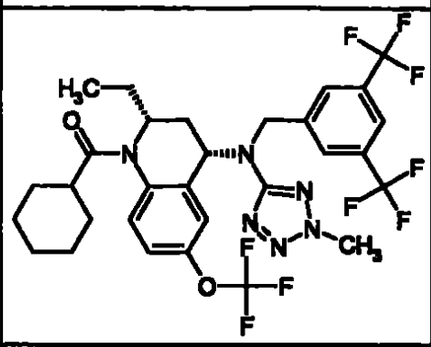
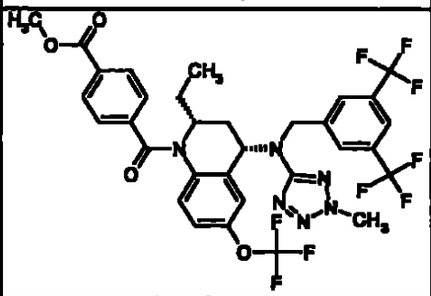
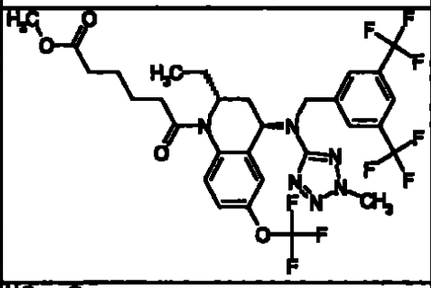
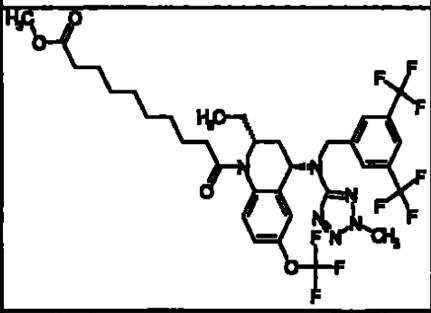
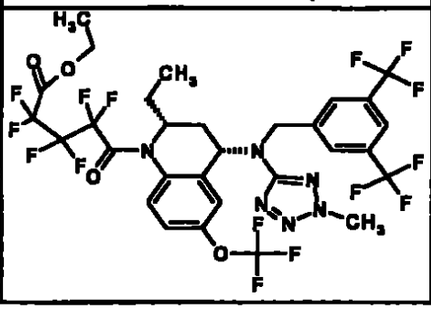
Trans-(2*R*,4*S*)-(4-[4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl]-cyclohexyl)-acetic acid ethyl ester (0.70 g) was dissolved in 3 mL of ethyl alcohol and treated with 4N sodium hydroxide (0.15 ml) and heated in a 60°C oil bath. After 2 hours, the reaction mixture was cooled to room temperature, concentrated under reduced pressure, combined with a 1N aqueous citric acid solution (3.0 ml), and extracted with ethyl acetate. The

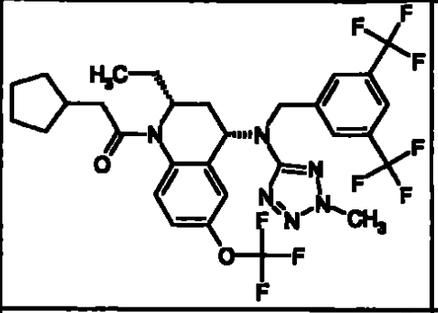
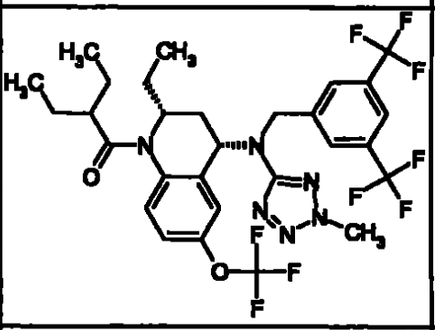
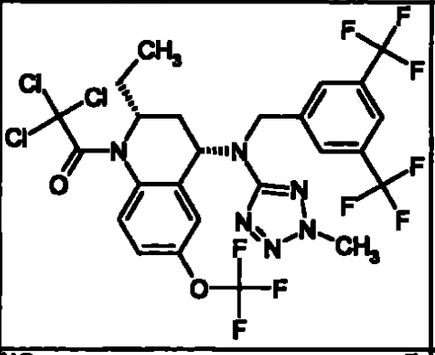
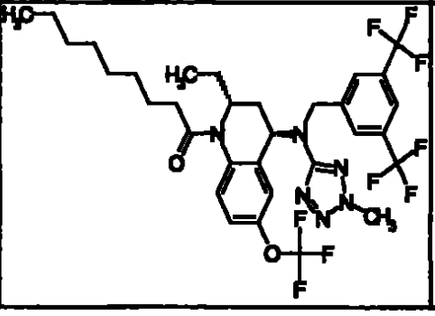
combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 0.60 g of the title compound. MS: 737 $[M+H]^+$ found. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.79 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.16 (br s, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.10 (br d, 1H), 4.77 (br s, 1H), 4.60 (br s, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.53 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.18 (d, 2H), 0.76 (t, 3H).

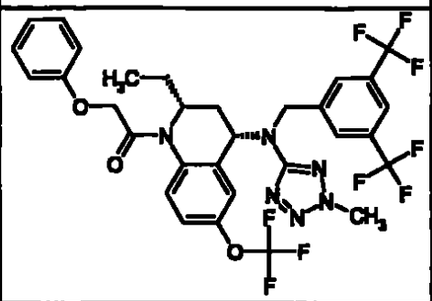
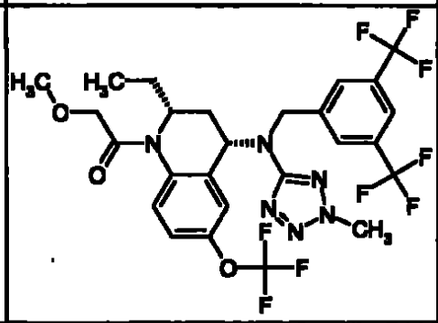
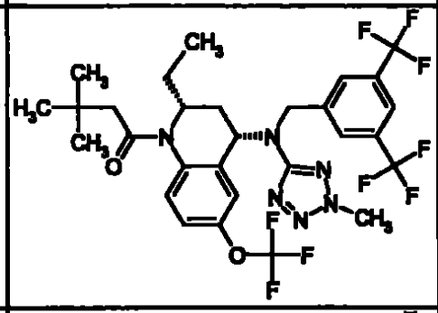
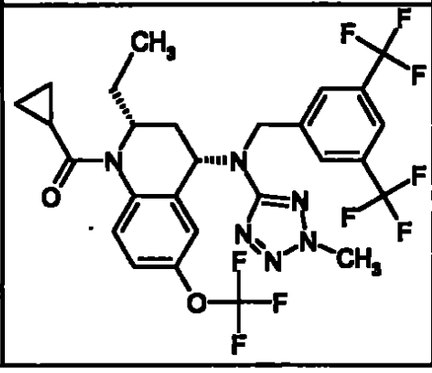
Examples 27-77 were prepared using the analogous methods described above with the appropriate starting acid chlorides.

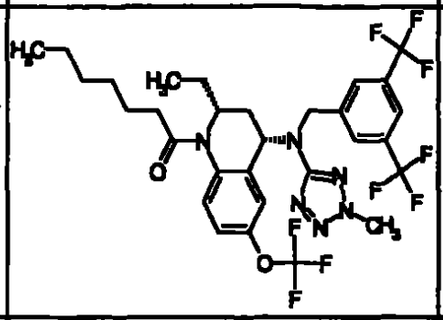
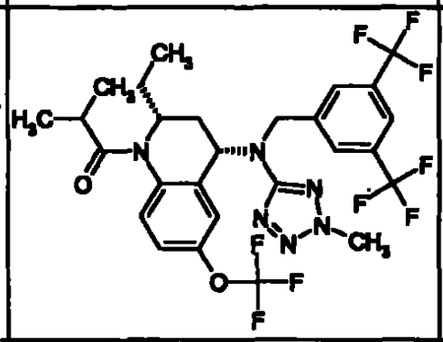
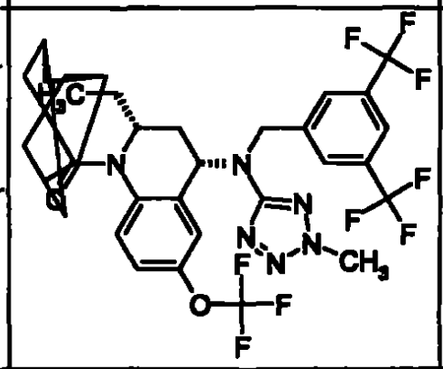
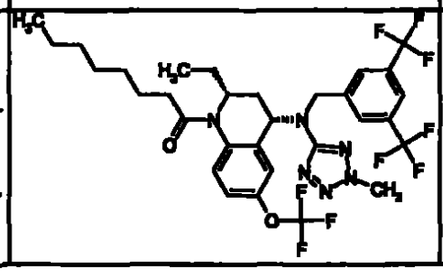
Example	IUPAC Name	Structure	Exact/ Observed Mass (M+1)
27	(2*R*,4*S*)-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-ethyl-6-trifluoromethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amine		568.0/ 569.0
28	(2*R*,4*S*)-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-oxo-acetic acid ethyl ester		668.2/ 669.5
29	(2*R*,4*S*)-4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-4-oxo-butyric acid methyl ester		682.2/ 683.5
30	(2*R*,4*S*)-(4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-cyclopentyl-methanone		664.2/ 665.6

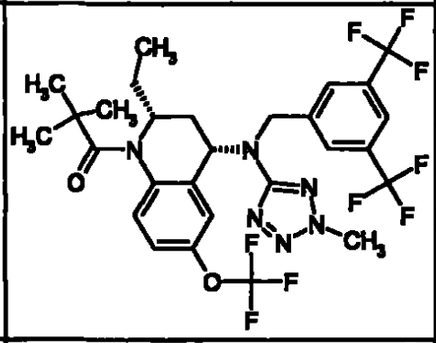
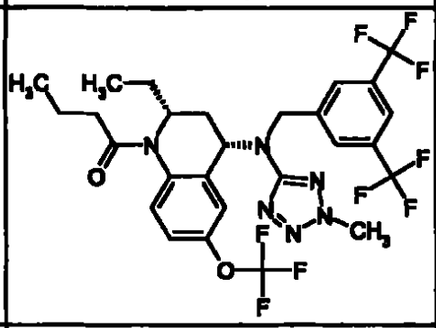
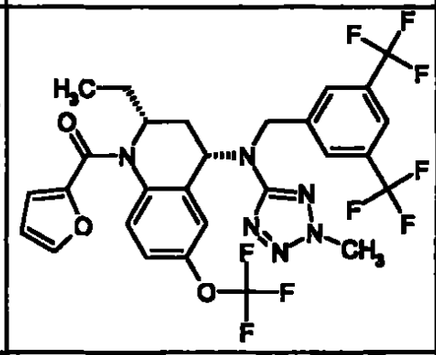
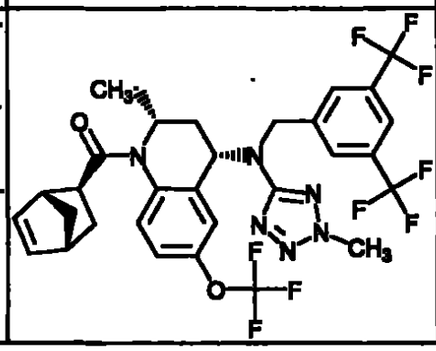
Example	IUPAC Name	Structure	Exact/ Observed Mass (M+1)
31	(2*R*,4*S*)-7-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-7-oxo-heptanoic acid ethyl ester		738.3/ 739.7
32	(2*R*,4*S*)-3-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-3-oxo-propionic acid ethyl ester		682.2/ 683.5
33	(2*R*,4*S*)-5-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-5-oxo-pentanoic acid methyl ester		696.2/ 697.6
34	(2*R*,4*S*)-8-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-8-oxo-octanoic acid methyl ester		738.3/ 739.7

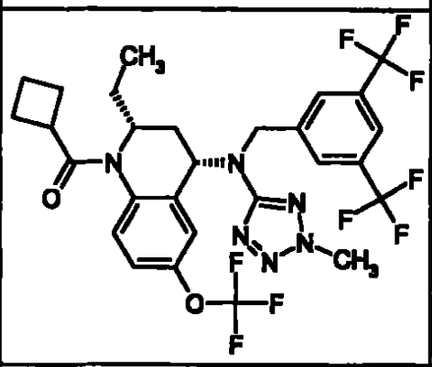
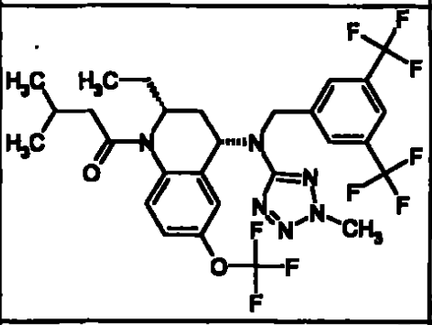
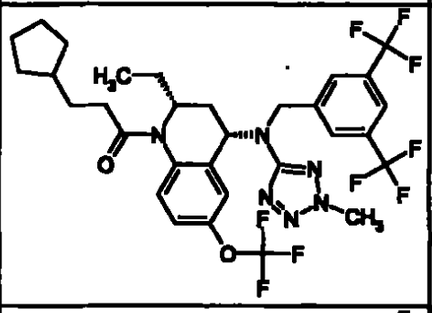
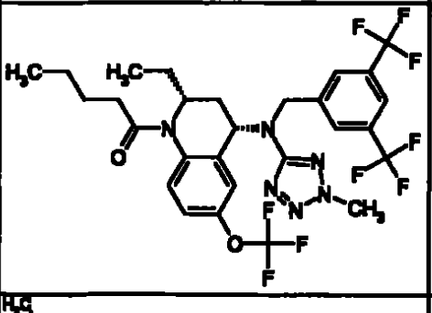
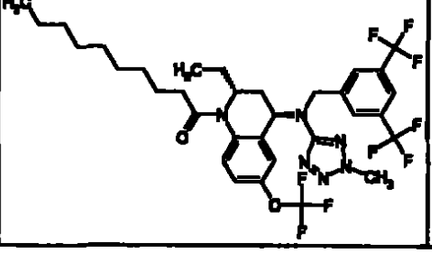
Example	IUPAC Name	Structure	Exact/ Observed Mass (M+1)
35	(2*R*,4*S*)-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-cyclohexyl-methanone		696.2/ 697.6
36	(2*R*,4*S*)-4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl}-benzoic acid methyl ester		730.2/ 731.6
37	(2*R*,4*S*)-6-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-6-oxo-hexanoic acid methyl ester		710.2/ 711.6
38	(2*R*,4*S*)-10-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-10-oxo-decanoic acid methyl ester		766.3/ 767.7
39	(2*R*,4*S*)-5-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-2,2,3,3,4,4-hexafluoro-5-oxo-pentanoic acid ethyl ester		818.2/ 819.5

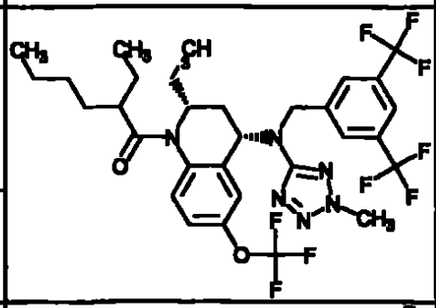
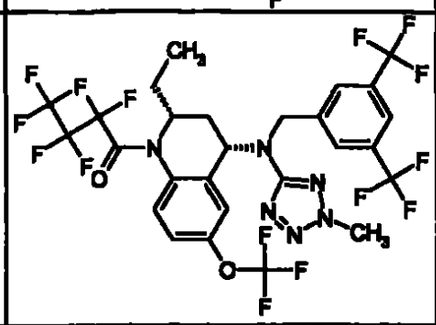
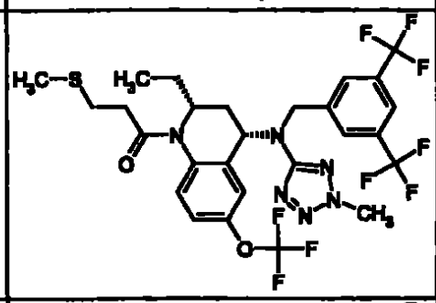
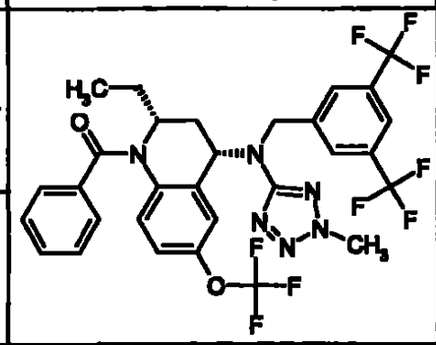
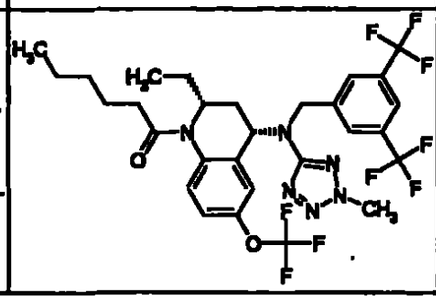
Example	IUPAC Name	Structure	Exact/ Observed Mass (M+1)
40	(2*R*,4*S*)-1-(4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-2-cyclopentyl-ethanone		678.2/ 679.6
41	(2*R*,4*S*)-1-(4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-2-ethyl-butan-1-one		666.2/ 667.6
42	(2*R*,4*S*)-1-(4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-2,2,2-trichloro-ethanone		714.1/ 714.8
43	(2*R*,4*S*)-1-(4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-nonan-1-one		708.3/ 709.7

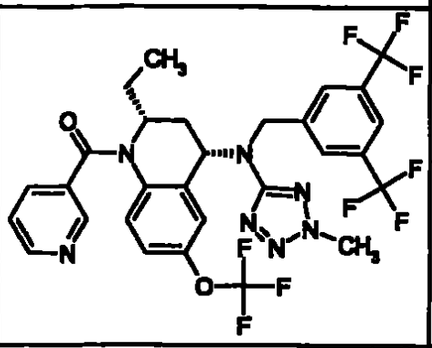
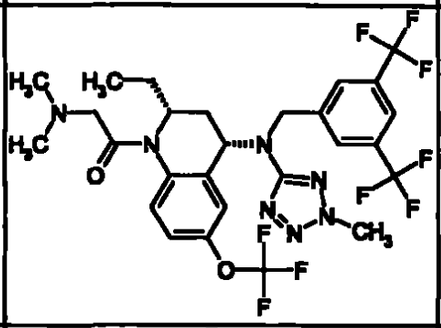
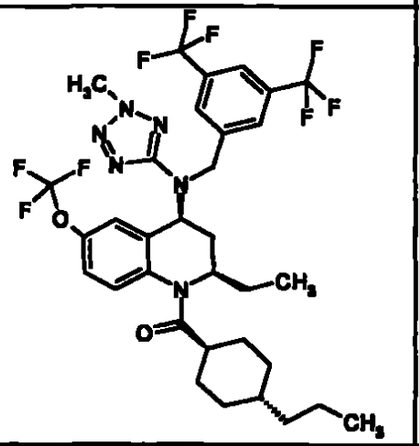
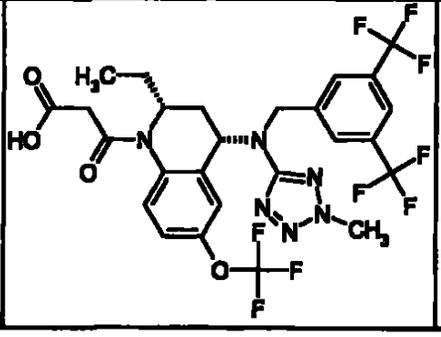
Example	IUPAC Name	Structure	Exact/ Observed Mass (M+1)
44	(2*R*,4*S*)-1-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-2-phenoxy-ethanone		702.2/ 703.6
45	(2*R*,4*S*)-1-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-2-methoxy-ethanone		640.2/ 641.5
46	(2*R*,4*S*)-1-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-3,3-dimethyl-butan-1-one		666.2/ 667.6
47	(2*R*,4*S*)-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-cyclopropyl-methanone		636.2/ 637.5

Example	IUPAC Name	Structure	Exact/ Observed Mass (M+1)
48	(2*R*,4*S*)-1-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-heptan-1-one		680.3/ 681.6
49	(2*R*,4*S*)-1-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-2-methyl-propan-1-one		638.2/ 639.5
50	(2*R*,4*S*)-Adamantan-1-yl-{4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-methanone		730.3/ 731.7
51	(2*R*,4*S*)-1-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-octan-1-one		694.3/ 695.6

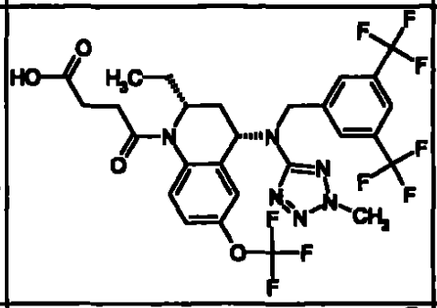
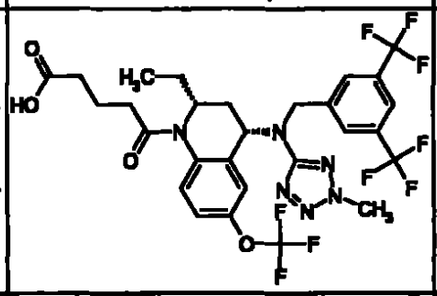
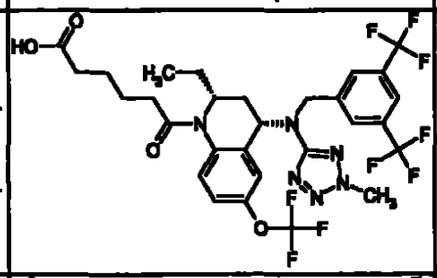
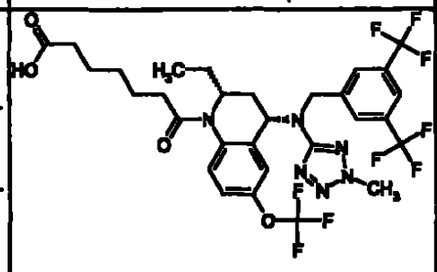
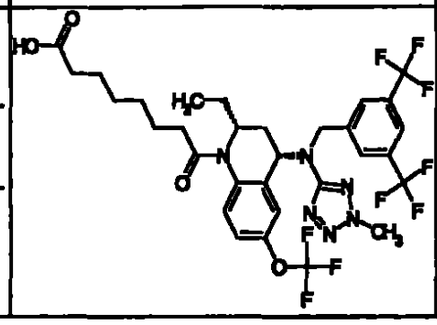
Example	IUPAC Name	Structure	Exact/ Observed Mass (M+1)
52	(2*R*,4*S*)-1-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-2,2-dimethyl-propan-1-one		652.2/ 653.6
53	(2*R*,4*S*)-1-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-butan-1-one		638.2/ 639.6
54	(2*R*,4*S*)-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-furan-2-yl-methanone		662.2/ 663.5
55	(2*R*,4*S*)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl-{4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-methanone		688.2/ 689.6

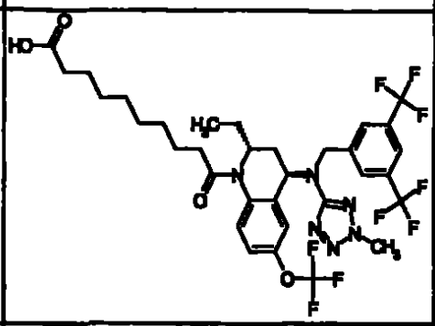
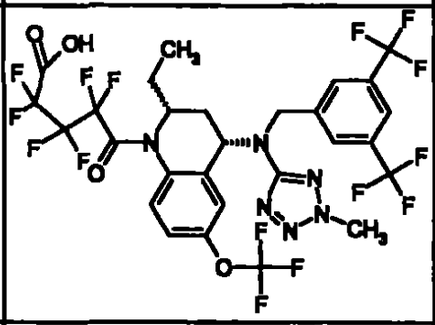
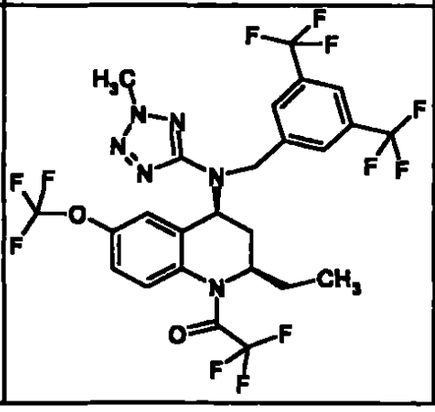
Example	IUPAC Name	Structure	Exact/ Observed Mass (M+1)
56	(2*R*,4*S*)-[4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl]-cyclobutyl-methanone		650.2/ 651.5
57	(2*R*,4*S*)-1-[4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl]-3-methyl-butan-1-one		652.2/ 653.6
58	(2*R*,4*S*)-1-[4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl]-3-cyclopentyl-propan-1-one		692.3/ 693.6
59	(2*R*,4*S*)-1-[4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl]-pentan-1-one		692.3/ 693.6
60	(2*R*,4*S*)-1-[4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl]-decan-1-one		722.3/ 723.7

Example	IUPAC Name	Structure	Exact/ Observed Mass (M+1)
61	(2*R*,4*S*)-1-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-2-ethyl-hexan-1-one		694.3/ 695.6
62	(2*R*,4*S*)-1-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-butan-1-one		764.1/ 765.5
63	(2*R*,4*S*)-1-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-3-methylsulfanyl-propan-1-one		670.2/ 671.6
64	(2*R*,4*S*)-[4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl]-phenyl-methanone		672.2/ 673.6
65	(2*R*,4*S*)-1-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-hexan-1-one		670.2/ 671.6

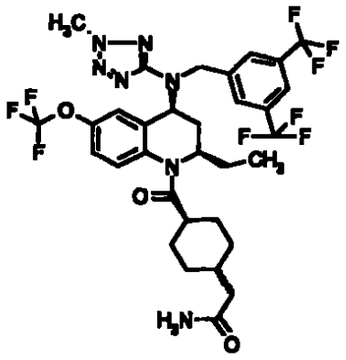
Example	IUPAC Name	Structure	Exact/ Observed Mass (M+1)
66	(2*R*,4*S*)-(4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-pyridin-3-yl-methanone		673.2/ 674.5
67	(2*R*,4*S*)-1-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-2-dimethylamino-ethanone		653.2/ 654.6
68	Trans-(2*R*,4*S*)-(4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-(4-propyl-cyclohexyl)-methanone		720.0/ 721.7
69	(2*R*,4*S*)-3-(4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-3-oxo-propionic acid		654.2/ 653 (M-1)

77
87

Example	IUPAC Name	Structure	Exact/ Observed Mass (M+1)
70	(2*R*,4*S*)-4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-4-oxo-butyric acid		668.2/ 667 (M-1)
71	(2*R*,4*S*)-5-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-5-oxo-pentanoic acid		682.2/ 681.3 (M-1)
72	(2*R*,4*S*)-6-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-6-oxo-hexanoic acid		696.2/ 695 (M-1)
73	(2*R*,4*S*)-7-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-7-oxo-heptanoic acid		710.2/ 709.36 (M-1)
74	(2*R*,4*S*)-8-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-8-oxo-octanoic acid		724.2/ 723.4 (M-1)

Example	IUPAC Name	Structure	Exact/ Observed Mass (M+1)
75	(2*R*,4*S*)-10-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-10-oxo-decanoic acid		752.3/ 751.41 (M-1)
76	(2*R*,4*S*)-5-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-2,2,3,3,4,4-hexafluoro-5-oxo-pentanoic acid		790.1/ 789 (M-1)
77	(2*R*,4*S*)-5-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-2,2,2-trifluoro-1-oxo-ethane		664.0/ 665.4

Example 78: Trans-(2*R*,4*S*)-2-(4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl}-cyclohexyl)-acetamide.

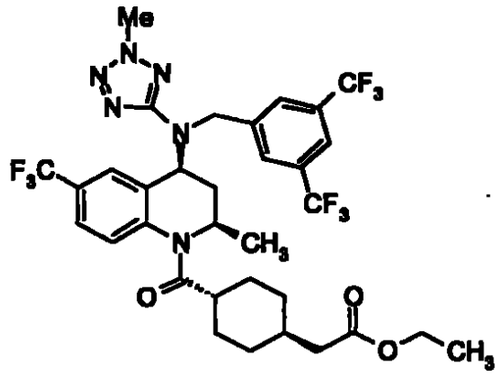


78
82

Trans-(2*R*,4*S*)-(4-[4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl}-cyclohexyl)-acetic acid ethyl ester (50 mg) in 1.5 mL of anhydrous tetrahydrofuran was treated with thionylchloride (0.5 mL) at room temperature. After 3 hours, the mixture was concentrated under reduced pressure and the residue dissolved in tetrahydrofuran. The resulting solution was cooled in a dry ice/acetone bath as gaseous ammonia was condensed into the reaction vessel. After warming to room temperature, the reaction mixture was treated with an aqueous 1N HCl solution and then extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude product, which was purified by column chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate to afford the title compound (42mg). MS: 736 $[M+H]^+$ found. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.79 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.16 (br s, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.38 (br s, 2H), 5.10 (br d, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.53 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.05 (d, 2H), 0.78 (t, 3H).

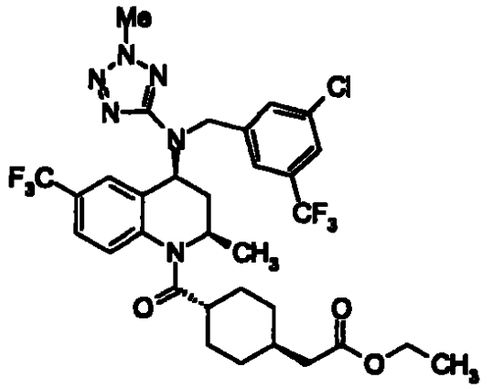
Examples 79-87 were prepared using an analogous procedure to those described above using the appropriate starting materials.

Example 79: Trans-(2*R*,4*S*)- (4-[4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-methyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl)-cyclohexyl)-acetic acid ethyl ester



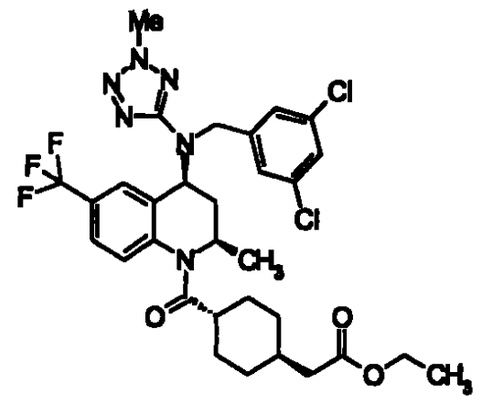
MS: 735 $[M+H]^+$ found. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 0.80 (m, 1H), 0.95 (m, 1H), 1.1 (d, 3H, CH_3), 1.22 (t, 3H, CH_3), 1.4-2.0 (mm, 9H), 2.13 (d, 2H, CH_2), 2.45 (m, 1H, CH), 2.58 (m, 1H, CH), 4.15 (q, 2H, CH_2), 4.18 (s, 3H,NCH_3), 4.6 (bm, 1H, CH), 4.8 (m, 1H, CH), 5.13 (d, 1H, CH), 7.1 (s, 1H, CH), 7.26 (m, 1H, CH), 7.55 (d, 1H, CH), 7.76 (s, 2H), 7.83 (s, 1H, CH)

Example 80: Trans-(2*R*,4*S*)- (4-[4-[(3-Chloro-5-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-methyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl)-cyclohexyl)-acetic acid ethyl ester



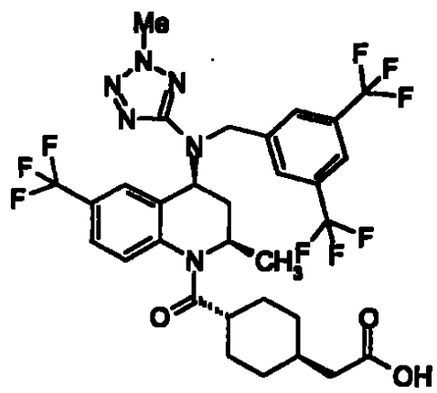
MS: 701 $[M+H]^+$ found. ^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 0.80 (m, 1H, CH), 0.95 (m, 1H, CH), 1.14 (d, 3H, CH_3), 1.25 (t, 3H, CH_3), 1.25-1.95 (mm, 9H), 2.13 (d, 2H, CH_2), 2.45 (m, 1H, CH), 2.58 (m, 1H, CH), 4.16 (q, 2H, CH_2), 4.18 (s, 3H, NCH_3), 4.81 (m, 1H, CH), 5.05 (d, 1H, CH), 7.16 (s, 1H, CH), 7.42-7.57 (m, 4H)

Example 81: Trans-(2*R*,4*S*)- (4-{4-[(3,5-Dichloro-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-methyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl}-cyclohexyl)-acetic acid ethyl ester



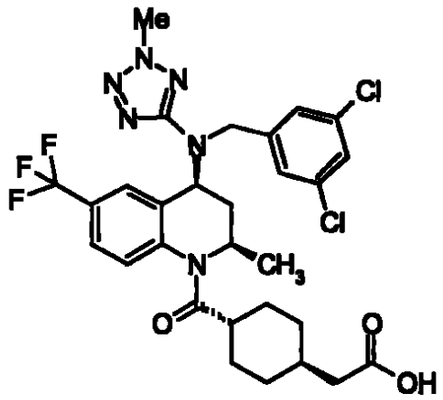
MS: 667 $[M+H]^+$ found. ^{1}HNMR ($CDCl_3$): δ 0.80 (m, 1H, CH), 0.95 (m, 1H, CH), 1.17 (d, 3H CH_3), 1.22 (t, 3H, CH_3), 1.3-1.93 (mm, 9H), 2.14 (d, 2H, CH_2), 2.47 (m, 1H, CH), 2.57 (m, 1H, CH), 4.15 (q, 2H, CH_2), 4.18 (s, 3H, NCH_3), 4.80 (m, 1H, CH), 5.0 (m, 1H, CH), 7.18 (s, 2H), 7.57 (d, 1H, CH)

Example 82: Trans-(2*R*,4*S*)- (4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-methyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl}-cyclohexyl)-acetic acid



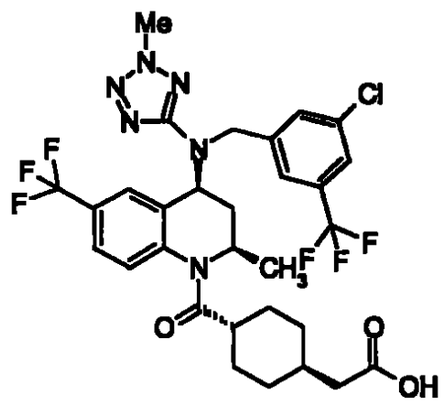
MS: 705 [M-H]- found. ^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 0.80 (m, 1H,CH), 1.0 (m, 1H, CH), 1.15 (d, 3H, CH_3), 1.55 (m, 1H, CH), 1.8 (m, 2H, CH_2), 1.95 (m, 2H, CH_2), 2.20 (d, 2H, CH_2), 2.45 (m, 1H, CH), 2.60 (m, 1H, CH), 4.19 (s, 3H, NCH_3), 4.6 (m, 1H, CH), 4.81 (m, 1H, CH), 5.15 (d, 1H, CH), 7.18 (s, 1H, CH), 7.58 (d, 1H, CH), 7.75 (s, 2H), 7.81 (s, 1H, CH)

Example 83: Trans-(2*R*,4*S*)-(4-[4-[(3,5-Dichloro-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-methyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl]-cyclohexyl)-acetic acid



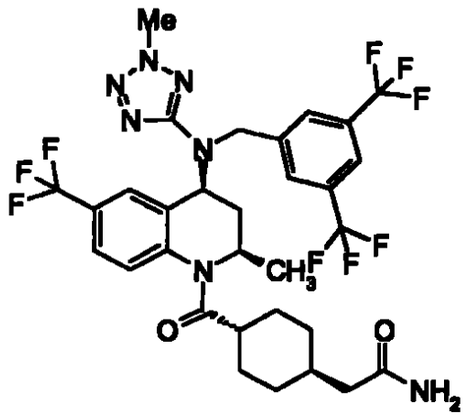
MS: 637 [M-H]- found. ^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 0.80 (m, 1H, CH), 0.95 (m, 1H, CH), 1.17 (d, 2H, CH_3), 1.54 (bm, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.20 (d, 2H, CH_2), 2.45 (m, 1H, CH), 2.60 (m, 1H, CH), 4.20 (s, 3H, NCH_3), 4.80 (m, 1H, CH), 5.0 (m, 1H, CH), 7.18 (s, 2H), 7.59 (d, 1H, CH)

Example 84: Trans-(2*R*,4*S*)-(4-[4-[(3-Chloro-5-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-methyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl]-cyclohexyl)-acetic acid



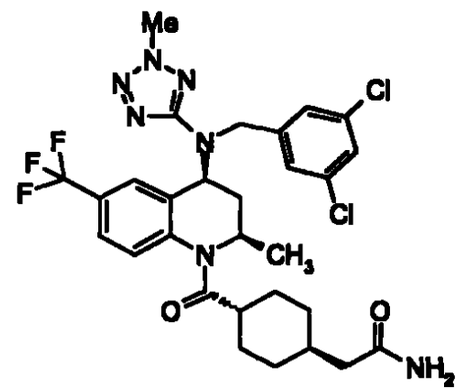
MS: 671 [M-H]- found. ^{1}HNMR (CD_3OD) δ 0.79 (m, 1H, CH), 1.0 (m, 1H, CH), 1.18 (d, 2H, CH_2), 1.45 (bm, 1H, CH), 1.7 (m, 2H), 1.85 (d, 1H, CH), 2.00 (m, 1H, CH), 2.15 (d, 2H, CH_2), 2.5 (m, 1H, CH), 2.65 (m, 1H, CH), 4.19 (s, 3H, NCH_3), 4.75 (m, 2H), 5.05 (d, 1H, CH), 7.10 (s, 1H, CH), 7.42 (d, 1H, CH), 7.5-7.7 (m, 3H)

Example 85: Trans-(2*R*,4*S*)-2-(4-[4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-methyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl]-cyclohexyl)-acetamide



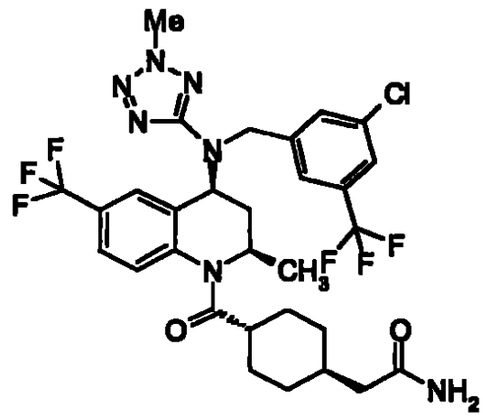
MS: 706 $[M+H]^+$ found. ^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 0.80 (m, 1H, CH), 1.0 (m, 1H, CH), 1.15 (d, 3H, CH_3), 1.51 (bm, 2H), 1.78 (m, 2H, CH_2), 1.96 (m, 3H, CH_2, CH), 2.13 (d, 2H, CH_2), 2.45 (bm, 1H,CH), 2.57 (bm, 1H, CH), 4.17 (s, 3H, NCH_3), 4.62 (bm, 1H, CH), 4.81 (bm, 1H, CH), 5.13 (d, 1H, CH), 6.53 (bs, 2H, $CONH_2$), 7.15 (s, 1H, CH), 7.24 (m, 1H, CH), 7.55 (d, 1H, CH), 7.75 (s, 2H, CH,CH), 7.78 (s, 1H, CH)

Example 86: Trans-(2*R*,4*S*)-2-(4-[4-[(3,5-Dichloro-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-methyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl]-cyclohexyl)-acetamide



MS: 638 $[M+H]^+$ found. ^{1}HNMR CD_3OD) δ 0.80 (m, 1H, CH), 1.13 (m, 1H, CH), 1.15 (d, 3H, CH_3), 1.4-1.9 (mm, 7H), 2.0 (d,m, 3H, CH_2, CH), 2.50 (m, 1H, CH), 2.65 (m, 1H, CH), 4.18 (s, 3H, NCH_3), 4.67 (d, 1H, CH), 4.79 (m, 1H, CH), 5.0 (d, 1H, CH), 7.10 (s, 1H, CH), 7.34 (d,s, 3H, CH, CH, CH), 7.44 (d, 1H, CH), 7.62 (d, 1H, CH)

Example 87: Trans-(2*R*,4*S*)-2-(4-[4-[(3-Chloro-5-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-methyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl]-cyclohexyl)-acetamide



MS: 670 [M-H]- found. ^{1}HNMR (CD_3OD) δ 0.79 (m, 1H, CH), 1.00 (m, 1H, CH), 1.15 (d, 3H, CH_3), 1.38-1.90 (mm, 7H), 2.10 (d,m, 3H, CH_2, CH), 2.50 (m, 1H, CH), 2.70 (m, 1H, CH), 4.18 (s, 3H, NCH_3), 4.75 (m, 2H, CH, CH), 5.15 (d, 1H, CH), 7.10 (s, 1H, CH), 7.41 (d, 1H, CH), 7.6-7.75 (m, 4H,CH,CH,CH,CH)

Example 88: Form A of Trans-(2*R*,4*S*)- 2-(4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl}-cyclohexyl)-acetamide

Trans-(2*R*,4*S*)- 2-(4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl}-cyclohexyl)-acetamide (1.0 gram) was dissolved in 5 ml of ethanol before adding 10 ml of water slowly to afford a cloudy solution. After stirring 4 hours, the resulting suspended solid was collected by vacuum filtration, allowing the sample to dry under a stream of air overnight, to afford the title product as a crystalline solid, Form A (0.6 grams). A sample of Form A was added to silicon oil and observed under cross-polarized light in which it was determined that the sample consisted of material with moderate birefringence and a needle morphology. Using elemental analysis, the following results were obtained: C 53.30; H 4.70; N 13.43 (theoretical: C 53.41 H 4.73 N 13.63).

Unless otherwise noted, numerical values described and claimed herein are approximate. Variation within the values may be attributed to equipment calibration, equipment errors, purity of the materials, crystal size, and sample size, among other factors. Additionally, variation may be possible, while still obtaining the same result. For example, X-ray diffraction values are generally accurate to within ± 0.2 degrees 2-theta, preferably to within ± 0.2 degrees 2-theta. Similarly, DSC results are typically accurate to within about 2°C, preferably to within 1.5°C.

To describe the crystal form, Form A has been examined by powder X-ray diffraction and differential scanning calorimetry (DSC). A discussion of the theory of X-ray power diffraction patterns can be found in Stout & Jensen, X-Ray Structure Determination: A Practical Guide, MacMillan Co., New York, N.Y. (1968), which is incorporated by reference in its entirety for all purposes. Crystallographic data on a collection of powder crystals provides powder X-ray diffraction. Form A has a distinctive powder X-ray diffraction pattern, depicted in Fig. 2 as carried out on a Bruker D5000 diffractometer using copper radiation (wavelength: 1.54056Å). The tube voltage and amperage were set to 40 kV and 50mA, respectively. The divergence and scattering slits were set at 1 mm, and the receiving slit was set at 0.6 mm. Diffracted radiation was detected by a Kevex PSI detector. A theta-two theta continuous scan at 2.4 °/min (1 sec/0.04° step) from 3.0 to 40 ° 2θ was used. An alumina standard was analyzed to check the instrument alignment. Data were collected and analyzed using Bruker axs software Version 7.0. Samples were prepared by placing them in

a quartz holder. It should be noted that Bruker Instruments purchased Siemans; thus, Bruker D5000 instrument is essentially the same as a Siemans D5000.

In one aspect, the invention is directed to crystalline Form A characterized by the x-ray powder diffraction pattern of Fig. 2 expressed in terms of the degree 2θ, d-spacings, and relative intensities with a relative intensity of ≥5.0% measured on a Bruker D5000 diffractometer with CuKα radiation in Table 1.

Table 1

Angle (Degree 2θ)	d (Å)	Relative Intensity (≥5.0%)
4.0	22.1	38.4
7.0	12.7	34.3
8.0	11.0	12.9
10.0	8.8	20.2
10.6	8.3	13.9
11.5	7.7	10.2
12.2	7.3	26.3
14.0	6.3	23.3
14.5	6.1	18.1
15.1	5.8	26.7
16.1	5.5	31.3
16.7	5.3	7.2
17.2	5.2	34.5
17.8	5.0	26.4
18.5	4.8	45.7
19.8	4.5	32.8
20.2	4.4	24.0
20.7	4.3	84.3
21.3	4.2	100.0
22.0	4.0	11.3
23.0	3.9	9.8
23.3	3.8	17.3
23.5	3.8	23.8
24.3	3.7	36.6
24.6	3.6	13.1
25.5	3.5	16.7
26.2	3.4	22.1
28.1	3.2	22.9
28.4	3.1	10.3
29.2	3.1	7.2
29.7	3.0	6.8
29.9	3.0	10.0
30.3	2.9	5.0
30.7	2.9	7.4
31.4	2.8	5.6
31.8	2.8	5.2
32.1	2.8	5.5
32.5	2.8	5.0
33.0	2.7	5.9
33.5	2.7	7.5
34.1	2.6	6.9
34.8	2.6	6.7
36.0	2.5	8.2
37.0	2.4	5.7
37.5	2.4	8.4
37.9	2.4	6.3

Angle (Degree 2θ)	d (Å)	Relative Intensity (≥5.0%)
38.7	2.3	5.2

*The relative intensities may change depending on the crystal size and morphology.

The powder X-ray diffraction patterns display high intensity peaks, which are useful in identifying a specific crystal form. However, the relative intensities are dependent upon several factors, including, but not limited to, crystal size and morphology. As such, the relative intensity values may very from sample to sample. The powder X-ray diffraction values are generally accurate to within ± 0.2 degrees 2-theta, due to slight variations of instrument and test conditions. The powder X-ray diffraction pattern or a collective of the diffraction peaks provides a qualitative test for comparison against uncharacterized crystals.

Differential Scanning Calorimetry (DSC) analysis was carried out on either TA Instruments DSC2920 or a Mettler DSC 821, calibrated with Indium. DSC sample was prepared by weighing 2-4 mg of material in an aluminum pan with a pinhole. The sample was heated under nitrogen, at a rate of 5°C per minute from about 30 °C to about 300 °C. The onset temperature of the melting endotherm was reported as the melting temperature. The differential scanning calorimetry (DSC) thermogram for Form A is shown in Fig. 1. The onset temperature of the melting endotherm is dependent on the rate of heating, the purity of the sample, crystal size and sample size, among other factors. Typically, the DSC results are accurate to within about ±2°C, preferably to within ± 1.5°C. Form A exhibits one major endotherm with an onset temperature of about 151.1°C.

Example 89: Solid amorphous dispersion containing Trans-(2*R*,4*S*)- 2-(4-(4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl)-cyclohexyl)-acetamide "Compound A"

Example 89 contained 25 wt% Trans-(2*R*,4*S*)- 2-(4-(4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl)-cyclohexyl)-acetamide "Compound A" and 75 wt% hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate (HPMCAS; AQOAT "MG" grade, available from Shin Etsu, Tokyo, Japan) in a solid amorphous dispersion. Example 89 was prepared by forming a spray solution containing 13.89 g Compound A, 41.67 g HPMCAS, and 2721 g acetone. The spray solution was pumped to a pressure-swirl atomizer (Schlick #2 pressure nozzle) located in a spray-drying chamber. The spray drying chamber consisted of three sections: a top section, a straight-side section, and a cone section. The top section had a diameter of 10.875 inches (27.6 cm), and was equipped with a drying-gas inlet and a spray-solution inlet. The top section also contained an upper perforated plate and a lower perforated plate for dispersing the drying gas within the spray-drying chamber. The upper perforated plate extended across the diameter of the top section and formed an upper chamber in the top section of the spray-drying chamber. The upper perforated plate contained 0.0625-inch (0.16 cm) diameter holes at a uniform spacing of 0.5 inches (1.27-cm). The lower perforated plate contained 0.0625-inch (0.16 cm) diameter holes at a uniform spacing of 0.25 inches (0.64-cm). The drying gas entered the upper chamber in the top section through the drying-gas inlet, at a temperature of about 110°C.

The pressure-swirl atomizer was mounted flush with the bottom of the lower perforated plate. The spray solution was pressurized at a pressure of about 100 psig, with a flow rate of about 26 g/min. The spray solution was then sprayed into the straight-side section of the spray-drying chamber. The straight-side section had a diameter of 10.5 inches (26.7 cm) and a length of 31.75 inches (80.6 cm). The flow rate

of drying gas and spray solution were selected such that the atomized spray solution was sufficiently dry by the time it reached the walls of the straight-side section that it did not stick to the walls. The evaporated solvent and drying gas exited the spray drier at a temperature of 45°C.

The solid particles were collected in the cone section of the spray-drying chamber. The cone section had an angle of 58 degrees. The diameter of the cone section at the top was 10.5 inches (26.7 cm), and the distance from the top of the cone section to the bottom was 8.625 inches (21.9 cm). The spray-dried particles, evaporated solvent, and drying gas were removed from the spray-drying chamber through the 1-inch (2.54-cm) diameter outlet port and sent to a cyclone separator where the spray-dried particles were collected. The evaporated solvent and drying gas were then sent to a filter for removal of any remaining particles before discharge.

The solid amorphous dispersion formed using the above procedure was post-dried using a Gruenberg single-pass convection tray drier operating at 40°C for about 16 hours.

Concentration Enhancement

In Vitro Microcentrifuge Dissolution Tests

An *in vitro* dissolution test was used to determine the dissolution performance of the solid amorphous dispersion of Example 89. For this test, a sufficient amount of material was added to a microcentrifuge test tube so that the concentration of Compound A would have been 200 µgA/mL, if all of the compound had dissolved. The test was run in duplicate. The tubes were placed in a 37°C temperature-controlled chamber, and 1.8 mL PBS at pH 6.5 and 290 mOsm/kg, containing 7.3 mM sodium taurocholic acid and 1.4 mM of 1-palmitoyl-2-oleyl-sn-glycero-3-phosphocholine, was added to each respective tube. The samples were quickly mixed using a vortex mixer for about 60 seconds. The samples were centrifuged at 13,000 G at 37°C for 1 minute. The resulting supernatant solution was then sampled and diluted 1:5 (by volume) with methanol and analyzed by high-performance liquid chromatography (HPLC). HPLC analysis was performed using a Zorbax RX-C_{18} column. The mobile phase consisted of 30/70 0.15% trifluoroacetic acid/acetonitrile, with a flow rate of 1.0 mL/min. UV absorbance was measured at 254 nm. The contents of each tube were mixed on the vortex mixer and allowed to stand undisturbed at 37°C until the next sample was taken. Samples were collected at 4, 10, 20, 40, 90, and 1200 minutes.

A similar test was performed with crystalline Compound A alone, and a sufficient amount of material was added so that the concentration of compound would have been 200 µgA/mL, if all of the compound had dissolved.

The concentrations of Compound A obtained in these samples were used to determine the maximum dissolved concentration of Compound A ("MDC_{90}") and the area under the concentration-versus-time curve ("AUC_{90}") during the initial ninety minutes. The results are shown in Table 2.

Table 2

Sample	MDC_{90} (µgA/mL)	AUC_{90} (min*µgA/mL)
Example 89 (25%Compound A:HPMCAS)	148	12,600
Crystalline Compound A	13	800

The dispersion provided an MDC_{90} that was 11.4-fold that provided by crystalline drug alone, and an AUC_{90} that was 16.0-fold that provided by crystalline drug alone.

Chemical Stability

The dispersion of Example 89 was stored for 12 weeks at 5°C closed, 30°C/60%RH open, 40°C/25%RH open, or 40°C/75%RH open. "Closed" refers to containers fitted with a threaded cap (limiting exposure to storage conditions). "Open" refers to containers covered loosely with perforated aluminum foil (allowing exposure to storage conditions). Samples were analyzed for Compound A degradation products after 12 weeks, using HPLC to determine the amount of degradant present in the sample. To analyze the samples by HPLC, a sample of the dispersion was dissolved a solvent containing 35/65 0.2% H_3PO_4/acetonitrile. The sample amount was adjusted so that the concentration of active drug in the solution was about 0.5 mgA/mL. The HPLC method utilized two mobile phases: mobile phase A consisting of 0.2% H_3PO_4, and mobile phase B consisting of acetonitrile. The samples were analyzed using a Waters Symmetry C_8 column, with a solvent flow rate of 1.0 mL/min. Table 3 shows the solvent gradient used.

Table 3

Time	%A	%B
0	55	45
25	35	65
30	10	90
35	10	90
40	55	45
60	55	45

The UV absorbance of Compound A and Compound A impurities were measured at a wavelength of 210 nm. The amide hydrolysis impurity was chosen as the basis for comparison. All impurity peak areas were added and the amide hydrolysis impurity as percent of total peak area was calculated to give the degree of degradation. The results are shown below in Table 4.

Table 4

Storage Condition	Degradant (%)

Initial	<LOQ*
5°C, closed	<LOQ
30°C/60% RH	0.14
40°C/25% RH	0.20
40°C/75% RH	0.66

*<LOQ = less than limit of quantitation

Degradation due to amide hydrolysis was less than 1% after 12 weeks at 40°C/75% RH.

In Vivo Tests – Dogs

Samples were dosed orally as suspensions to 3 male beagle dogs in the fasted state. Oral powders for constitution (OPC) were prepared by adding 150 mg of crystalline Compound A to 50 mL water containing 0.5 wt% Methylcellulose A, or 600 mg of the dispersion of Example 1 to 50 mL water containing 0.5 wt% Methylcellulose A and 0.1 wt% Tween 80. Dogs were fasted overnight, and allowed ad libidum access to water. On the morning of the study, approximately 10 mL of OPC solution (3 mgA/kg) was administered via oral gavage with 10 mL normal saline flush.

Whole-blood samples (3-mL red-top Vacutainer tubes without serum separators) were taken from the jugular vein before dosing and at 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, and 24 hours after dosing. Serum was harvested into cryovials after centrifugation at 3000 rpm for 10 minutes. The samples were frozen and then kept at -20°C until they were analyzed by liquid chromatography with tandem mass spectrometry (LC/MS/MS). The results are shown in Table 5.

Table 5

Parameter	Example 89 (25%Compound A:HPMCAS)	Crystalline Compound A
C_{max} (ng/mL)	1925	186
AUC_{0-t} (ng/mL-hr)	42,800	2693

The relative bioavailability (AUC of the test composition divided by AUC of the crystalline drug) for the solid amorphous dispersion of Example 1 was 15.9-fold that of crystalline Compound A alone.

Example 90: Solid Amorphous Dispersion of Compound A

Example 90 contained 25 wt% Compound A and 75 wt% hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC E3 Prem LV, available from Dow Chemical Co., Midland, MI) in a solid amorphous dispersion. Example 90 was prepared by forming a spray solution containing 25.0 mg Compound A, 75.0 mg HPMC, 9.0 g acetone and 1.0 g water. The solution was pumped into a "mini" spray-drying apparatus via a Cole Parmer 74900 series rate-controlling syringe pump at a rate of 0.65 ml/min. The drug/polymer solution was atomized through a Spraying Systems Co. two-fluid nozzle, Model No. SU1A using a heated stream of nitrogen at a flow rate of 0.55 SCFM. The spray solution was sprayed into an 11-cm diameter stainless steel chamber. The heated gas entered the chamber at an inlet temperature of 75°C and exited at an outlet temperature of 22°C. The resulting solid amorphous dispersion was collected on filter paper, dried under vacuum, and stored in a desiccator. The yield was about 61%.

Example 91: Solid Amorphous Dispersion of Compound A

93
87

Example 91 contained 25 wt% Compound A, 60 wt% fumed silica (CAB-O-SIL, available from Cabot Corporation, Tuscola, IL), and 15 wt% polyvinyl pyrrolidone (PVP, Plasdone K-15, available from ISP Technologies Inc., Wayne, NJ) in a solid amorphous dispersion. Example 91 was prepared using the mini spray-drier as described above, with the following exceptions. The spray solution contained 25.0 mg Compound A, 60.0 mg CAB-O-SIL, 15.0 mg PVP, and 9.9 g water, the inlet temperature was 70°C, and the yield was about 69%.

Concentration Enhancement

In Vitro Microcentrifuge Dissolution Tests

An *in vitro* dissolution test was used to determine the dissolution performance of the formulations of Examples 90 and 91. The tests were performed as described above for Example 89. Results are shown below in Table 6. Crystalline Compound A (from Table 2) is shown again for comparison.

Table 6

Sample	MDC_{90} (µgA/mL)	AUC_{90} (min*µgA/mL)
Example 90 (25%Compound A:HPMC)	142	12,100
Example 91 (25%Compound A: CAB-O-SIL:PVP)	144	12,400
Crystalline Compound A	13	800

The dispersion of Example 90 provided an MDC_{90} that was 10.9-fold that provided by crystalline drug alone, and an AUC_{90} that was 15.1-fold that provided by crystalline drug alone. The drug/substrate adsorbate of Example 91 provided an MDC_{90} that was 11.1-fold that provided by crystalline drug alone, and an AUC_{90} that was 15.5-fold that provided by crystalline drug alone.

Example 92 and 93: Solid Amorphous Dispersions of Compound A

The solid amorphous dispersions of Examples 92 and 93 were prepared using the mini spray-drier as described above, with the following exceptions. The spray solution for Example 92 contained 23.0 mg Compound A, 23.0 mg HPMCAS (AQOAT "MG" grade, available from Shin Etsu), and 6.1 g acetone, the inlet temperature was 70°C, and the yield was about 62%. The spray solution for Example 93 contained 23.0 mg Compound A, 23.0 mg HPMCAS (AQOAT "HG" grade, available from Shin Etsu) and 6.1 g acetone, the inlet temperature was 70°C, and the yield was about 67%. The grade of HPMCAS used for the dispersion of Example 92 (AQOAT "MG") contained more acidic groups per mole than the grade of HPMCAS used for the dispersion of Example 93 (AQOAT "HG").

Chemical Stability

Examples 89 through 93 were stored for 6 weeks at 40°C/75%RH. Samples were analyzed for Compound A degradation products after 6 weeks, using a second HPLC method to determine the amount of degradant present in the sample. To analyze the samples by HPLC, a sample of the dispersion was dissolved a solvent containing 70/30 acetonitrile/water. The sample amount was adjusted so that the concentration of active drug in the solution was about 0.25 mgA/mL. The HPLC method utilized two mobile

phases: mobile phase A consisting of 0.1% methanesulfonic acid, and mobile phase B consisting of acetonitrile. The samples were analyzed using an Ace C_8 column, with a solvent flow rate of 0.64 mL/min. Table 7 shows the solvent gradient used.

Table 7

Time	%A	%B
0	70	30
15	15	85
16	70	30
20	70	30

The UV absorbance of Compound A and Compound A impurities were measured at a wavelength of 210 nm. All impurity peak areas were added and the amide hydrolysis impurity as percent of total peak area was calculated to give the degree of degradation. The results are shown below in Table 8.

Table 8

sample	Degradant (%)
Example 89 (25%Compound A:HPMCAS)	0.36
Example 90 (25%Compound A:HPMC)	<LOQ
Example 91 (25%Compound A: CAB-O-SIL:PVP)	<LOQ
Example 92 (50%Compound A:HPMCAS)	0.22
Example 93 (50%Compound A:HPMCAS)	0.17

*<LOQ = less than limit of quantitation

Milliequivalents of acid groups (based on polymer analysis and drug loading in the formulation) increases in the following order: Examples 90 and 91 > Example 93 > Example 92 >Example 89. This corresponds to the amount of degradants observed.

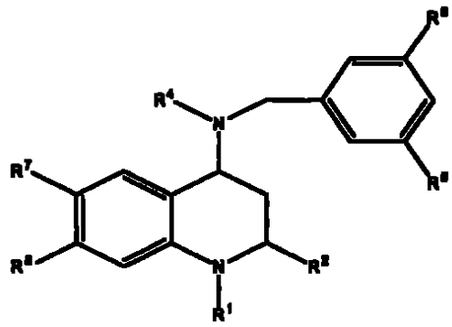
Throughout this application, various publications are referenced. The disclosures of these publications in their entireties are hereby incorporated by reference into this application for all purposes.

It will be apparent to those skilled in the art that various modifications and variations may be made in the present invention without departing from the scope or spirit of the invention. Other embodiments of the invention will be apparent to those skilled in the art from consideration of the specification and practice of the invention disclosed herein. It is intended that the specification and examples be considered as exemplary only, with a true scope and spirit of the invention being indicated by the following claims.

84
88

What is claimed is:

1. A compound of the Formula I



Formula I

or a pharmaceutically acceptable salt of said compound wherein;

R^1 is Y, W-O-Y or W-Y; wherein W is a carbonyl; Y for each occurrence is independently Z or (C_1-C_{10})alkyl wherein one of the carbons may be replaced with S, O or N, and when Y is (C_1-C_{10})alkyl then Y is optionally substituted with one to nine substitutents independently selected from: halo, hydroxy, oxo, amino, amido, carboxy, and Z; wherein Z is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to eight membered ring or bicyclic ring system optionally having one to four heteroatoms selected from O, S and N wherein Z is optionally substituted with one, two or three substitutents independently selected from halo, (C_1-C_6) alkyl, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, amino, amino, amido, cyano, oxo, carboxy, (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, mono-N- and di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino wherein said (C_1-C_6)alkyl substituent is optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, cyano, oxo, amino, amido, carboxy, mono-N- and di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino, and (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, said (C_1-C_6)alkyl or (C_1-C_6)alkoxy substituent is also optionally substituted with from one to nine fluorines;

R^2 is (C_1-C_4)alkyl or (C_1-C_6)cycloalkyl;

R^4 is V^0, -COO(C_1-C_4)alkyl, cyano, -CHO, -$CONH_2$, or -CO(C_1-C_4)alkyl; wherein V^0 is tetrazolyl, triazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, isoxazolyl, furanyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, thiophenyl, pyrimidinyl, or pyridinyl; wherein V^0 is optionally substituted with $(R^0)_n$ wherein n is 1, 2, 3 or 4 and each R^0 is independently halo, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, amino, amido, cyano, oxo, carboxamoyl, carboxy, or (C_1-C_6)alkyloxycarbonyl, wherein said (C_1-C_6)alkyl or (C_1-C_6)alkoxy substituent is optionally independently substituted with one or two oxo, one or two hydroxy, or one to nine halo; and

R^5, R^6, R^7, and R^8 are independently hydrogen, cyano, halo, (C_1-C_4)alkoxy or (C_1-C_4)alkyl wherein said (C_1-C_4)alkyl and (C_1-C_4)alkoxy are optionally substituted independently with from one to seven halo; with the proviso that when R^4 is other than V^0 then R^1 is not (C_1-C_6)alkyl and R^1 has an amido substituent or carboxy substituent.

2. A compound according to claim 1, wherein

R^2 is methyl, ethyl, 2-propyl, cyclopropyl, tert-butyl, or cyclobutyl;

R^4 is V^0 optionally substituted with $(R^0)_n$; and

R^5, R^6, R^7, and R^8 are each independently hydrogen, halogen, methyl, cyano, OCF_3 or CF_3.

3. A compound according to claim 2, wherein

R^4 is tetrazolyl or oxadiazolyl each optionally substituted with (C_1-C_4)alkyl wherein the (C_1-C_4)alkyl is optionally substituted with one to six fluorines.

4. A compound according to claim 3, wherein

R^3 is ethyl or methyl; and

R^4 is 2-methyl-tetrazol-5-yl.

5. A compound according to claim 4, wherein

R^1 is W-Y;

Y is Z or (C_1-C_{10})alkyl wherein said (C_1-C_{10})alkyl substituent is optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, oxo, amino, amido, (C_1-C_8)alkoxy, carboxy, hydroxy and (C_1-C_8)alkyloxycarbonyl; and

Z is (C_3-C_8)cycloalkyl optionally substituted independently with one or two oxo, amino, amido, carboxy, (C_1-C_8)alkoxy, or (C_1-C_8)alkyl, wherein said (C_1-C_8)alkyl substituent is optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, oxo, amino, amido, (C_1-C_8)alkoxy, carboxy, hydroxy and (C_1-C_8)alkyloxycarbonyl.

6. A compound according to claim 5, wherein

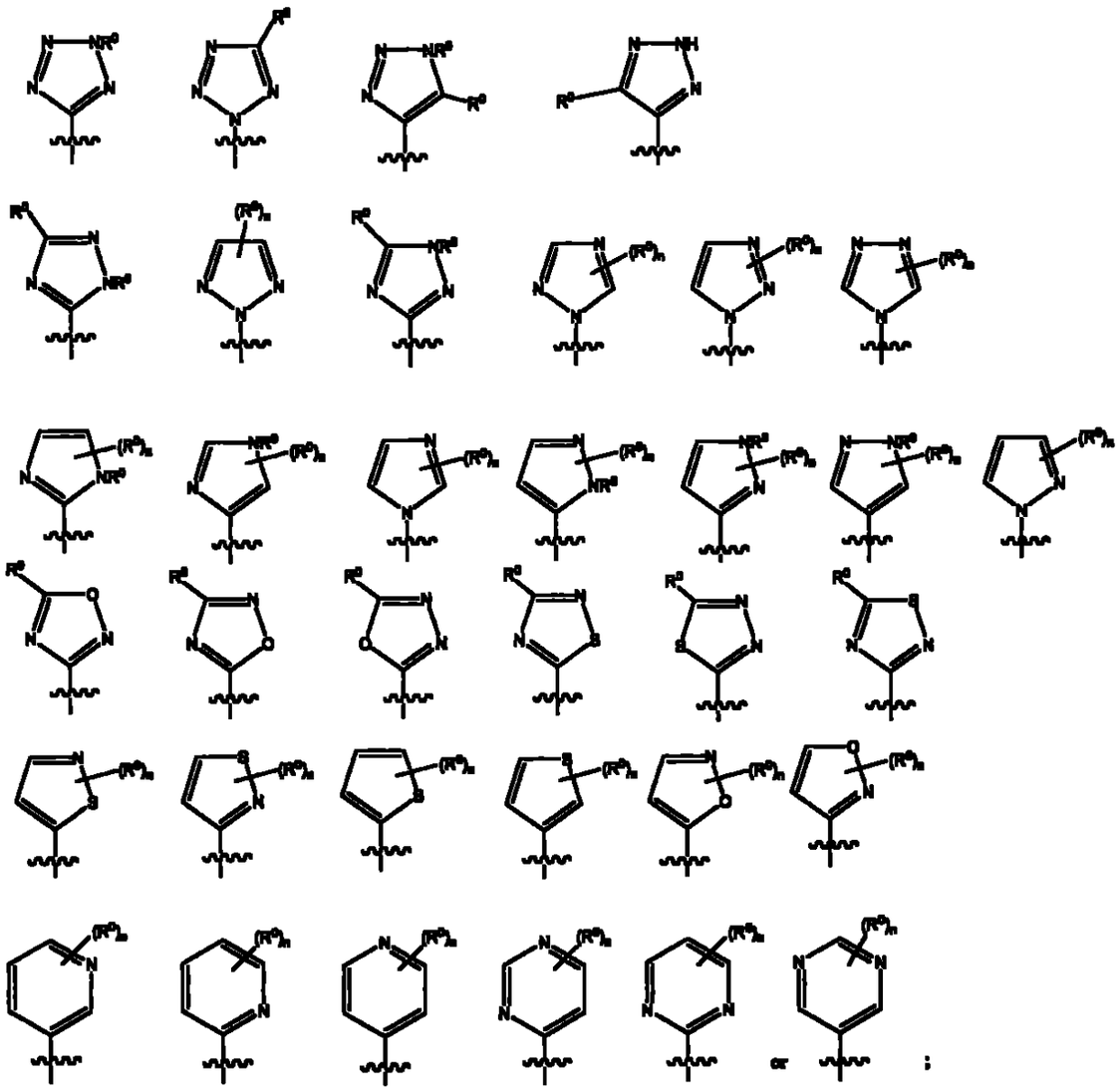
Z is cyclohexyl optionally substituted with one or two amido, carboxy, (C_1-C_8)alkoxy, or (C_1-C_8)alkyl, wherein said (C_1-C_8)alkyl substituent is optionally substituted with one, two or three substituents selected from halo, oxo, amino, amido, (C_1-C_8)alkoxy, carboxy, hydroxy and (C_1-C_8)alkyloxycarbonyl.

7. A compound according to claim 6, wherein

Z is cyclohexyl substituted with amido, carboxy or (C_1-C_8)alkyl, wherein said (C_1-C_8)alkyl substituent is optionally substituted with halo, oxo, amino, amido, carboxy, hydroxy, or (C_1-C_8)alkyloxycarbonyl.

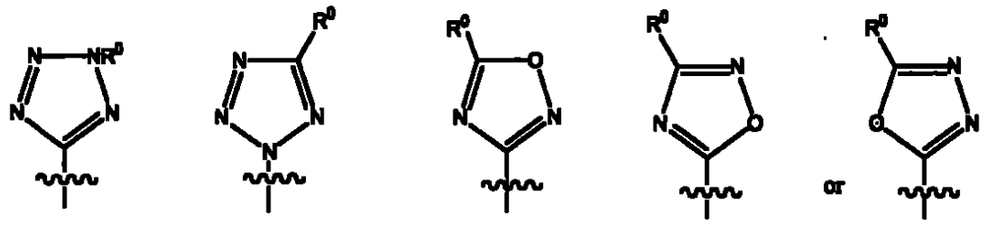
8. A compound according to claim 1, wherein

V^6 is



wherein each R^0 is independently hydrogen, (C_1-C_3)alkyl, (C_1-C_3)alkoxy, hydroxy, or halo, wherein said (C_1-C_3)alkyl or (C_1-C_3)alkoxy is optionally independently substituted with one to nine halo or one hydroxy.

9. A compound according to claim 1, wherein V^0 is



wherein each R^0 is independently hydrogen, (C_1-C_3)alkyl, (C_1-C_3)alkoxy, hydroxy, or halo, wherein said (C_1-C_3)alkyl or (C_1-C_3)alkoxy is optionally independently substituted with 1 to nine halo or one hydroxy.

10. A compound selected from the group consisting of:

(4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl}-cyclohexyl)-acetic acid ethyl ester;

(4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl}-cyclohexyl)-acetic acid;

(4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-methyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl}-cyclohexyl)-acetic acid;

[4-(4-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzylcyanamide)-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl)-cyclohexyl]-acetic acid ethyl ester;

(4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-[4-(2-hydroxy-ethyl)-cyclohexyl]-methanone;

2-(4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl}-cyclohexyl)-ethanol;

2-(4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl}-cyclohexyl)-acetamide;

2-(4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-methyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl}-cyclohexyl)-acetamide;

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

4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl}-cyclohexanecarboxylic acid methyl ester;

4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl}-cyclohexanecarboxylic acid;

4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl}-cyclohexyl)-acetic acid;

(2R,4S)- (4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-methyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl}-cyclohexyl)-acetic acid;

(2R,4S)- 4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl}-cyclohexyl)-acetic acid;

(2R,4S)-(4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl}-cyclohexyl)-acetic acid ethyl ester;

(2R,4S)-(4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl}-cyclohexyl)-acetic acid;

(2R,4S)-[4-(4-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzylcyanamide)-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl)-cyclohexyl]-acetic acid ethyl ester;

(2R,4S)-[2-(4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl}-cyclohexyl)-acetamide;

(2R,4S)-[2-(4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-methyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl}-cyclohexyl)-acetamide;

(2R,4S)-(4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-[4-(2-hydroxy-ethyl)-cyclohexyl]-methanone;

(2R,4S)-2-(4-[4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl}-cyclohexyl)-ethanol;

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

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

(2R,4S)-4-[4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl]-cyclohexanecarboxylic acid;

Cis-(2R,4S)- (4-[4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-methyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl]-cyclohexyl)-acetic acid;

Cis-(2R,4S)- 2-(4-[4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl}-cyclohexyl)-ethanol;

Cis-(2R,4S)- 4-[4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl]-cyclohexyl)-acetic acid;

Cis-(2R,4S)-(4-[4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl]-cyclohexyl)-acetic acid ethyl ester;

Cis-(2R,4S)-(4-[4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl]-cyclohexyl)-acetic acid;

Cis-(2R,4S)-[4-(4-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzylcyanamide)-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl)-cyclohexyl]-acetic acid ethyl ester;

Cis-(2R,4S)-(4-[[3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-[4-(2-hydroxy-ethyl)-cyclohexyl]-methanone;

Cis-(2R,4S)-2-(4-[4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl]-cyclohexyl)-acetamide;

Cis-(2R,4S)-2-(4-[4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-methyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl]-cyclohexyl)-acetamide;

Cis-(2R,4S)-4-[4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl]-cyclohexanecarboxylic acid methyl ester;

Cis-(2R,4S)-4-[4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl]-cyclohexanecarboxylic acid;

Trans-(2R,4S)- (4-[4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-methyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl]-cyclohexyl)-acetic acid;

Trans-(2R,4S)- 4-[4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl]-cyclohexyl)-acetic acid;

Trans-(2R,4S)-(4-[4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl]-cyclohexyl)-acetic acid ethyl ester;

Trans-(2R,4S)-(4-[4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl]-cyclohexyl)-acetic acid;

Trans-(2R,4S)-[4-(4-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzylcyanamide)-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl)-cyclohexyl]-acetic acid ethyl ester;

Trans-(2R,4S)-[2-(4-[4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl]-cyclohexyl)-acetamide;

Trans-(2R,4S)-[2-(4-[4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-methyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl]-cyclohexyl)-acetamide;

Trans-(2R,4S)-[4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl]-[4-(2-hydroxy-ethyl)-cyclohexyl]-methanone;

Trans-(2R,4S)-2-(4-[4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl]-cyclohexyl)-ethanol;

Trans-(2R,4S)-4-[4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl]-cyclohexanecarboxylic acid methyl ester; and

Trans-(2R,4S)-4-[4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl]-cyclohexanecarboxylic acid;

or a pharmaceutically acceptable salt of said compound.

11. A method for treating atherosclerosis, coronary artery disease, coronary heart disease, coronary vascular disease, peripheral vascular disease, dyslipidemia, hyperbetalipoproteinemia, hypoalphalipoproteinemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, familial-hypercholesterolemia or myocardial infarction in a mammal by administering to a mammal in need of such treatment an atherosclerosis, coronary artery disease, coronary heart disease, coronary vascular disease, peripheral vascular disease, dyslipidemia, hyperbetalipoproteinemia, hypoalphalipoproteinemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, familial-hypercholesterolemia or myocardial infarction treating amount of a compound of claim 1 or 10, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound.

12. A pharmaceutical composition which comprises a therapeutically effective amount of a compound of claim 1 or 10, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound and a pharmaceutically acceptable vehicle, diluent or carrier.

13. A pharmaceutical combination composition comprising: a therapeutically effective amount of a composition comprising

a first compound, said first compound being a compound of claim 1 or 10, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound;

at least one second compound, said second compound being an HMG CoA reductase inhibitor, an MTP/Apo B secretion inhibitor, a PPAR modulator, an antihypertensive, a bile acid reuptake inhibitor, a cholesterol absorption inhibitor, a cholesterol synthesis inhibitor, a fibrate, niacin, slow-release niacin, a combination of niacin and lovastatin, a combination of niacin and simvastatin, a combination of niacin and atorvastatin, a combination of amlodipine and atorvastatin, an ion-exchange resin, an antioxidant, an ACAT inhibitor or a bile acid sequestrant, or a pharmaceutically acceptable salt of said second compound; and

a pharmaceutical vehicle, diluent or carrier.

14. A pharmaceutical combination composition according to claim 13 wherein the second compound is an HMG-CoA reductase inhibitor, a PPAR modulator, or niacin.

15. A pharmaceutical combination composition according to claim 14 wherein the second compound is fenofibrate, niacin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, rivastatin, rosuvastatin or pitavastatin.

16. A pharmaceutical composition according to claim 12 or 13, wherein at least a major portion of the compound of claim 1 or 10 is amorphous, and the pharmaceutically acceptable vehicle, diluent or carrier comprises at least one of a polymer and a substrate having a surface area of at least 20 m^2/g.

17. A pharmaceutical composition according to claim 16, wherein the compound and the polymer are in the form of a solid amorphous dispersion, or the compound is adsorbed onto said substrate.

18. A pharmaceutical composition according to claim 17, wherein the polymer comprises hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, hydroxypropyl methylcellulose, or polyvinylpyrrolidone.

AMENDED CLAIMS

[received by the International Bureau on 01 February 2006 (01.02.2006) :
original claims 1-18 cancelled, claims 19-33 added [(3 pages)]

+ Statement

19. 2-(4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl}-cyclohexyl)-acetamide or a pharmaceutically acceptable salt of said compound.

20. (*2R,4S*)- 2-(4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl}-cyclohexyl)-acetamide or a pharmaceutically acceptable salt of said compound.

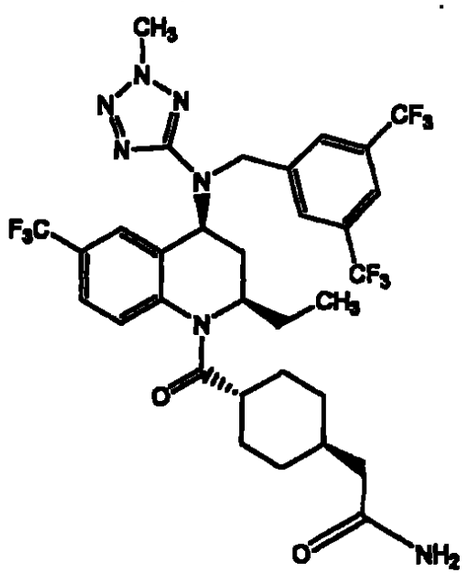
21. A compound selected from:

Trans-(*2R,4S*)- 2-(4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl}-cyclohexyl)-acetamide and

Cis-(*2R,4S*)- 2-(4-{4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl}-cyclohexyl)-acetamide,

or a pharmaceutically acceptable salt of said compounds.

22. The compound of Formula III:

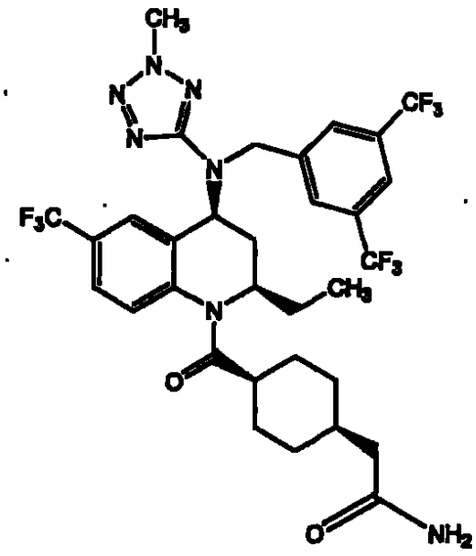


Formula III

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

23. The compound of Formula IV:

89
92



Formula IV

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

24. The use of a compound of any of claims 19-23 or a pharmaceutically acceptable salt of said compound for the treatment of atherosclerosis, coronary artery disease, coronary heart disease, coronary vascular disease, peripheral vascular disease, dyslipidemia, hyperbetalipoproteinemia, hypoalphalipoproteinemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, familial-hypercholesterolemia or myocardial infarction in a mammal by administering to a mammal in need of such treatment an atherosclerosis, coronary artery disease, coronary heart disease, coronary vascular disease, peripheral vascular disease, dyslipidemia, hyperbetalipoproteinemia, hypoalphalipoproteinemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, familial-hypercholesterolemia or myocardial infarction comprising administering a treating amount of said compound.

25. A pharmaceutical composition which comprises a therapeutically effective amount of a compound of any of claims 19-23, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound and a pharmaceutically acceptable vehicle, diluent or carrier.

26. A pharmaceutical combination composition comprising: a therapeutically effective amount of a composition comprising

a first compound, said first compound being a compound of any of claims 19-23, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound;

at least one second compound, said second compound being an HMG CoA reductase inhibitor, an MTP/Apo B secretion inhibitor, a PPAR modulator, an antihypertensive, a bile acid

reuptake inhibitor, a cholesterol absorption inhibitor, a cholesterol synthesis inhibitor, a fibrate, niacin, slow-release niacin, a combination of niacin and lovastatin, a combination of niacin and simvastatin, a combination of niacin and atorvastatin, a combination of amlodipine and atorvastatin, an ion-exchange resin, an antioxidant, an ACAT inhibitor or a bile acid sequestrant, or a pharmaceutically acceptable salt of said second compound; and

a pharmaceutical vehicle, diluent or carrier.

27. A pharmaceutical combination composition according to claim 26 wherein the second compound is an HMG-CoA reductase inhibitor, a PPAR modulator, or niacin.

28. A pharmaceutical combination composition according to claim 27 wherein the second compound is fenofibrate, niacin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, rivastatin, rosuvastatin or pitavastatin.

29. A pharmaceutical composition according to claim 25 or 26, wherein at least a major portion of the compound of any of claims 19-23 is amorphous, and the pharmaceutically acceptable vehicle, diluent or carrier comprises at least one of a polymer and a substrate having a surface area of at least 20 m^2/g.

30. A pharmaceutical composition according to claim 29, wherein the compound and the polymer are in the form of a solid amorphous dispersion, or the compound is adsorbed onto said substrate.

31. A pharmaceutical composition according to claim 30, wherein the polymer comprises hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, hydroxypropyl methylcellulose, or polyvinylpyrrolidone.

32. A pharmaceutical combination composition comprising: a therapeutically effective amount of a composition comprising:

a) Trans-(*2R,4S*)- 2-(4-(4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl)-cyclohexyl)-acetamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and

b) an HMG CoA reductase inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

33. A pharmaceutical combination composition comprising: a therapeutically effective amount of a composition comprising:

a) Trans-(*2R,4S*)- 2-(4-(4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl)-cyclohexyl)-acetamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and

b) atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4 90 93

Statement Under Article 19(1)

By this amendment under PCT Article 19, current claims 1-18 are cancelled and new claims 19-33 are added. As such, sheets 100-106 are cancelled in their entireties and replaced with sheets 100-103. All of the claims are supported in the summary and/or detailed description and new claims 24-31 mirror canceled claims 11-18. These amendments do not go beyond the disclosure of the international application as filed.

Respectfully submitted,

Date: February 1, 2006

Lisa A. Samuels
Attorney for Applicants

Pfizer Inc.
Patent Department, MS 8260-1611
Eastern Point Road
Groton, Connecticut 06340
(860) 715-1139

FIG. 1

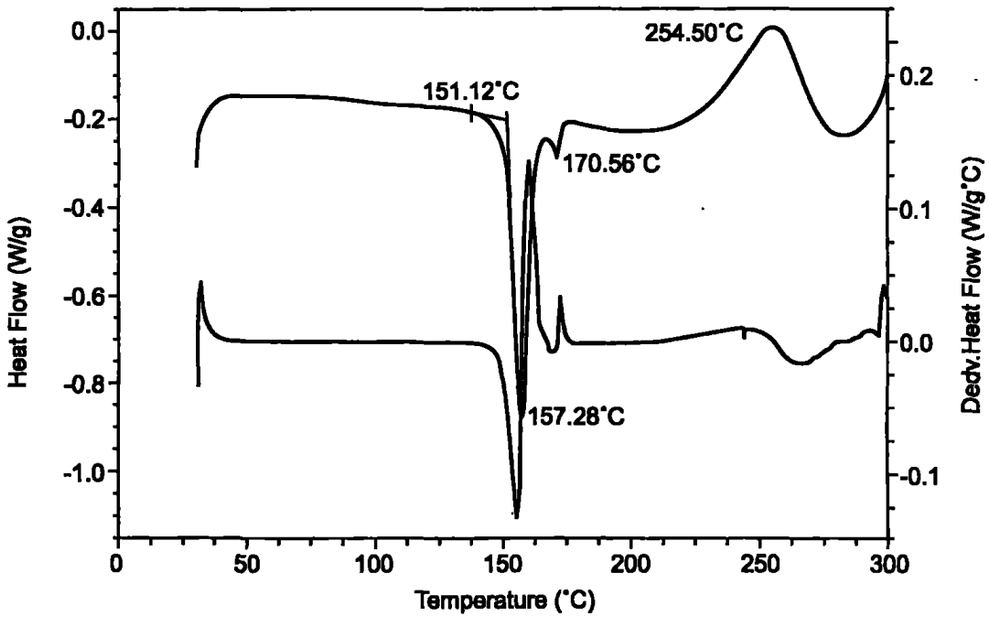
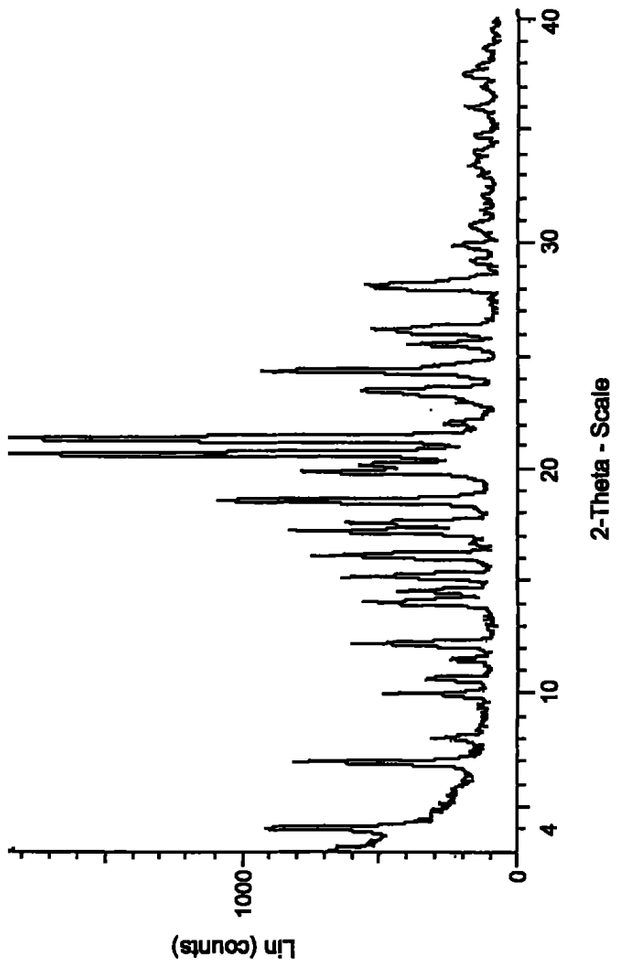

254.50°C
151.12°C
170.56°C
157.28°C
Heat Flow (W/g)
Dedv.Heat Flow (W/g°C)
Temperature (°C)
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
-1.0
0.2
0.1
0.0
-0.1
0
50
100
150
200
250
300

FIG. 2

Lin (counts)
2400
2300
2200
2100
2000
1900
1800
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
4
10
20
30
40
2-Theta - Scale

FIG. 3



COMPUESTOS DE 4-AMINO-SUSTITUIDO-2-SUSTITUIDO-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a compuestos de 4-amino sustituido-2-sustituido-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y al uso de tales compuestos para elevar determinados niveles de lípidos en el plasma, incluido colesterol asociado a las lipoproteínas de alta densidad (HDL - siglas en inglés) y para disminuir determinados otros niveles de lípidos en el plasma, tales como colesterol asociado a las lipoproteínas de baja densidad (LDL - siglas en inglés) y triglicéridos y, por consiguiente, para tratar enfermedades que se ven afectadas por bajos niveles de HDL-colesterol y/o altos niveles de LDL-colesterol y triglicéridos, tales como aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares en determinados mamíferos, es decir aquellos que tienen CETP en su plasma), incluidos seres humanos.

La aterosclerosis y su enfermedad arterial coronaria (CAD - siglas en inglés) asociada es la causa principal de mortalidad en el mundo industrializado. A pesar de los intentos realizados para modificar los factores de riesgo secundarios (fumar, obesidad, falta de ejercicio) y del tratamiento de la dislipidemia con una modificación de la dieta y una terapia con fármacos, la enfermedad cardiaca coronaria (CHD - siglas en inglés) sigue siendo la causa más común de muerte en los Estados Unidos, en donde la enfermedad cardiovascular constituye el 44% de todas las muertes, estando el 53% de éstas asociado con la enfermedad cardiaca coronaria aterosclerótica.

El riesgo de desarrollo de este estado ha demostrado estar fuertemente correlacionado con determinados niveles de lípidos en el plasma. Mientras que un LDL-C elevado puede ser la forma más reconocida de dislipidemia, no es, de modo alguno, el único contribuyente significativo asociado a lípidos de la CHD. Un HDL-C bajo es también un factor de riesgo conocido para la CHD (Gordon, D.J., et al.,: "High-density Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular Disease", Circulation, (1989), 79: 8-15).

Los niveles altos de LDL-colesterol y de triglicéridos están positivamente correlacionados, mientras que los niveles altos de HDL-colesterol están negativamente correlacionados con el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares. Así, la dislipidemia no es un perfil de riesgo unitario para la CHD, sino que puede estar constituida por una o más aberraciones de lípidos.

Entre los muchos factores que controlan los niveles en plasma de estos principios dependientes de la enfermedad, la actividad de la proteína de transferencia de éster colesterílico (CETP - siglas en inglés) afecta a las tres. El papel de esta glicoproteína del plasma de 70.000 dalton encontrada en un cierto número de especies

animales, incluidos seres humanos, consiste en transferir éster colesterílico y triglicéridos entre las partículas de lipoproteína, incluidas lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL - siglas en inglés) y quilomicrones. El resultado neto de la actividad de CETP es una reducción de HDL-colesterol y un incremento en el·LDL-colesterol. Este efecto sobre el perfil de las lipoproteínas se piensa que es pro-aterogénico, especialmente en sujetos cuyo perfil de lípidos constituye un riesgo incrementado de la CHD.

En la actualidad, en el mercado no se encuentran terapias que eleven la HDL de forma totalmente satisfactoria. Niacina puede incrementar significativamente la HDL, pero tiene serios aspectos de tolerancia que reducen su aceptación. Los fibratos y los inhibidores de HMG CoA-reductasa elevan el HDL-C, pero en algunos pacientes el resultado es un incremento de proporciones modestas (≈ 10-12%). Como resultado, existe una necesidad médica no cumplida por un agente terapéutico aprobado que eleve los niveles de HDL en plasma, invirtiendo o reduciendo con ello el progreso de la aterosclerosis.

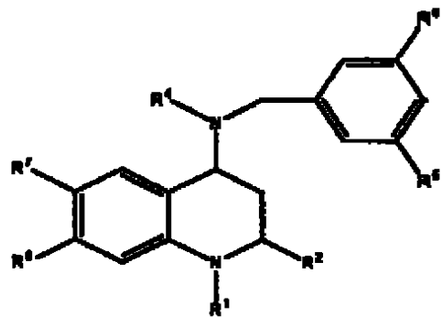
Los inhibidores de CETP, particularmente los que tienen una alta actividad de unión, son generalmente hidrófobos y son difíciles de aislar en una forma cristalina farmacéuticamente aceptable para la fabricación. Además, se sabe 'que algunos inhibidores de CETP tienen, en cierta medida, una actividad hipertensora. Ejemplos específicos de inhibidores de CETP incluyen éster etílico de ácido [2R,4S]-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico (torcetrapib), éster isopropílico de ácido [2R,4S]-4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico, éster isopropílico de ácido [2R,4S]-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico, (2R)-3-[(3-(4-cloro-3-etilfenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol, S-[2-([[1-(2-etilbutil)ciclohexil]carbonil]amino)fenil]-2-metilpropanotioato, ácido trans-4-[[[2-[[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]metil]-4-(trifluorometil)-fenil]etilamino]metil]-ciclohexanoacético, ácido trans-4-[[[2-[[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-metil](2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]metil]-5-metil-4-(trifluorometil)fenil]etilamino]metil]-ciclohexanoacético, los fármacos descritos en la solicitud de patente de EE.UU. nº de serie 60/612.863, de propiedad en común, presentada el 23 de septiembre de 2004, cuya descripción se incorpora en esta memoria como referencia para todos los fines, y los fármacos descritos en las siguientes patentes y solicitudes publicadas, cuyas descripciones se incorporan en esta memoria como referencia para todos los fines: DE

19741400 A1; DE 19741399 A1; WO 9914215 A1; WO 9914174; DE 19709125 A1; DE 19704244 A1; DE 19704243 A1; EP 818448 A1; WO 9804528 A2; DE 19627431 A1; DE 19627430 A1; DE 19627419 A1; EP 796846 A1; DE 19832159; DE 818197; DE 19741051; WO 9941237 A1; WO 9914204 A1; WO 9835937 A1; JP 11049743; WO 200018721; WO 200018723; WO 200018724; WO 200017164; WO 200017165; WO 200017166; WO 2004020393; WO 2004085401; EP 992496; y EP 987251.

Así, a pesar de que existe una diversidad de terapias anti-aterosclerosis, existe una necesidad continua y una investigación continua en este campo de la técnica por terapias alternativas.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

Esta invención se dirige a compuestos de acuerdo con la fórmula I



fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable de dichos compuestos, en donde:

R^1 es Y, W-O-Y o W-Y; en donde W es un carbonilo; Y, cada vez que aparece, es independientemente Z o alquilo (C_1-C_{10}), en donde uno de los carbonos puede estar reemplazado por S, O o N, y cuando Y es alquilo (C_1-C_{10}), entonces Y está opcionalmente sustituido con uno a nueve sustituyentes, independientemente seleccionados de: halo, hidroxi, oxo, amino, amido, carboxi, y Z; en donde Z es un anillo de tres a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado o un sistema de anillo bicíclico que tiene opcionalmente uno a cuatro heteroátomos seleccionados de O, S y N, en donde Z está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, independientemente seleccionados de halo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), amino, amido, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi (C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- y di-N,N-alquil (C_1-C_6)-amino, en donde dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está

opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, independientemente seleccionados de halo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), ciano, oxo, amino, amido, carboxi, mono-N- y di-N,N-alquil (C_1-C_6)-amino y alquiloxi (C_1-C_6)-carbonilo, dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) o alcoxi (C_1-C_6) está también opcionalmente sustituido con uno a nueve fluoros;

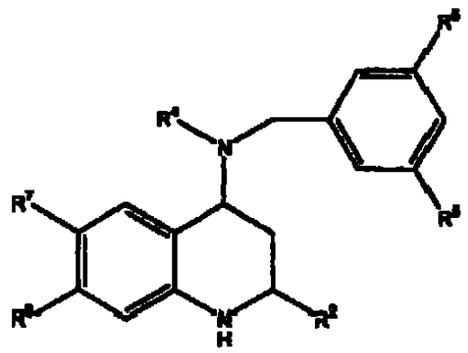
R^2 es alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_1-C_6);

R^4 es V^0, -COOalquilo (C_1-C_4), ciano, -CHO, $-CONH_2$ o -COalquilo (C_1-C_4); en donde V^0 es tetrazolilo, triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, furanilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, tiofenilo, pirimidinilo o piridinilo; en donde V^0 está opcionalmente sustituido con $(R^0)_n$, en donde n es 1, 2, 3 ó 4 y cada R^0 es, independientemente, halo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), amino, amido, ciano, oxo, carboxamoilo, carboxi o alquiloxi (C_1-C_6)-carbonilo, en donde dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) o alcoxi (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido, de modo independiente, con uno o dos oxo, uno o dos hidroxi, o uno a nuevo halo; y

R^5, R^6, R^7 y R^8 son, independientemente, hidrógeno, ciano, halo, alcoxi (C_1-C_4) o alquilo (C_1-C_4), en donde dichos alquilo (C_1-C_4) y alcoxi (C_1-C_4) están opcionalmente sustituidos, independientemente, con uno a siete halo;

con la condición de que cuando R^4 sea distinto de V^0, entonces R^1 no es alquilo (C_1-C_6) y R^1 tiene un sustituyente amido o un sustituyente carboxi.

La presente invención se dirige, además, a compuestos de la fórmula II



fórmula II

o una sal farmacéuticamente aceptable de dichos compuestos, en donde:

R^2 es alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_1-C_6);

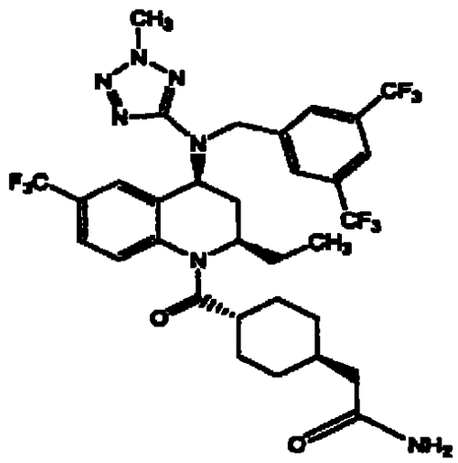
R^4 es tetrazolilo, opcionalmente sustituido con $(R^0)_n$, en donde n es 1, 2, 3 ó 4 y cada R^0 es, independientemente, halo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), amino,

amido, ciano, oxo, carboxamoílo, carboxi o alquiloxi (C_1-C_6)-carbonilo, en donde dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) o alcoxi (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido, de modo independiente, con uno o dos oxo, uno o dos hidroxi, o uno a nuevo halo; y

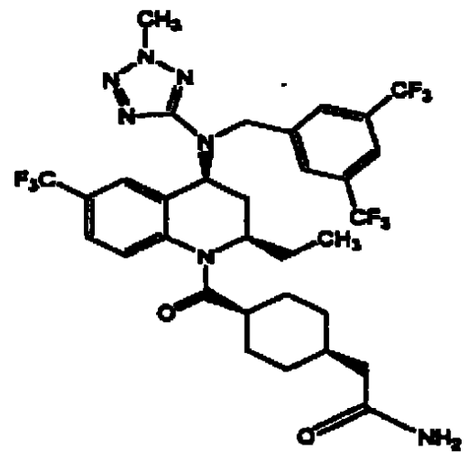
R^5, R^6, R^7 y R^8 son, independientemente, hidrógeno, ciano, halo, alcoxi (C_1-C_4) o alquilo (C_1-C_4), en donde dichos alquilo (C_1-C_4) y alcoxi (C_1-C_4) están opcionalmente sustituidos, independientemente, con uno a siete halo.

La presente invención se dirige, además, a 2-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto; además, a (2R,4S)-2-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acetamida; y, además, a trans-(2R,4S)-2-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acetamida y cis-(2R,4S)-2-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acetamida, y a sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

Además, la presente invención se dirige a compuestos de las fórmulas III y IV:



fórmula III



fórmula IV.

Además, la presente invención proporciona métodos para tratar aterosclerosis, enfermedad arterial coronaria, enfermedad cardiaca coronaria, enfermedad vascular coronaria, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia,

hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar o infarto de miocardio en un mamífero, al administrar a un mamífero que necesita un tratamiento de este tipo una cantidad para tratar

aterosclerosis, enfermedad arterial coronaria, enfermedad cardiaca coronaria, enfermedad vascular coronaria, enfermedad . vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertriglicéridemia, hipercolesterolemia familiar o infarto de miocardio de un compuesto de la presente invención, o una forma farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

Además, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una forma farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, y un vehículo diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable.

Además, la presente invención proporciona unas composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la aterosclerosis, enfermedad arterial coronaria, enfermedad cardiaca coronaria, enfermedad vascular coronaria, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar o infarto de miocardio en un mamífero, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una forma farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto y un vehículo, diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable.

Además, la presente invención proporciona composiciones de combinación farmacéutica, que comprende: una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende

un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de la presente invención, o una forma farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto;

al menos un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un inhibidor de HMG CoA-reductasa, un inhibidor de la secreción de MTP/Apo B, un modulador de PPAR, un antihipertensor, un inhibidor de la reabsorción de ácidos biliares, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un fibrato, niacina, niacina de liberación lenta, una combinación de niacina y lovastatina, una combinación de niacina y simvastatina, una combinación de niacina y atorvastatina, una combinación de amlodipina y atorvastatina, una resina de intercambio de iones, un antioxidante, un inhibidor ACAT o un secuestrante de ácidos biliares o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho segundo compuesto (preferiblemente un inhibidor de HMG CoA-reductasa, un modulador de PPAR, niacina, fenofibrato, lovastatina, simvastatina,

pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina, rosuvastatina o pitavastatina); y

un vehículo, diluyente o soporte farmacéutico. Esta composición se puede utilizar para tratar las enfermedades antes mencionadas, incluida la aterosclerosis.

También, la presente invención proporciona un kit para conseguir un efecto terapéutico en un mamífero que comprende, envasado en asociación, un primer agente terapéutico que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco y un soporte farmacéuticamente aceptable, un segundo agente terapéutico que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de HMG CoA-reductasa, un inhibidor de la secreción de MTP/ApoB, un modulador de PPAR, un antihipertensor, un inhibidor de la reabsorción de ácidos biliares, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un fibrato, niacina, niacina de liberación lenta, una combinación de niacina y lovastatina, una combinación de niacina y simvastatina, una combinación de niacina y atorvastatina, una combinación de amlodipina y atorvastatina, una resina de intercambio de iones, un antioxidante, un inhibidor ACAT o un secuestrante de ácidos biliares o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho segundo compuesto y un soporte farmacéuticamente aceptable, y directrices para la administración de dichos primero y segundo agentes para conseguir el efecto terapéutico.

Ha de entenderse que tanto la descripción general que antecede como la descripción detallada que sigue a continuación son únicamente a título de ejemplo y explicatorias y no limitativas de la invención, según se reivindica.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Fig. 1 es un termograma de la calorimetría de barrido diferencial representativo de trans-(2R,4S)-2-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acetamida, forma A, (tasa de barrido: 5ºC por minuto; eje vertical: flujo de calor (mW); eje horizontal: temperatura (ºC)).

Fig. 2 es un modelo de difracción por rayos X en polvo representativo de trans-(2R,4S)-2-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acetamida, forma A, (eje vertical: intensidad (recuentos); eje horizontal: dos theta (grados)).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención puede entenderse más fácilmente haciendo referencia a la siguiente descripción detallada de realizaciones a título de ejemplo de la invención y de los ejemplos incluidos en las mismas.

Antes de reseñar y describir los presentes compuestos, composiciones y métodos, ha de entenderse que esta invención no está limitada a métodos sintéticos de preparación específicos que pueden naturalmente variar. Ha de entenderse también que la terminología que se utiliza en esta memoria tiene como fin describir realizaciones particulares únicamente y no pretende ser limitante.

La presente invención se refiere también a las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de compuestos de la presente invención. Los ácidos que se utilizan para preparar las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos base antes mencionados de esta invención son aquellas que forman sales por adición de ácidos no tóxicas (es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables tales como el hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, acetato, lactato, citrato, citrato ácido, tartrato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)).

La invención se refiere también a las sales por adición de base de los compuestos de la presente invención. Las bases químicas que se pueden utilizar como reactivos para preparar sales de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención que son de naturaleza ácida son las que forman sales de bases no tóxicas con tales compuestos. Sales de bases no tóxicas de este tipo incluyen, pero no se limitan a las derivadas de cationes farmacológicamente aceptables tales como cationes de metales alcalinos (por ejemplo, potasio y sodio) y cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio), sales de amonio o sales por adición de aminas solubles en agua, tales como N-metilglucamina-(meglumina), y las sales de alcanolamonio inferior y otras sales de bases de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

El químico con una experiencia ordinaria reconocerá que determinados compuestos de esta invención contendrán uno o más átomos que pueden tener una configuración estereoquímica o geométrica particular, dando lugar a estereoisómeros e isómeros configuracionales. Todos los isómeros y mezclas de los mismos de este tipo están incluidos en esta invención. También están incluidos hidratos y solvatos de los

compuestos de esta invención.

En los casos en que los compuestos de la presente invención posean dos o más centros estereogénicos y la estereoquímica absoluta o relativa se de en el nombre, las designaciones R y S se refieren, respectivamente, a cada centro estereogénico en orden numérico ascendente (1, 2, 3, etc.) de acuerdo con los esquemas de numeración IUPAC convencionales para cada molécula. En los casos en que los compuestos de la presente invención posean uno o más centros estereogénicos y no se indique estereoquímica en el nombre o estructura, ha de entenderse que el nombre o la estructura pretende abarcar todas las formas del compuesto, incluida la forma racémica.

Los compuestos de esta invención pueden contener dobles enlaces similares a olefina. Cuando este tipo de enlaces está presente, los compuestos de la invención existen en forma de configuraciones cis y trans y como mezclas de las mismas. El término "cis" se refiere a la orientación de dos sustituyentes uno con referencia al otro y al plano del anillo (ambos "hacia arriba" o ambos "hacia abajo"). De manera análoga, el término "trans" se refiere a la orientación de dos sustituyentes uno con relación al otro y al plano del anillo (estando los sustituyentes en lados opuestos del anillo).

Alfa y beta se refieren a la orientación de un sustituyente con relación al plano del anillo. Beta se encuentra por encima del plano del anillo y alfa se encuentra por debajo del plano del anillo.

Esta invención incluye también compuestos isotópicamente marcados que son idénticos a los descritos por las fórmulas I y II, excepto por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por uno o más átomos con una masa atómica o número de masa específico. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, flúor y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{18}F y ^{36}Cl, respectivamente. Compuestos de la presente invención, sus profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o de los profármacos que contienen los isótopos antes mencionados y/u otros isótopos de otros átomos se encuentran dentro del alcance de esta invención. Determinados compuestos isotópicamente marcados de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que están incorporados isótopos radiactivos, tales como ^{3}H y ^{14}C, son útiles en los ensayos de distribución en los tejidos de fármacos y/o sustrato. Isótopos tritiados (es decir, ^{3}H) y de carbono-14 (es decir ^{14}C) son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio (es decir ^{2}H), pueden proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo

semivida incrementada in vivo o requisitos de dosificación reducidos y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Compuestos isotópicamente marcados de esta invención y profármacos de los mismos se pueden preparar, generalmente, llevando a cabo los procesos descritos en los esquemas y/o en los Ejemplos que figuran más abajo, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo isotópicamente marcado y fácilmente disponible.

En esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen se hará referencia a un cierto número de términos que deben definirse de modo que tengan los siguientes significados:

Tal como se utiliza en esta memoria, el término mamíferos pretende referirse a todos los mamíferos que contengan CETP en su plasma, por ejemplo conejos y primates, tales como monos y seres humanos, incluidos machos y hembras. Determinados otros mamíferos, por ejemplo perros, gatos, ganado vacuno, cabras, ovejas y caballos no contienen CETP en su plasma y, así, no están incluidos en esta memoria.

El término "tratando", "tratar" o "tratamiento" tal como se utiliza en esta memoria, incluye un tratamiento preventivo (por ejemplo profiláctico) y paliativo.

Por "farmacéuticamente aceptable" se quiere dar a entender que el vehículo, diluyente, excipientes y/o la sal deben ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para su receptor.

"Compuestos", cuando se utilizan en esta memoria, incluyen cualquier derivado o variación farmacéuticamente aceptable, incluidos isómeros conformacionales (por ejemplo isómeros cis y trans) y todos los isómeros ópticos (por ejemplo enantiómeros y diastereoisómeros), mezclas racémicas, diastereoisómeras y otras mezclas de isómeros de este tipo, así como solvatos, hidratos, isomorfos, polimorfos, tautómeros, ésteres, formas salinas y profármacos. Por "tautómeros" se pretende dar a entender compuestos químicos que pueden existir en dos o más formas de diferente estructura (isómeros) en equilibrio, difiriendo las formas, habitualmente, en la posición de un átomo de hidrógeno. Pueden producirse diversos tipos de tautomerismo, incluido tautomerismo ceto-enol, anillo-cadena y anillo-anillo. La expresión "profármaco" se refiere a compuestos que son precursores de fármacos que, después de la administración, liberan el fármaco in vivo a través de algún proceso químico o fisiológico (por ejemplo, un profármaco al ser llevado al pH fisiológico o a través de la acción enzimática se convierte en la forma de fármaco deseada). Profármacos ejemplares tras la escisión liberan el correspondiente ácido libre, y los residuos formadores de ésteres hidrolizables de este tipo o de los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a los que tienen un resto carboxilo, en

donde el hidrógeno libre está reemplazado por alquilo (C_1-C_4), alcanoiloxi (C_2-C_7)-metilo, 1-(alcanoiloxi)-etilo con 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo con 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo con 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo con 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo con 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometilo con 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-alcoxicarbonil)amino)etilo con 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquil (C_1-C_2)-amino-alquilo (C_2-C_3) (tal como β-dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo (C_1-C_2), N,N-dialquil (C_1-C_2)-carbamoil-alquilo (C_1-C_2) y piperidino-, pirrolidino- o morfolino-alquilo (C_2-C_3).

Los siguientes párrafos describen anillo o anillos a título de ejemplo para las descripciones genéricas de anillo contenidas en esta memoria.

Anillos de tres a ocho miembros parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, a título de ejemplo, que tienen uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y fenilo. Anillos de cinco miembros a título de ejemplo adicionales incluyen tetrazolilo, triazolilo, 2H-pirrolilo, 3H-pirrolilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, 1,3-dioxolanilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, 2H-imidazolilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2-ditiolilo, 1,3-ditiolilo, 3H-1,2-oxatiolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3,4-oxatriazolilo, 1,2,3,5-oxatriazolilo, 3H-1,2,3-dioxazolilo, 1,2,4-dioxazolilo, 1,3,2-dioxazolilo, 1,3,4-dioxazolilo, 5H-1,2,5-oxatiazolilo y 1,3-oxatiolilo.

Anillos de seis miembros a título de ejemplo adicionales incluyen 2H-piranilo, 4H-piranilo, piridinilo, piperidinilo, 1,2-dioxinilo, 1,3-dioxinilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo, tiomorfolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-tritianilo, 4H-1,2-oxazinilo, 2H-1,3-oxazinilo, 6H-1,3-oxazinilo, 6H-1,2-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, 2H-1,2-oxazinilo, 4H-1,4-oxazinilo, 1,2,5-oxatiazinilo, 1,4-oxazinilo, o-isoxazinilo, p-isoxazinilo, 1,2,5-oxatiazinilo, 1,2,6-oxatiazinilo, 1,4-2-oxadiazinilo y 1,3,5,2-oxadiazinilo.

Anillos de siete miembros a título de ejemplo adicionales incluyen azepinilo, oxepinilo y tiepinilo.

Anillos de ocho miembros a título de ejemplo adicionales incluyen ciclooctilo, ciclooctenilo y ciclooctadienilo.

Sistemas de anillos bicíclicos a título de ejemplo de tres o ocho miembros

parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, que tienen opcionalmente uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, incluyen naftilo, tetrahidronaftilo, indano, bifenilo, indolizinilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-isoindolilo, indolinilo, ciclopenta(b)piridinilo, pirano (3,4-b)pirrolilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzo(b)tienilo, benzo(c)tienilo, 1H-indazolilo, indoxazinilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, 4H-quinolizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, pteridinilo, indenilo, isoindenilo, naftilo, tetralinilo, decalinilo, 2H-1-benzopiranilo, pirido(3,4-b)-piridinilo, pirido(3,2-b)-piridinilo, pirido(4,3-b)-piridinilo, 2H-1,3-benzoxazinilo, 2H-1,4-benzoxazinilo, 1H-2,3-benzoxazinilo, 4H-3,1-benzoxazinilo, 2H-1,2-benzoxazinilo y 4H-1,4-benzoxazinilo.

Por "halo" o "halógeno" se entiende cloro, bromo, yodo o fluoro.

Por "alquilo" se entiende un hidrocarburo saturado de cadena lineal o un hidrocarburo saturado de cadena ramificada. Grupos alquilo de este tipo a título de ejemplo (asumiendo que la longitud designada abarque el ejemplo particular) son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec.-butilo, butilo terciario, isobutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, pentilo terciario, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, hexilo, isohexilo, heptilo y octilo.

"Alquenilo", referido a esta memoria, puede ser lineal o ramificado y también puede ser cíclico (por ejemplo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo) o bicíclico, o puede contener grupos cíclicos. Éstos contienen 1-3 dobles enlace carbono-carbono que pueden ser cis o trans.

Por "alcoxi" se entiende alquilo saturado de cadena lineal o alquilo saturado de cadena ramificada unido a través de un oxi. Grupos alcoxi de este tipo a título ejemplo (asumiendo que la longitud designada abarque el ejemplo particular) son metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi terciario, pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, pentoxi terciario, hexoxi, isohexoxi, heptoxi y octoxi.

Tal como se utiliza en esta memoria, el término "mono-N-" o "di-N,N-alquil (C_1-C_x)-amino" se refiere al resto alquilo (C_1-C_x) tomado independientemente cuando es di-N,N-alquilo (C_1-C_x) (x se refiere a números enteros).

Referencias (por ejemplo, en la reivindicación 1) a "dicho carbono" en la frase "dicho carbono está opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido, independientemente, con halo, dicho carbono está opcionalmente mono-sustituido con hidroxi, dicho carbono está opcionalmente monosustituido con oxo" se refiere a cada uno de los carbonos en la cadena de carbonos que incluye el carbono de conexión.

Referencias a un "nitrógeno está opcionalmente mono- o di-sustituido con oxo" en esta memoria (por ejemplo, en la reivindicación 1) se refieren a un nitrógeno terminal que constituye una funcionalidad nitro.

Ha de entenderse que si un resto carbocíclico o heterocíclico puede estar unido o fijado de otra manera a un sustrato designado a través de átomos del anillo diferentes sin representar un punto específico de fijación, entonces se pretenden todos los posibles puntos, ya sea a través de un átomo de carbono, por ejemplo un átomo de nitrógeno trivalente. Por ejemplo, el término "piridilo" significa 2-, 3- ó 4-piridilo, el término "tienilo" significa 2- ó 3-tienilo, etc.

Tal como se utiliza en esta memoria, las expresiones "disolvente inerte de reacción" y "disolvente inerte" se refieren a un disolvente o a una mezcla de los mismos que no interactúa con materiales de partida, reactivos, compuestos intermedios o productos de una manera que afecte adversamente al rendimiento del producto deseado.

En una realización de los compuestos de la presente invención, R^2 es metilo, etilo, 2-propilo, ciclopropilo, terc.-butilo o ciclobutilo; R^4 es V^0 opcionalmente sustituido con $(R^0)_n$; y R^5, R^6, R^7 y R^8 son, cada uno independientemente, hidrógeno, metilo, ciano, OCF_3 o CF_3.

En otra realización, R^4 es tetrazol u oxadiazol, cada uno opcionalmente sustituido con alquilo (C_1-C_4), en donde el alquilo (C_1-C_4) está opcionalmente sustituido con uno a seis fluoros.

En otra realización, R^2 es etilo o metilo; y R^4 es 2-metil-tetrazol-5-ilo.

En otra realización, R^1 es W-O-Y; e Y es metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo o terc.-butilo.

En otra realización, R^1 es W-Y; Y es Z o alquilo (C_1-C_{10}), en donde dicho sustituyente alquilo (C_1-C_{10}) está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, independientemente seleccionados de halo, oxo, amino, amido, alcoxi (C_1-C_6), carboxi, hidroxi y alquiloxi (C_1-C_6)-carbonilo; y Z es cicloalquilo (C_3-C_6), opcionalmente sustituido de modo independiente con uno o dos oxo, amino, amido, carboxi, alcoxi (C_1-C_6) o alquilo (C_1-C_6), en donde dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, independientemente seleccionados de halo, oxo, amino, amido, alcoxi (C_1-C_6), carboxi, hidroxi y alquiloxi (C_1-C_6)-carbonilo.

En otra realización, R^1 es Y; Y es alquilo (C_1-C_6) sustituido con Z; y Z es cicloalquilo (C_3-C_6), opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o dos

oxo, amino, amido, carboxi, alcoxi (C_1-C_6) o alquilo (C_1-C_6), en donde dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, independientemente seleccionados de halo, oxo, amino, amido, alcoxi (C_1-C_6), carboxi, hidroxi y alquiloxi (C_1-C_6)-carbonilo.

En otra realización, R^2 es etilo o metilo; y Z es ciclohexilo, opcionalmente sustituido con uno o dos amido, carboxi, alcoxi (C_1-C_6) o alquilo (C_1-C_6), en donde dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, oxo, amino, amido, alcoxi (C_1-C_6), carboxi, hidroxi y alquiloxi (C_1-C_6)-carbonilo.

En una segunda realización de los compuestos de la presente invención, R^2 es metilo, etilo, 2-propilo, ciclopropilo, terc.-butilo o ciclobutilo; R^4 es -COOalquilo (C_1-C_4), ciano, -CHO, $-CONH_2$ o -COalquilo (C_1-C_4); y R^5, R^6, R^7 y R^8 son, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, metilo, ciano o CF_3.

En otra realización, R^1 es Y; y Z está presente y Z es cicloalquilo (C_3-C_6), opcionalmente sustituido de manera independiente con uno, dos o tres halo, hidroxi, amido, carboxi, alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6)-carbonilo, en donde dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, independientemente seleccionados de halo, oxo, hidroxilo, amino, amido, alcoxi (C_1-C_6), carboxi y alquiloxi (C_1-C_6)-carbonilo.

En otra realización, Y es metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo o terc.-butilo, e Y está sustituido con Z; Z es ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, y Z está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno o dos oxo, amino, amido, carboxi, alcoxi (C_1-C_6) o alquilo (C_1-C_6), en donde dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados independientemente de halo, oxo, amino, amido, alcoxi (C_1-C_6), carboxi, hidroxi y alquiloxi (C_1-C_6)-carbonilo.

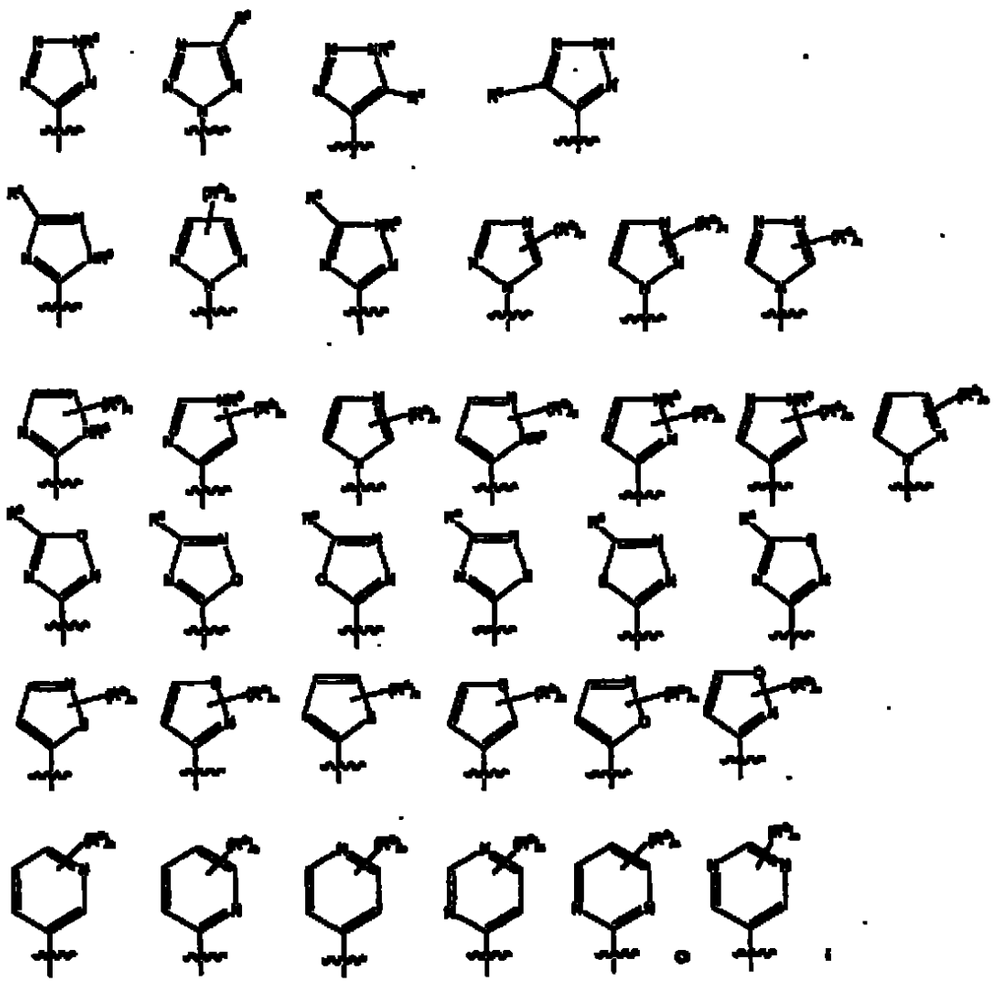
En otra realización, R^2 es etilo o metilo; y R^4 es $-COOCH_3$, ciano, -CHO, $-CONH_2$ o $-COCH_3$.

En otra realización, R^1 es W-Y; y Z está presente y Z es cicloalquilo (C_3-C_6), opcionalmente sustituido de manera independiente con uno, dos o tres halo, hidroxi, amido, carboxi, alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6)-carbonilo, en donde dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, oxo, amino, amido, alcoxi (C_1-C_6), carboxi y alquiloxi (C_1-C_6)-carbonilo.

En otra realización, Z es ciclohexilo sustituido con amido, carboxi o alquilo (C_1-C_6), en donde dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con halo,

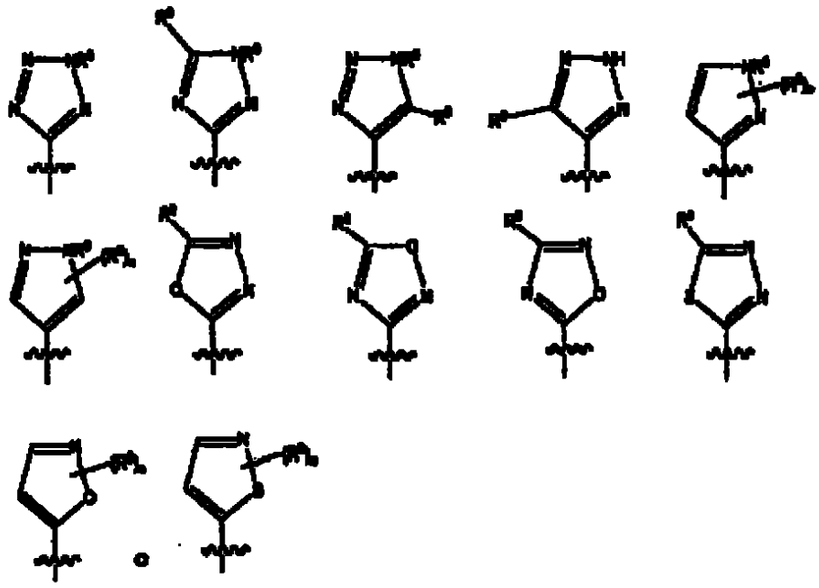
oxo, amino, amido, carboxi, hidroxi o alquiloxi (C_1-C_6)-carbonilo.

Todavía en otra realización, V^0 es

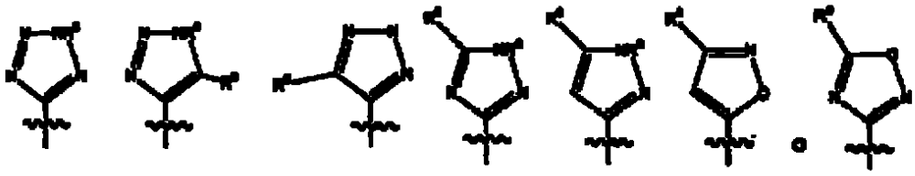


en donde cada R^0 es, independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3), hidroxi o halo, en donde dicho alquilo (C_1-C_3) o alcoxi (C_1-C_3) está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a nueve halos o un hidroxi.

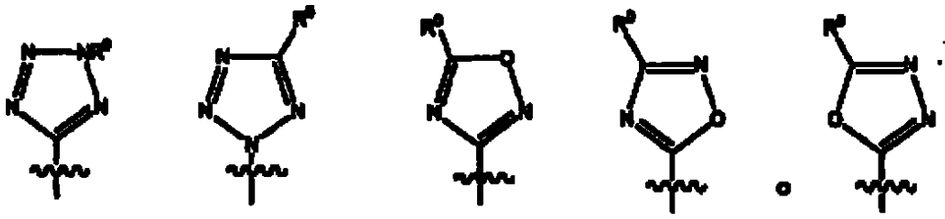
En otra realización, V^0 es



En otra realización, V^0 es



En otra realización, V^0 es



en donde cada R^0 es, independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_2), hidroxi o halo, en donde dicho alquilo (C_1-C_3) o alcoxi (C_1-C_3) está opcionalmente sustituido con 1 a nueve halos o un hidroxi.

En una realización del método de la presente invención se trata la aterosclerosis.

En otra realización del método de la presente invención se trata la enfermedad vascular periférica.

En otra realización del método de la presente invención se trata la dislipidemia.

En otra realización del método de la presente invención se trata la hiperbetalipoproteinemia.

En otra realización del método de la presente invención se trata la hipoalfalipoproteinemia.

En otra realización del método de la presente invención se trata la hipercolesterolemia familiar.

En otra realización del método de la presente invención se trata la enfermedad arterial coronaria.

En otra realización del método de la presente invención se trata el infarto de miocardio.

En una realización de la combinación o kit de la presente invención el segundo compuesto es un inhibidor de HMG CoA-reductasa o un modulador de PPAR.

En otra realización de la combinación o kit de la presente invención el segundo compuesto es fenofibrato, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina, rosuvastatina o pitavastatina.

En otra realización de la combinación o kit de la presente invención, la combinación puede comprender un inhibidor de la absorción de colesterol, en donde el inhibidor de la absorción de colesterol puede ser ezetimiba.

En otra realización de la combinación o kit de la presente invención, dicho primer compuesto es un compuesto de fórmula III y dicho segundo compuesto es atorvastatina o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización de la composición farmacéutica, al menos una parte principal del compuesto de la reivindicación 1 ó 10 es amorfa, y el vehículo, diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable comprende al menos uno de un polímero y un sustrato que tiene una superficie específica de al menos 20 m^2/g. Además, el compuesto y el polímero pueden estar en forma de una dispersión amorfa sólida, o el compuesto está adsorbido sobre dicho sustrato. Además, el polímero puede comprender acetato-succinato de hidroxipropil-metilcelulosa, polivinilpirrolidona.

Los compuestos de la presente invención pueden tener la ventaja de tener una forma cristalina farmacéuticamente aceptable. Además, los compuestos de la presente invención pueden tener la ventaja de una actividad hipertensora reducida.

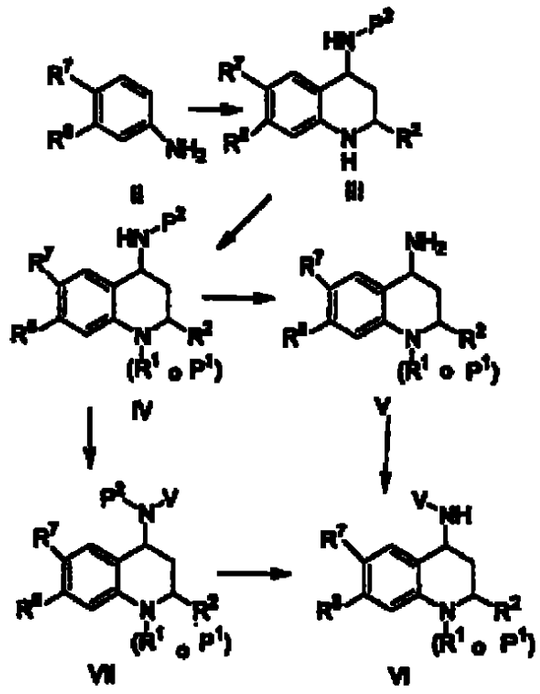
En general, los compuestos de esta invención se pueden preparar mediante procedimientos que incluyen procedimientos análogos a los conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la vista de la descripción contenida en esta memoria. Se proporcionan determinados procedimientos para la fabricación de los compuestos de

esta invención como características adicionales de la invención y se ilustran mediante los siguientes esquemas de reacción. Otros procedimientos se pueden describir en la sección experimental.

Procedimientos análogos se describen en las siguientes patentes de EE.UU. que se incorporan con ello como referencia en esta memoria en su totalidad: patente de EE.UU. nº 6.140.342; patente de EE.UU. nº 6.362.198; patente de EE.UU. nº 6.147.090; patente de EE.UU. 6.395.751; patente de EE.UU. nº 6.147.089; patente de EE.UU. 6.310.075; patente de EE.UU. patente de EE.UU. nº 6.197.786; patente de EE.UU. 6.140.343; patente de EE.UU. 6.489.4478; y la publicación internacional nº WO 00/17164.

Los Esquemas de Reacción descritos en esta memoria pretenden proporcionar una descripción general de la metodología empleada en la preparación de muchos de los Ejemplos dados. Sin embargo, resultará evidente a partir de las descripciones detalladas dadas en la sección Experimental que los modos de preparación empleados se extienden más allá de los procesos generales descritos en esta memoria. En particular, se señala que los compuestos preparados de acuerdo con estos Esquemas se pueden modificar adicionalmente para proporcionar nuevos Ejemplos dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, una funcionalidad éster se puede hacer reaccionar adicionalmente utilizando procesos bien conocidos por los expertos en la técnica para dar otro éster, una amida, un carbinol o una cetona.

ESQUEMA 1



ESQUEMA 1

De acuerdo con el Esquema de reacción 1, los compuestos de fórmula III deseados, en donde R^2, R^7 y R^8 son como se describen y P^2 es un grupo protector apropiado, se pueden preparar a partir de la amina aromática de fórmula II apropiada. La tetrahidroquinolina de fórmula III se prepara tratando la amina aromática de fórmula II apropiada con el carboxialdehído requerido en un disolvente inerte, tal como un hidrocarburo (por ejemplo hexanos, pentanos o ciclohexanos), un hidrocarburo aromático (por ejemplo benceno, tolueno o xileno), un halocarburo (por ejemplo diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono o dicloroetano), un éter (por ejemplo, dietil-éter, diisopropil-éter, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, dioxano, dimetoxietano, metil-terc.-butil-éter, etc.), un nitrilo (por ejemplo acetonitrilo o propionitrilo), un nitroalcano (por ejemplo nitrometano o nitrobenceno), preferiblemente diclorometano con un agente deshidratante (por ejemplo sulfato de sodio o sulfato de magnesio) a una temperatura de aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 100°C (preferiblemente a la temperatura ambiente) durante 1-24 horas (preferiblemente 1 hora). La solución resultante se trata con una especie adecuadamente sustituida (por ejemplo benciloxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, metoxicarbonilo, formilo, acetilo, dialilo o dibencilo),

preferiblemente carboxibenciloxi, N-vinilo y con un ácido de Lewis (por ejemplo trifluoruro de boro, trifluoruro de boro eterato, cloruro de zinc, tetracloruro de titanio, tricloruro de hierro, tricloruro de aluminio, dicloruro de alquil-aluminio, cloruro de dialquil-aluminio o triflato de yterbio(III); preferiblemente trifluoruro de boro-eterato) o un ácido prótico, tal como un ácido hidrohalogénico (por ejemplo fluoro, cloro, bromo o yodo), un ácido alquil-sulfónico (por ejemplo p-tolueno, metano o trifluorometano) o un ácido carboxílico (por ejemplo, fórmico, acético, trifluoroacético o benzoico) a una temperatura de aproximadamente –78°C a aproximadamente 50°C (de preferencia a la temperatura ambiente) durante 0,1 a 24 horas (preferiblemente 1 hora).

Alternativamente, la amina de fórmula II y el carboxialdehído apropiado se pueden condensar tratando una solución de la amina y una base de alquil-amina (preferiblemente trietilamina) en un disolvente polar aprótico (preferiblemente diclorometano) con tetracloruro de titanio en un disolvente polar aprótico (preferiblemente en diclorometano), a una temperatura entre aproximadamente –78°C y aproximadamente 40°C (preferiblemente 0°C), seguido de tratamiento con el carboxialdehído a una temperatura entre aproximadamente –78°C y aproximadamente 40°C (preferiblemente 0°C). Se deja que la reacción prosiga durante aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 horas (preferiblemente 1 hora) a una temperatura entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 40°C (preferiblemente a la temperatura ambiente), proporcionando la imina que se hace reaccionar con la especie de N-vinilo como antes.

Los compuestos de fórmula IV, en donde R^1, R^2, R^7 y R^8 son como se describen antes y P^1 y P^2 son grupos protectores, se pueden preparar a partir de la correspondiente amina de fórmula III mediante diversas vías de reacción de la amina conocidas por los expertos en la técnica. Así, la fórmula IV se puede preparar a partir de la correspondiente tetrahidroquinolina de fórmula III empleando métodos convencionales para derivatizar aminas en los grupos funcionales descritos para R^1 anteriormente, véase Richard Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc., Nueva York, 1989 y Jerry March, Advanced Organic Chemistry, John Wiley & Sons, Nueva York, 1986. Por ejemplo, un compuesto de fórmula III se trata con el apropiado cloruro de carbonilo, cloruro de sulfonilo o cloruro de sulfinilo, isocianato o tioisocianato en un disolvente polar aprótico (preferiblemente diclorometano) en presencia de una base (preferiblemente piridina) a una temperatura de aproximadamente –78°C a aproximadamente 100°C (de preferencia partiendo de 0°C y dejando calentar hasta la temperatura ambiente) durante un período de 1 a 24 horas (preferiblemente 12 horas).

Los compuestos de carbamato de fórmula IV (en donde R^1 es W-O-Y y W = C(O)) se pueden preparar a partir de las aminas de fórmula III a través de los correspondientes cloruros de carbamoílo, tratando la amina de fórmula III con una solución de fosgeno en un disolvente hidrocarbonado (preferiblemente tolueno) a una temperatura entre aproximadamente 0°C y 200°C (preferiblemente a reflujo) durante entre 0,1 y 24 horas (preferiblemente 2 horas). El correspondiente carbamato se puede preparar tratando una solución de los cloruros de carbamoílo (preparados según se describe antes) con el apropiado alcohol y una base adecuada (preferiblemente hidruro de sodio) en un disolvente (preferiblemente dioxano) a una temperatura entre aproximadamente –78°C y aproximadamente 100°C (preferiblemente, a la temperatura ambiente) durante 1 y 24 horas (preferiblemente 12 horas).

Alternativamente, el correspondiente carbamato se puede preparar tratando una solución de los cloruros de carbamoílo a una temperatura entre 0°C y aproximadamente 200°C en el alcohol apropiado durante entre 1 y 240 horas (preferiblemente 24 horas).

El compuesto de fórmula IV, en donde R^1 es Y, se puede preparar utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica para introducir sustituyentes Y, tal como un sustituyente alquilo o enlazado a alquilo. Métodos incluyen, por ejemplo, la formación de la amida a partir de la amina de la fórmula III y un ácido carboxílico activado, seguido de la reducción de la amida con borano en un disolvente etéreo, tal como tetrahidrofurano. Alternativamente, el sustituyente alquilo o enlazado a alquilo puede ser fijado mediante reducción después de condensar la aminá de fórmula III con el requerido reaccionante que contiene carbonilo. También, la amina de fórmula III se puede hacer reaccionar con el apropiado alquilo o haluro de alquilo de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Así, la amina de fórmula III y un ácido (por ejemplo halogénico, sulfúrico, sulfónico, carboxílico, preferiblemente acético) se tratan con el apropiado reaccionante que contiene carbonilo en un disolvente polar (preferiblemente etanol) a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C (preferiblemente a la temperatura ambiente) durante aproximadamente 0,1 a 24 horas (preferiblemente 1 hora), seguido de tratamiento con una fuente de hidruro (por ejemplo borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, preferiblemente triacetoxiborohidruro de sodio) a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C (preferiblemente a la temperatura ambiente) durante 0,1 a 100 horas (preferiblemente 5 horas).

La amina de fórmula V, en donde R^1, R^2, R^7 y R^8 son como se describen antes y P^1 es un grupo protector se puede preparar a partir del correspondiente compuesto de

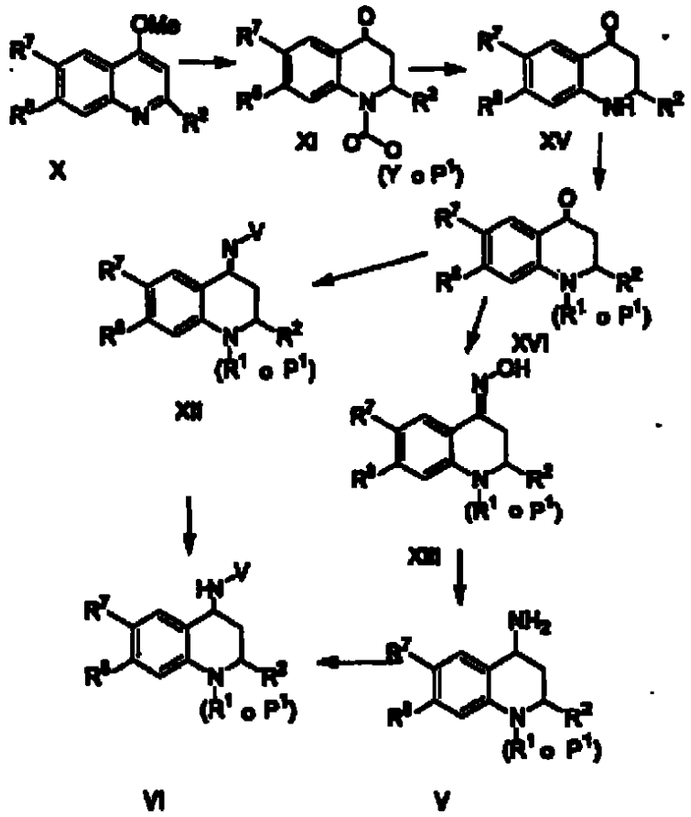
fórmula IV mediante desprotección (P^2) utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica, incluida la hidrogenolisis, tratamiento con un ácido (por ejemplo ácido trifluoroacético, bromhídrico), una base (hidróxido de sodio) o reacción con un nucleófilo (por ejemplo metiltiolato de sodio, cianuro de sodio, etc.) y para el grupo trialquilsililetoxicarbonilo se utiliza un fluoruro (por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio). Para la separación de un grupo benciloxicarbonilo, la hidrogenolisis se realiza tratando el compuesto de fórmula IV con una fuente de hidruro (por ejemplo 1 a 10 atmósferas de gas hidrógeno, ciclohexeno o formiato de amonio) en presencia de un catalizador adecuado (por ejemplo paladio al 5-20% sobre carbono, hidróxido de paladio; preferiblemente paladio al 10% sobre carbono) en un disolvente polar (por ejemplo metanol, etanol o acetato de etilo; preferiblemente etanol) a una temperatura entre aproximadamente –78ºC y aproximadamente 100ºC, de preferencia a la temperatura ambiente, durante 1 a 24 horas, preferiblemente 1 hora.

Los compuestos de fórmula VI del Esquema 1, en donde V es bencilo sustituido con R^5 y R^6 según se han descrito antes se pueden preparar a partir de la correspondiente amina de fórmula V mediante diversas vías de reacción de la amina conocidas por los expertos en la técnica que incluyen, por ejemplo, los métodos descritos para la introducción del sustituyente R^1 en la transformación de los compuestos de fórmula III en los compuestos de fórmula IV. Métodos incluyen, por ejemplo, la formación de una amida a partir de la amina de fórmula V y un ácido carboxílico activado, seguido de la reducción de la amida con borano en un disolvente etéreo, tal como tetrahidrofurano. Alternativamente, un sustituyente alquilo o enlazado a alquilo se puede fijar mediante reducción de la imina apropiada, formándose la imina al condensar la amina de fórmula V con el requerido reaccionante que contiene carbonilo. También, la amina de fórmula V se puede hacer reaccionar con el apropiado haluro de alquilo de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Así, la amina de fórmula V y un ácido (por ejemplo halogénico, sulfúrico, sulfónico o carboxílico, preferiblemente clorhídrico) se tratan con el apropiado reactivo que contiene carbonilo en un disolvente polar (preferiblemente diclorometano) a una temperatura de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 100ºC (preferiblemente a la temperatura ambiente) durante aproximadamente 0,1 a 24 horas (preferiblemente 1 hora), seguido de tratamiento con una fuente de hidruro (por ejemplo borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio; preferiblemente triacetoxiborohidruro de sodio) a una temperatura de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 100ºC (preferiblemente a la temperatura ambiente) durante 0,1 a 100 horas (preferiblemente 5 horas).

Los compuestos de fórmula VII del Esquema 1 se pueden preparar a partir del correspondiente compuesto de fórmula IV por métodos conocidos por los expertos en la técnica; por ejemplo, los métodos descritos para la introducción del sustituyente V anterior en la transformación del compuesto de fórmula V en el compuesto de fórmula VI. Después de esto, el correspondiente compuesto de fórmula VI se puede preparar a partir del compuesto de fórmula VII mediante desprotección apropiada, tal como los métodos descritos anteriormente para la transformación del compuesto de fórmula IV en el compuesto de fórmula V.

ESQUEMA 2



ESQUEMA 2

De acuerdo con el Esquema 2, los compuestos de dihidroquinolona de fórmula XI, en donde R^2, R^7, R^8 e Y son como se describe antes y P^1 es un grupo protector, se pueden preparar a partir de las correspondientes quinolinas de fórmula X mediante tratamiento con una especie organometálica y un cloroformiato seguido de hidrólisis.

Así, una mezcla de la quinolina de fórmula X y un exceso (preferiblemente 1,5 equivalentes) de una especie de organomagnesio (reactivo de Grignard) en un disolvente polar aprótico (por ejemplo dietil-éter o diclorometano; preferiblemente tetrahidrofurano) se trata con un exceso (preferiblemente 1,5 equivalentes) de un Y- o P^1-cloroformiato a una temperatura entre aproximadamente –100ºC y aproximadamente 70ºC (preferiblemente –78ºC), seguido de calentamiento hasta una temperatura entre aproximadamente 0ºC y aproximadamente 70ºC (preferiblemente a la temperatura ambiente) durante entre 0,1 y 24 horas (preferiblemente 1 hora). La mezcla resultante se reúne con un exceso (preferiblemente 2 equivalentes) de un ácido acuoso (preferiblemente ácido clorhídrico 1 molar) y se mezcla vigorosamente durante entre 0,1 y 24 horas (preferiblemente 1 hora, o hasta que se determine que se ha completado la hidrólisis del enol-éter intermedio).

Naturalmente, los compuestos de fórmula XI son los compuestos de fórmula XVI, en donde R^1 es -C(O)OY o P^1 es -C(O)OP^1, sin transformación ulterior.

Los compuestos de fórmula XV se pueden preparar a partir de la correspondiente dihidroquinolona de fórmula XI (en donde el compuesto de fórmula XI contiene P^1) mediante desprotección apropiada (incluida descarboxilación espontánea), según se describe para la transformación del compuesto de fórmula IV en el compuesto de fórmula V.

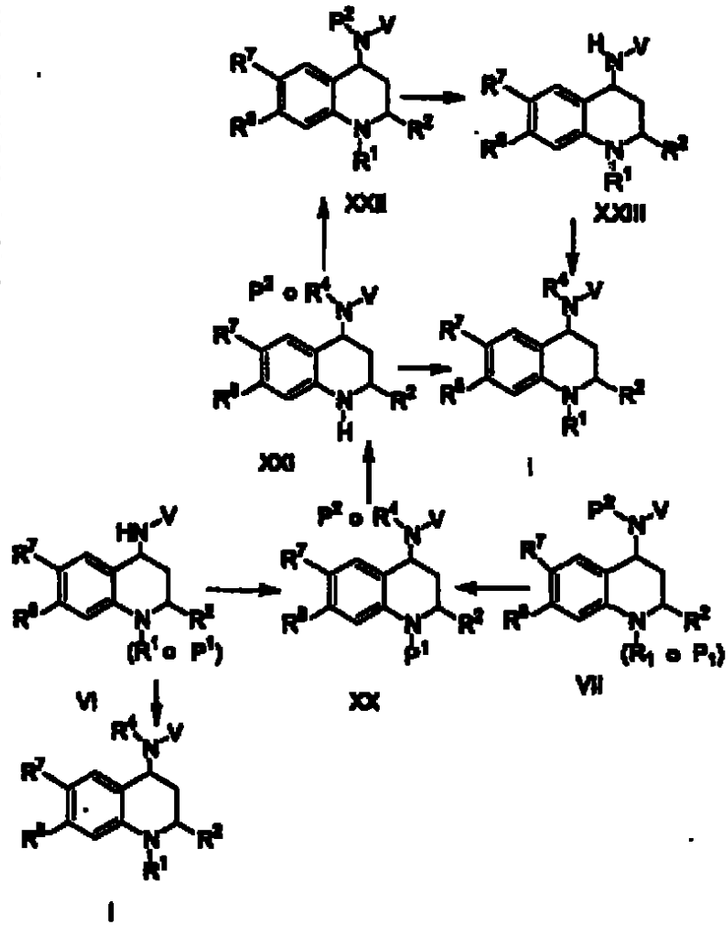
Los compuestos de fórmula XVI, en donde P^1 es un grupo protector, se pueden preparar a partir de la correspondiente dihidroquinolona de fórmula XV según se describe para la transformación del compuesto de fórmula III en el compuesto de fórmula IV. En determinados casos en los que el reactivo también ha reaccionado en la posición 4 del oxígeno de carbonilo, el sustituyente se puede separar convenientemente mediante tratamiento con ácido (por ejemplo HCl acuoso) o base (por ejemplo hidróxido de sodio acuoso).

Los compuestos de amina de fórmula VI, en donde V es bencilo sustituido con R^6 y R^8 según se describe antes se pueden preparar a partir de la correspondiente dihidroquinolona de fórmula XVI mediante una secuencia de aminación reductora. La dihidroquinolona de fórmula XVI, un exceso (preferiblemente 1,1 equivalentes) de una amina V y un exceso (preferiblemente 7 equivalentes) de una base de amina (preferiblemente trietilamina) en un disolvente polar (preferiblemente diclorometano) se tratan con 0,5 a 1,0 equivalentes (preferiblemente 0,55 equivalentes) de tetracloruro de titanio en forma de una solución en un disolvente polar adecuado (preferiblemente diclorometano) a una temperatura entre aproximadamente 0ºC y aproximadamente 40ºC

(de preferencia a la temperatura ambiente) durante entre 1 y 24 horas (preferiblemente 12 horas). La imina de fórmula XII resultante se reduce mediante tratamiento con un agente reductor (preferiblemente borohidruro de sodio) en un disolvente polar apropiado (preferiblemente etanol) a una temperatura entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 80°C (preferiblemente a la temperatura ambiente) durante entre 1 y 24 horas (preferiblemente 12 horas), dando como resultado una mezcla de aminas de fórmula VI diastereoisómeras, favoreciendo generalmente el isómero trans. Alternativamente, la reducción se puede realizar tratando la imina de fórmula XII directamente con un exceso (preferiblemente 5 equivalentes) de borohidruro de zinc en forma de una solución en éter (preferiblemente 0,2 molar) a una temperatura entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 40°C (preferiblemente a la temperatura ambiente) durante entre 1 y 24 horas (preferiblemente 12 horas), dando como resultado una mezcla de aminas de fórmula VI diastereoisómeras, generalmente favoreciendo el isómero cis.

Alternativamente, la amina de fórmula VI se puede preparar a partir de las correspondientes dihidroquinolonas de fórmula XVI mediante la formación de una oxima, reducción y sustitución de la amina. Así, la dihidroquinolona de fórmula XVI, un exceso (preferiblemente 3 equivalentes) de hidrocloruro de hidroxilamina y un exceso (preferiblemente 2,5 equivalentes) de base (preferiblemente acetato de sodio) se hacen reaccionar a una temperatura entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 100°C (preferiblemente a reflujo) durante entre 1 y 24 horas (preferiblemente 2 horas) en un disolvente polar (preferiblemente etanol). La oxima de fórmula XIII resultante se trata con un exceso (preferiblemente 6 equivalentes) de base acuosa (preferiblemente hidróxido de potasio 2 N) en un disolvente polar (preferiblemente etanol) y con un exceso (preferiblemente 4 equivalentes) de una aleación de níquel-aluminio (preferiblemente 1:1 en peso) a una temperatura entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 100°C (preferiblemente a la temperatura ambiente) durante entre 0,25 y 24 horas (preferiblemente 1 hora). La amina de fórmula V resultante se obtiene en forma de una mezcla diastereoisómera (que favorece generalmente el isómero cis). La amina secundaria de fórmula VI se puede preparar a partir de la apropiada amina de fórmula V según se describe en el Esquema 2 para la transformación del compuesto de fórmula V en el compuesto de fórmula VI.

ESQUEMA 3



ESQUEMA 3

De acuerdo con el Esquema 3, los compuestos de fórmula I, en donde V es bencilo sustituido con R^5 y R^6, y R^1, R^2, R^4, R^7 y R^8 son como se describe antes, se pueden preparar a partir de los apropiados compuestos de fórmula VI utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica; que incluyen, por ejemplo, los métodos descritos para la introducción del sustituyente R^1 en la transformación de los compuestos de fórmula III en los compuestos de fórmula IV.

Alternativamente, de acuerdo con el Esquema 3, en caso apropiado, si la funcionalidad en R^1 es incompatible con la reacción para formar el compuesto de fórmula I, entonces el compuesto de fórmula VI protegido con P^1 se puede transformar en el compuesto de fórmula I a través de secuencias de protección/desprotección e introducción de los sustituyentes deseados. Así, la amina de fórmula VI se trata con el

reactivo apropiado (por ejemplo el precursor del grupo protector, carbonato activado (por ejemplo cloroformiato, dicarbonato o carbonil-imidazol)) en un disolvente polar (preferiblemente diclorometano) en presencia de un exceso de una base de amina (preferiblemente piridina) a una temperatura entre aproximadamente –20ºC y aproximadamente 40ºC (preferiblemente a la temperatura ambiente) durante entre 1 y 24 horas (preferiblemente 12 horas) para proporcionar el compuesto de fórmula XX.

También, los compuestos de fórmula XX, en donde P^2 es un grupo protector, se pueden obtener como se muestra en el Esquema 1 para los compuestos de fórmula VII (que tienen P^1).

Las aminas de fórmula XXI se pueden preparar a partir del compuesto de fórmula XX mediante desprotección selectiva de P^1. Por ejemplo, cuando P^1 es t-butoxicarbonilo, el compuesto de fórmula XXI se prepara convenientemente mediante tratamiento con un ácido (preferiblemente ácido trifluoroacético) a una temperatura entre aproximadamente 0ºC y 100ºC (preferiblemente a la temperatura ambiente) durante 0,1 a 24 horas (preferiblemente 1 hora).

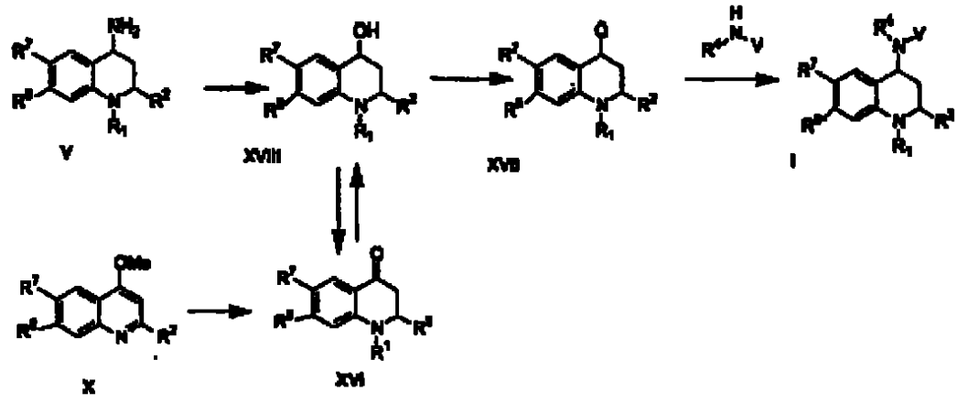
Los compuestos de fórmula I o compuestos de fórmula XXII se pueden preparar a partir de la correspondiente amina de fórmula XXI (en donde R^4 o P^2 está presente, respectivamente) mediante diversas vías de reacción de la amina conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo las descritas en el Esquema I para la transformación del compuesto de fórmula III en el compuesto de fórmula IV.

Las aminas de fórmula XXIII se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula XXII mediante desprotección adecuada. Cuando P^2 es, por ejemplo, benciloxicarbonilo, el compuesto de fórmula XXIII se prepara mediante tratamiento con un exceso de una fuente de hidruro (por ejemplo ciclohexeno, gas hidrógeno o, preferiblemente, formiato de amonio) en presencia de 0,01 a 2 equivalentes (preferiblemente 0,1 equivalentes) de un catalizador adecuado (preferiblemente paladio al 10% sobre carbono) en un disolvente polar (preferiblemente etanol) a una temperatura entre aproximadamente 0ºC y aproximadamente 100ºC (preferiblemente a la temperatura ambiente) durante 0,1 a 24 horas (preferiblemente 1 hora).

El compuesto de fórmula I, en donde R^4 es como se describe anteriormente, se puede preparar utilizando los métodos descritos para la conversión del compuesto de fórmula VI en el compuesto de fórmula I en el Esquema 3 anterior.

HQ 122

ESQUEMA 4



ESQUEMA 4

De acuerdo con el Esquema de reacción 4, los compuestos I deseados, en donde R^1, R^2, R^4, R^7 y R^8 son como se definen anteriormente, y V es bencilo sustituido con R^6 y R^8 según se define antes, se pueden preparar en forma de una mezcla de diastereoisómeros a partir de los correspondientes compuestos de fórmula XVII mediante reacción con un compuesto $VNHR^4$, en presencia de una base adecuada, tal como 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, diisopropiletilamina, trietilamina o hidruro de sodio en un disolvente inerte de reacción, tal como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo o tolueno, a una temperatura entre 0°C y 60°C, típicamente la ambiente.

Los compuestos de fórmula XVII deseados del Esquema 4, en donde Q es un grupo lábil, tal como cloro, bromo, metanosulfoniloxi o p-toluenosulfoniloxi, se pueden preparar en forma de una mezcla de diastereoisómeros a partir de los correspondientes compuestos de fórmula XVIII mediante reacción con el reactivo apropiado, tal como cloruro de metanosulfonilo o cloruro de toluenosulfonilo, en presencia de una base adecuada, tal como diisopropiletilamina o trietilamina en un disolvente inerte de reacción, tal como N,N-dimetilformida, dimetilsulfóxido, cloroformo, cloruro de metileno o tolueno, a una temperatura entre 0°C y 60°C, típicamente la ambiente. Otros reactivos adecuados para la formación de los compuestos de fórmula XVII incluyen cloruro de fósforo (III), bromuro de fósforo (III) y cloruro de tionilo, opcionalmente en un disolvente inerte de reacción, tal como cloroformo, cloruro de metileno, piridina o tolueno, a una temperatura entre 0°C y 60°C, típicamente la ambiente.

Los compuestos de fórmula XVIII deseados del Esquema 4 se pueden preparar en forma de una mezcla de diastereoisómeros a partir de los correspondientes compuestos de fórmula XVI mediante reducción del grupo carbonilo utilizando métodos y reactivos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como se pueden encontrar en L.A. Paquette (Ed), Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Chichester, Inglaterra, 1995, por ejemplo utilizando borohidruro de sodio en un disolvente de alcohol, tal como metanol o etanol a una temperatura entre 0°C y 60°C, típicamente la ambiente, o utilizando tri-sec-butilborohidruro de potasio (K-Selectride®) en un disolvente inerte de reacción, tal como tetrahidrofurano o dietil-éter, a una temperatura entre –78°C y 25°C, típicamente 0°C.

En un proceso alternativo, los compuestos de fórmula XVIII deseados se pueden obtener mediante tratamiento de los correspondientes compuestos de fórmula V con nitrito de sodio en presencia de un ácido, preferiblemente ácido acético, seguido de la hidrólisis con una base adecuada, tal como hidróxido de litio, sodio o potasio, preferiblemente hidróxido de sodio, en un disolvente hidroxílico adecuado, tal como etanol, para dar los compuestos de fórmula XVIII deseados. Métodos para la preparación de compuestos de la fórmula V se describen en la patente de EE.UU. 6197786 y en la solicitud internacional WO 0140190.

Los compuestos de fórmula XVI deseados del Esquema 4, en donde R^1 es un grupo alcoxicarbonilo, se pueden preparar a partir de los correspondientes compuestos de 4-metoxiquinolina de fórmula X mediante tratamiento con un dérivado de organo-magnesio del grupo R^2 junto con un agente acilante, tal como cloroformiato de etilo, a una temperatura entre –100°C y 70°C, típicamente –78°C, en un disolvente inerte de reacción, tal como tetrahidrofurano, seguido de calentamiento hasta una temperatura entre 0°C y aproximadamente 70°C (preferiblemente la ambiente) durante entre 0,1 y 24 h, preferiblemente 1 h, seguido de hidrólis en un ácido acuoso preferiblemente ácido clorhídrico 1 N para dar los compuestos de fórmula IX deseados, según se describe en la patente de EE.UU. 6197786.

En un proceso alternativo, los compuestos de fórmula XVI deseados se pueden obtener mediante oxidación de los correspondientes compuestos de la fórmula XVIII utilizando una diversidad de métodos y reactivos bien conocidos por los expertos, tal como se pueden encontrar en L.A. Paquette (Ed), Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Chichester, Inglaterra, 1995, por ejemplo cloroformiato de piridinio e hipoclorito de sodio acuoso, en presencia de una cantidad catalítica de radical libre 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO) y bromuro de potasio catalítico en

un disolvente inerte a la reacción adecuado, tal como cloruro de metileno, o alternativamente con anhídrido acético y dimetilsulfóxido.

Como una observación inicial, en la preparación de los compuestos se señala que algunos de los métodos de preparación útiles para la preparación de los compuestos descritos en esta memoria pueden requerir una protección de funcionalidad remota (por ejemplo amina primaria, amina secundaria, carboxilo en los compuestos intermedios). La necesidad de una protección de este tipo variará en función de la naturaleza de la funcionalidad remota y de las condiciones de los métodos de preparación. La necesidad de una protección de este tipo se determina fácilmente por un experto en la técnica. El uso de métodos de protección/desprotección de este tipo está también dentro de la experiencia en la técnica. Para una descripción general de grupos protectores y de su uso, véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

Por ejemplo, en los esquemas de reacción, determinados compuestos contienen aminas primarias o funcionalidades ácido carboxílico que pueden interferir con reacciones en otros sitios de la molécula, si se dejan desprotegidos. Por consiguiente, funcionalidades de este tipo se pueden proteger mediante un grupo protector apropiado que puede separarse en una etapa subsiguiente. Grupos protectores adecuados para la protección de amina y ácido carboxílico incluyen los grupos protectores comúnmente utilizados en la síntesis de péptidos (tales como N-t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo para aminas y ésteres alquílicos inferiores o bencílicos para ácidos carboxílicos), que generalmente no son químicamente reactivos en las condiciones de reacción descritas y que pueden separarse típicamente sin alterar químicamente otra funcionalidad en el compuesto.

Profármacos de los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica. Más abajo se describen procedimientos a título de ejemplo.

Profármacos de esta invención, en que un grupo carboxilo en un ácido carboxílico de los compuestos está reemplazado por un éster, se pueden preparar combinando el ácido carboxílico con el haluro de alquilo apropiado en presencia de una base, tal como carbonato de potasio en un disolvente inerte, tal como dimetilformamida, a una temperatura de aproximadamente 0 a 100°C durante aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas. Alternativamente, el ácido se combina con un alcohol apropiado en calidad de disolvente en presencia de una cantidad catalítica de ácido, tal como ácido sulfúrico concentrado, a una temperatura de aproximadamente 20 a 100°C,

preferiblemente a reflujo durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas. Otro método es la reacción del ácido con una cantidad estequiométrica del alcohol en presencia de una cantidad catalítica de ácido en un disolvente inerte, tal como tolueno o tetrahidrofurano, con la separación concomitante del agua que se produce por medios físicos (por ejemplo trampa de Dean Stark) o químicos (por ejemplo tamices moleculares).

Profármacos de esta invención, en que una función alcohol ha sido derivatizada en forma de un éter, se pueden preparar combinando el alcohol con el apropiado bromuro o yoduro de alquilo en presencia de una base tal como carbonato de potasio, en un disolvente inerte tal como dimetilformamida, a una temperatura de aproximadamente 0 a 100ºC durante aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas. Los alcanoilaminometil-éteres se pueden obtener mediante una reacción del alcohol con un bis-(alcanoilamino)metano en presencia de una cantidad catalítica de ácido en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano, de acuerdo con un método descrito en el documento US 4.997.984. Alternativamente, estos compuestos se pueden preparar por los métodos descritos por Hoffman et al. en J. Org. Chem. 1994, 59, 3530.

Los glicósidos se preparan por reacción del alcohol y un carbohidrato en un disolvente inerte tal como tolueno en presencia de ácido. Típicamente, el agua formada en la reacción se separa a medida que se forma según se describe anteriormente. Un proceso alternativo es la reacción del alcohol con un haluro de glicosilo adecuadamente protegido en presencia de base, seguido de desprotección.

N-(1-hidroxialquil)amidas, N-(1-hidroxi-1-(alcoxicarbonil)metil)amidas se pueden preparar mediante la reacción de la amida origen con el aldehído apropiado bajo condiciones neutras o básicas (por ejemplo etóxido de sodio en etanol) a temperaturas entre 25 y 70ºC. Derivados de N-alcoximetilo o N-(1-alcoxi)alquilo se pueden obtener mediante la reacción del compuesto N-no sustituido con el necesario haluro de alquilo en presencia de una base en un disolvente inerte.

Los compuestos de esta invención también se pueden utilizar en unión con otros agentes farmacéuticos (por ejemplo, agentes reductores de LDL-colesterol, agentes reductores de triglicéridos) para el tratamiento de la enfermedad/estados descritos en esta memoria. Por ejemplo, se pueden utilizar en combinación con un inhibidor de la HMG CoA-reductasa, un inhibidor de la síntesis del colesterol, un inhibidor de la absorción de colesterol, otro inhibidor de CETP, un inhibidor de la secreción de MTP/Apo B, un modulador de PPAR y otros agentes reductores de colesterol, tal como un fibrato, niacina, una resina de intercambio de iones, un antioxidante, un inhibidor de

ACAT y un secuestrante de ácidos biliares. Otros agentes farmacéuticos incluirían también los siguientes: un inhibidor de la reabsorción de ácidos biliares, un inhibidor del transportador de ácidos biliares ileal, un inhibidor de ACC, un antihipertensor (tal como NORVASC®) un modulador del receptor de estrógeno selectivo, un modulador del receptor de andrógeno selectivo, un antibiótico, un antidiabético (tal como metformina, un activador de PPARγ, una sulfonilurea, insulina, un inhibidor de la aldosa reductasa (ARI - siglas en inglés) y un inhibidor de la sorbitol deshidrogenasa (SDI - siglas en inglés)), y aspirina (ácido acetilsalicílico o una aspirina liberadora de ácido nítrico). Está disponible una forma de niacina de liberación lenta, y es conocida como Niaspan. La niacina también se puede combinar con otros agentes terapéuticos, tales como estatinas, es decir lovastatina, que es un inhibidor de la HMG CoA-reductasa y que se describe adicionalmente en lo que sigue. Esta terapia de combinación es conocida como ADVICOR® (Kos Pharmaceuticals Inc.). En el tratamiento de la terapia de combinación, los dos compuestos de esta invención y las terapias con otros fármacos se administran a mamíferos (por ejemplo seres humanos, varones o hembras) por métodos convencionales.

En el aspecto de combinación de esta invención se puede utilizar cualquier inhibidor de la HMG CoA-reductasa. La expresión inhibidor de HMG CoA-reductasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de hidroximetilglutaril-coenzima A en ácido mevalónico catalizado mediante la enzima HMG CoA-reductasa. Una inhibición de este tipo se determina fácilmente por los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo Meth. Enzymol. 1981; 71:455-509 y referencias citadas en el mismo). Una diversidad de estos compuestos se describe y se les alude más abajo, pero otros inhibidores de HMG CoA-reductasa serán conocidos por los expertos en la técnica. La patente de EE.UU. nº 4.231.938 (cuya descripción se incorpora con ello como referencia) describe determinados compuestos aislados después del cultivo de un microorganismo que pertenece al género *Aspergillus*, tal como lovastatina. También, la patente de EE.UU. nº 4.444.784 (cuya descripción se incorpora con ello como referencia) describe derivados sintéticos de los compuestos antes mencionados, tal como simvastatina. También, la patente de EE.UU. nº 4.739.073 (cuya descripción se incorpora como referencia) describe determinados indoles sustituidos tal como fluvastatina. También, la patente de EE.UU. nº 4.346.227 (cuya descripción se incorpora como referencia) describe derivados de ML-236B, tal como pravastatina. También, el documento EP-491226A (cuya descripción se incorpora como referencia) describe determinados ácidos piridildihidroxiheptanoicos, tal como cerivastatina. Además, la

patente de EE.UU. nº 5.273.995 (cuya descripción se incorpora como referencia) describe determinadas 6-[2-(sustituido-pirrol-1-il)alquil]piran-2-onas, tal como atorvastatina y cualquier forma farmacéuticamente aceptable de las mismas (es decir, LIPITOR®). Inhibidores de HMG-CoA reductasa adicionales incluyen rosuvastatina y pitavastatina. Las estatinas también incluyen compuestos tales como rosuvastatina descrito en el documento U.S. RE37.314E, pivastatina, descrito en los documentos EP 304063 B1 y US 5.011.930; mevastatina, descrita en el documento U.S. 3.983.140, que se incorpora en esta memoria como referencia; velostatina, descrita en los documentos U.S. 4.448.784 y U.S. 4.450.171, ambos incorporados en esta memoria como referencia; compactina, descrita en el documento U.S. 4.804.770, que se incorpora en esta memoria como referencia; dalvastatina, descrita en la publicación de la solicitud de patente europea nº 738510 A2; fluindostatina, descrita en la publicación de la solicitud de patente europea nº 363934 A1; y dihidrocompactina, descrita en el documento U.S. 4.450.171, que se incorpora en esta memoria como referencia.

Cualquier modulador de PPAR se puede utilizar en el aspecto de combinación de esta invención. La expresión modulador de PPAR se refiere a compuestos que modulan la actividad del receptor proliferador activador de peroxisoma (PPAR - siglas en inglés) en mamíferos, particularmente seres humanos. Una modulación de este tipo se determina fácilmente por los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales conocidos en la bibliografía. Se piensa que compuestos de este tipo, al modular el receptor de PPAR, reducen la transcripción de genes clave implicados en el metabolismo de los lípidos y glucosa, tales como aquellos en la oxidación de ácidos grasos y también los implicados en el ensamblaje del lipoproteínas de alta densidad (HDL) (por ejemplo, la transcripción del gen de apolipoproteína AI), reduciendo por consiguiente la grasa total del cuerpo e incrementando el HDL-colesterol. En virtud de su actividad, estos compuestos reducen también los niveles en plasma de triglicéridos, VLDL-colesterol, LDL-colesterol y sus componentes asociados, tales como apolipoproteína B en mamíferas, particularmente seres humanos, así como incrementando el HDL- colesterol y la apolipoproteína AI. Por tanto, estos compuestos son útiles para el tratamiento y la corrección de las diversas dislipidemias que se observan asociadas con el desarrollo y la incidencia de aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular, incluida hipoalfalipoproteinemia e hipertrigliceridemia. En lo que sigue se describe y se hace referencia a una diversidad de estos compuestos, pero otros resultarán conocidos por los expertos en la técnica. Las publicaciones internacionales nºs WO 02/060549 y 02/064130 y la solicitud de patente de EE.UU. 10/720942, presentada el 24

de noviembre de 2003, la solicitud de patente de EE.UU. 11/012139, presentada el 16 de diciembre de 2004 y la solicitud de patente de EE.UU. 11/065774, presentada el 24 de febrero de 2004 (cuyas descripciones se incorporan con ello como referencia) describen determinados compuestos que son activadores de PPARα.

Cualquier otro modulador de PPAR se puede utilizar en el aspecto de combinación de esta invención. En particular, moduladores de PPARβ y/o PPARγ pueden ser útiles en combinación con compuestos de la presente invención. Un ejemplo de inhibidor de PPAR se describe en el documento US2003/0225158 en forma del ácido {5-metoxi-2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-benciloxi)-bencilsulfanil]-fenoxi}-acético.

Cualquier inhibidor de la secreción de MTP/Apo B (proteína de transferencia de triglicéridos microsomal y/o apolipoproteína B) se puede utilizar en el aspecto de combinación de esta invención. La expresión inhibidor de la secreción de MTP/Apo B se refiere a compuestos que inhiben la secreción de triglicéridos, éster colesterílico y fosfolípidos. Una inhibición de este tipo se determina fácilmente por los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Wetterau, J.R. 1992; Science 258:999). En lo que sigue se describe y referencian una diversidad de estos compuestos, pero otros inhibidores de la secreción de MTP/Apo B resultarán conocidos por los expertos en la técnica, incluida imputaprida (Bayer) y compuestos adicionales, tales como los descritos en los documentos WO 96/40640 y WO 98/23593 (dos publicaciones a título de ejemplo).

Por ejemplo, los siguientes inhibidores de la secreción de MTP/Apo B son particularmente útiles:

[2-(1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-amida de ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico;

[2-(2-acetilamino-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-amida de ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico;

éster metílico de ácido (2-{6-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-etil)-carbámico;

[2-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-amida de ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico;

[2-(2,2-difenil-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-amida de ácido 4'-trifluoro-metil-bifenil-2-carboxílico;

[2-(2-etoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-amida de ácido 4'-trifluoro-metil-bifenil-2-carboxílico;

(S)-N-[2-[bencil(metil)amino]-2-oxo-1-feniletil]-1-metil-5-[4'-(trifluorometil)[1,1'-

bifenil]-2-carboxamido]-1H-indol-2-carboxamida;

(pentilcarbamoil-fenil-metil)-amida de ácido (S)-2-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico;

1*H*-indol-2-carboxamida,1-metil-N-[(1S)-2-[metil(fenilmetil)amino]-2-oxo-1-feniletil]-5-[[[4'-trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]; y

N-[(1S)-2-(bencilmetilamino)-2-oxo-1-feniletil]-1-metil-5-[[[4'-(trifluorometil)bifenil-2-il]carbonil]amino]-1H-indol-2-carboxamida.

Cualquier inhibidor de HMG-CoA sintasa se puede utilizar en el aspecto de combinación de esta invención. La expresión inhibidor de HMG-CoA sintasa se refiere a compuestos que inhiben la biosíntesis de hidroximetilglutaril-coenzima A a partir de acetilcoenzima A y acetoacetil-coenzima A, catalizada por la enzima HMG-CoA sintasa. Una inhibición de este tipo se determina fácilmente por los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (Meth Enzymol. 1975; 35:155-160: Meth. Enzymol. 1985; 110:19-26 y referencias citadas en el mismo). En lo que sigue se describen y referencian una diversidad de estos compuestos, pero otros inhibidores de HMG-CoA sintasa resultarán conocidos para los expertos en la técnica. La patente de EE.UU. nº 5.120.729 (cuya descripción se incorpora con ello como referencia) describe determinados derivados de beta-lactama. La patente de EE.UU. nº 5.064.856 (cuya descripción se incorpora con ello como referencia) describe determinados derivados de espiro-lactona preparados al cultivar un microorganismo (MF5253). La patente de EE.UU. nº 4.847.271 (cuya descripción se incorpora con ello como referencia) describe determinados compuestos de oxetano, tales como derivados de ácido 11-(3-hidroximetil-4-oxo-2-oxetail)-3,5,7-trimetil-2,4-undeca-dienoico.

En el aspecto de combinación de esta invención se puede utilizar cualquier compuesto que disminuya la expresión del gen HMG-CoA reductasa. Estos agentes pueden ser inhibidores de la transcripción de la HMG-CoA reductasa que bloquean la transcripción de ADN o inhibidores de la traducción que evitan o disminuyen la traducción de ARNm que codifica HMG-CoA reductasa en la proteína. Compuestos de este tipo pueden afectar a la transcripción o traducción directamente, o se pueden biotransformar en compuestos que tienen las actividades antes mencionadas mediante una o más enzimas en la cascada de biosíntesis del colesterol, o pueden conducir a la acumulación de un metabolito del isopreno que tiene las actividades antes mencionadas. Compuestos de este tipo pueden provocar este efecto al disminuir los niveles de SREBP (siglas en inglés - proteína de unión al receptor de esterol) inhibiendo la actividad de proteasa sitio-1 (S1P - siglas en inglés) o agonizando el receptor oxzgenal o SCAP. Una

regulación de este tipo se determina fácilmente por los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (Meth. Enzymol. 1985; 110:9-19). En lo que sigue se describen y referencian varios compuestos, pero otros inhibidores de la expresión del gen HMG-CoA reductasa resultarán conocidos por los expertos en la técnica. La patente de EE.UU. nº 5.041.432 (cuya descripción se incorpora como referencia) describe determinados derivados de 15-sustituido lanosterol. Otros esteroles oxigenados que suprimen la síntesis de HMG-CoA reductasa se discuten por E.I. Mercer (Prog. Lip. Res. 1993; 32:357-416).

Cualquier compuesto que tenga actividad como inhibidor de CETP puede servir como el segundo compuesto en el aspecto de la terapia de combinación de la presente invención. La expresión inhibidor de CETP se refiere a compuestos que inhiben el transporte de diversos ésteres colesterílicos y triglicéridos procedentes de HDL a LDL y VLDL, mediado por la proteína de transferencia de éster colesterílico (CETP- siglas en inglés). Una actividad de la inhibición de CETP de este tipo se determina fácilmente por los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales, (por ejemplo, patente de EE.UU. nº 6.140.343). Una diversidad de inhibidores de CETP será conocida por los expertos en la técnica, por ejemplo los descritos en la patente de EE.UU. número 6.140.343 comúnmente cedida y la patente de EE.UU. número 6.197.786 comúnmente cedida. Los inhibidores de CETP descritos en estas patentes incluyen compuestos tales como éster etílico de ácido [2R,4S]-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico, que también se conoce como torcetrapib. Los inhibidores de CETP se describen también la patente de EE.UU. número 6.723.752, que incluye un cierto número de inhibidores de CETP, que incluye (2R)-3-[[3-(4-cloro-3-etil-fenoxi)-fenil]-[[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol. Además, inhibidores de CETP incluidos en esta memoria se describen también en la solicitud de patente de EE.UU. número 10/07838, presentada el 23 de marzo de 2004. La patente de EE.UU. número 5.512.548 describe determinados derivados de polipéptidos que tienen actividad como inhibidores de CETP, mientras que determinados derivados de rosenonolactona inhibidores de CETP y análogos con un contenido en fosfato de éster colesterílico se describen en *J. Antibiot.*, 49(8): 815-816 (1996), y *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; 6: 1951-1954 (1996), respectivamente.

En el aspecto de combinación de esta invención se puede utilizar cualquier inhibidor de la escualeno sintetasa. La expresión inhibidor de escualeno sintetasa se refiere a compuestos que inhiben la condensación de 2 moléculas de farnesilpirofosfato

para formar escualeno, catalizada por la enzima escualeno sintetasa. Una inhibición de este tipo se determina fácilmente por los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (Meth. Enzymol. 1969; 15: 393-454 y Meth. Enzymol. 1985; 110:359-373 y referencias contenidas en ellos). Una diversidad de estos compuestos se describe y se alude a ellos en lo que sigue, pero otros inhibidores de escualeno sintetasa resultarán conocidos por los expertos en la técnica. La patente de EE.UU. nº 5.026.554 (cuya descripción se incorpora como referencia) describe productos de fermentación del microorganismo MF5465 (ATCC 74011) incluido ácido zaragózico. Se ha compilado un sumario de otros inhibidores de la escualeno sintetasa patentados (Curr. Op. Ther. Patents (1993) 861-4).

Cualquier inhibidor de escualeno epoxidasa se puede utilizar en el aspecto de combinación de esta invención. La expresión inhibidor de escualeno epoxidasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de escualeno y oxígeno molecular en escualeno-2,3-epóxido, catalizada por la enzima escualeno epoxidasa. Una inhibición de este tipo se determina fácilmente por los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (Biochim. Biophys. Acta 1984; 794:466-471). Una diversidad de estos compuestos se describe y se les hace referencia en lo que sigue, pero otros inhibidores de escualeno epoxidasa resultarán conocidos por los expertos en la técnica. Las patentes de EE.UU. nºs 5.011.859 y 5.064.864 (cuyas descripciones se incorporan como referencia) describen determinados análogos fluoro de escualeno. La publicación EP 395.768 A (cuya descripción se incorpora como referencia) describe determinados derivados de alilamina sustituidos. La publicación PCT WO 9312089 A (cuya descripción se incorpora con ello como referencia) describe determinados derivados de aminoalcoholes. La patente de EE.UU. nº 5.051.534 (cuya descripción se incorpora con ello como referencia) describe determinados derivados de ciclopropiloxi-escualeno.

En calidad del segundo componente en el aspecto de combinación de esta invención se puede utilizar cualquier inhibidor de escualeno ciclasa. La expresión inhibidor de escualeno ciclasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de escualeno-2,3-epóxido en lanosterol, catalizada por la enzima escualeno ciclasa. Una inhibición de este tipo se determina fácilmente por los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (FEBS Lett. 1989, 244:347-350). Además, los compuestos descritos y referenciados en lo que sigue son inhibidores de escualeno ciclasa, pero también resultarán conocidos por los expertos en la técnica otros inhibidores de escualeno ciclasa. La publicación PCT WO9410150 (cuya descripción se incorpora con ello como referencia) describe determinados derivados de 1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidro-

5,5,8(beta)-trimetil-6-isoquinolinamina, tal como N-trifluoroacetil-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidro-2-alil-5,5,8(beta)-trimetil-6(beta)-isoquinolinamina. La publicación de patente francesa 2697250 (cuya descripción se incorpora con ello como referencia) describe determinados derivados de beta,beta-dimetil-4-piperidina-etanol, tal como 1-(1,5,9-trimetildecil)-beta,beta-dimetil-4-piperidina-etanol.

En calidad del segundo componente en el aspecto de combinación de esta invención se puede utilizar cualquier inhibidor combinado de escualeno epoxidasa/escualeno ciclasa. La expresión inhibidor combinado de escualeno epoxidasa/escualeno ciclasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de escualeno en lanosterol a través de un intermedio de escualeno-2,3-epóxido. En algunos ensayos, no es posible distinguir entre inhibidores de escualeno epoxidasa e inhibidores de escualeno ciclasa, pero estos ensayos son reconocidos por los expertos en la técnica. Así, la inhibición de inhibidores combinados de escualeno epoxidasa/escualeno ciclasa se determina fácilmente por los expertos en la técnica de acuerdo con los ensayos convencionales antes mencionados para los inhibidores de escualeno ciclasa o escualeno epoxidasa. Una diverisidad de estos compuestos se describe y se referencia más abajo, pero resultarán conocidos por los expertos en la técnica otros inhibidores de escualeno epoxidasa/escualeno ciclasa. Las patentes de EE.UU. nºs 5.084.461 y 5.278.171 (cuyas descripciones se incorporan como referencia) describen determinados derivados de azadecalina. La publicación EP 468.434 (cuya descripción se incorpora como referencia) describe determinados derivados de piperidil-éter y tio-éter, tales como 2-(1-piperidil)pentil-isopentil-sulfóxido y sulfuro de 2-(1-piperidil)etil-etilo. La publicación PCT WO 9401404 (cuya descripción se incorpora con ello como referencia) describe determinadas acil-piperidinas, tal como 1-(1-oxopentil-5-feniltio)-4-(2-hidroxi-1-metil)-etil)piperidina. La patente de EE.UU. nº 5.102.915 (cuya descripción se incorpora con ello como referencia) describe determinados derivados de ciclopropiloxi-escualeno.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en combinación con compuestos que se producen en la naturaleza, que actúan para reducir los niveles de colesterol en plasma. A estos compuestos que se producen en la naturaleza se les denomina comúnmente productos nutracéuticos e incluyen, por ejemplo, extracto de ajo y niacina. Una forma de liberación lenta de niacina está disponible y es conocida como Niaspan. La niacina también se puede combinar con otros agentes terapéuticos, tal como lovastatina, u otro es un inhibidor de HMG-CoA reductasa. Esta terapia de combinación con lovastatina se conoce como ADVICOR® (Kos Pharmaceuticals Inc.).

Cualquier inhibidor de la absorción de colesterol puede utilizarse como un componente adicional en el aspecto de combinación de la presente invención. La expresión inhibición de la absorción del colesterol se refiere a la capacidad de un compuesto de evitar que el colesterol contenido dentro del lumen del intestino penetre en las células intestinales y/o pase del interior de las células intestinales al sistema linfático y/o al torrente sanguíneo. Una actividad de la inhibición de la absorción de colesterol de este tipo se determina fácilmente por los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, J. Lipid Res. (1993) 34:377-395). Inhibidores de la absorción de colesterol son conocidos por los expertos en la técnica y se describen, por ejemplo, en el documento PCT WO 94/00480. Un ejemplo de un inhibidor de la absorción de colesterol recientemente aprobado es ZETIA® (ezetimiba) (Schering-Plough/Merck).

Cualquier inhibidor de ACAT puede utilizarse en el aspecto de terapia de combinación de la presente invención. La expresión inhibidor ACAT se refiere a compuestos que inhiben la esterificación intracelular de colesterol dietético mediante la enzima acil CoA: colesterol aciltransferasa. Una inhibición de este tipo se puede determinar fácilmente por un experto en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales, tal como el método de Heider et al. descrito en *Journal of Lipid Research.*, 24:1127 (1983). Una diversidad de estos compuestos es conocida por los expertos en la técnica, por ejemplo la patente de EE.UU. nº 5.510.379 describe determinados carboxisulfonatos, mientras que los documentos WO 96/26948 y WO 96/10559 describen ambos derivados de urea con una actividad inhibidora de ACAT. Ejemplos de inhibidores de ACAT incluyen compuestos tales como Avasimibe (Pfizer), CS-505 (Sankyo) y Eflucimibe (Eli Lilly y Pierre Fabre).

Un inhibidor de lipasa se puede utilizar en el aspecto de terapia de combinación de la presente invención. Un inhibidor de lipasa es un compuesto que inhibe la escisión metabólica de triglicéridos dietéticos o fosfolípidos del plasma en los ácidos grasos libres y los correspondientes glicéridos (por ejemplo EL, HL, etc.). En condiciones fisiológicas normales, la lipolisis se produce a través de un procedimiento de dos etapas que implica la acilación de un resto serina activado de la enzima lipasa. Esto conduce a la producción de un producto intermedio de ácido graso-lipasa hemiacetal, que luego se escinde para liberar un diglicérido. Después de la desacilación adicional, el producto intermedio de lipasa-ácido graso se escinde, dando como resultado una lipasa libre, un glicérido y ácido graso. En el intestino, los ácidos grasos libres resultantes y los monoglicéridos se incorporan en micelas de ácido biliar-fosfolípido, que se absorben

subsiguientemente al nivel del ribete en cepillo del intestino delgado. Las micelas penetran finalmente en la circulación periférica en forma de quilomicrones. Una actividad de la inhibición de lipasa de este tipo se determina fácilmente por los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Methods Enzymol. 286:190-231).

La lipasa pancreática media en la escisión metabólica de ácidos grasos procedentes de triglicéridos en las posiciones de los carbonos 1 y 3. El sitio principal del metabolismo de grasas ingeridas se encuentra en el duodeno y yeyuno proximal por parte de lipasa pancreática, que habitualmente se secreta en un amplio exceso de las cantidades necesarias para la disgregación de grasas en el intestino delgado superior. Dado que la lipasa pancreática es la enzima principal requerida para la absorción de triglicéridos dietéticos, los inhibidores tienen utilidad en el tratamiento de la obesidad y de otros estados relacionados. Una actividad de la inhibición de lipasa pancreática de este tipo se determina fácilmente por los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Methods Enzymol. 286: 190-231).

La lipasa gástrica es una lipasa inmunológicamente distinta que es la responsable de aproximadamente el 10 al 40% de la digestión de grasas dietéticas. La lipasa gástrica se secreta en respuesta a una estimulación mecánica, a la ingestión de alimentos, a la presencia de una comida grasa o por agentes simpatéticos. La lipolisis gástrica de grasas ingeridas tiene una importancia fisiológica en la provisión de ácidos grasos necesarios para disparar la actividad de lipasa pancreática en el intestino y también tiene importancia para la absorción de grasas en una diversidad de estados fisiológicos y patológicos asociados con una insuficiencia pancreática. Véase, por ejemplo, C.K. Abrams, et al., Gastroenterology, 92, 125 (1987). Una actividad de la inhibición de la lipasa gástrica de este tipo se determina fácilmente por los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Methods Enzymol. 286: 190-231).

Una diversidad de inhibidores de lipasa gástrica y/o pancreática es conocida por un experto ordinario en la técnica. Inhibidores de lipasa preferidos son los inhibidores que se seleccionan del grupo que consiste en lipstatina, tetrahidrolipstatina (orlistat), valilactona, esterastina, ebelactona A y ebelactona B. Se prefiere especialmente el compuesto tetrahidrolipstatina. El inhibidor de lipasa, N-3-trifluorometilfenil-N'-3-cloro-4'-trifluorometilfenilurea y los diversos derivados de urea relacionados con la misma se describen en la patente de EE.UU. nº 4.405.644. El inhibidor de lipasa, esteracina, se describe en las patentes de EE.UU. nºs. 4.189.438 y 4.242.453. El inhibidor de lipasa,

ciclo-O,O'-[(1,6-hexanodiil)-bis-(iminocarbonil)]dioxima, y las diversas bis(iminocarbonil)-dioximas relacionadas con la misma se pueden preparar como se describe en Petersen et al., *Liebig's Annalen*, 562, 205-229 (1949).

En lo que sigue en esta memoria se describe una diversidad de inhibidores de lipasa pancreática. Los inhibidores de lipasa pancreática lipstatina, ácido (2S,3S,5S,7Z,10Z)-5-[(S)-2-formamido-4-metil-valeriloxi]-2-hexil-3-hidroxi-7,10-hexano-decanoico lactona y tetrahidrolipstatina (orlistat), ácido (2S,3S,5S)-5-[(S)-2-formamido-4-metil-valeriloxi]-2-hexil-3-hidroxi-hexadecanoico 1,3-lactona y los derivados de N-formil-leucina diversamente sustituidos y estereoisómeros de los mismos, se describen en la patente de EE.UU. nº 4.598.089. Por ejemplo, tetrahidrolipstatina se prepara según se describe, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. nºs 5.274.143; 5.420.305; 5.540.917; y 5.643.874. El inhibidor de lipasa pancreática, FL-386, 1-[4-(2-metilpropil)ciclohexil]-2-[(fenilsulfonil)oxi]-etanona y los derivados de sulfonato diversamente sustituidos relacionados con lo anterior, se describen en la patente de EE.UU. nº 4.452.813. El inhibidor de lipasa pancreática, WAY-121898, 4-fenoxifenil-4-metilpiperidin-1-il-carboxilato, y los diversos ésteres carbamato y sales farmacéuticamente aceptables relacionadas con los anteriores se describen en las patentes de EE.UU. nºs 5.512.565; 5.391.571 y 5.602.151. El inhibidor de lipasa pancreática valilactona, y un procedimiento para su preparación mediante el cultivo microbiano de la cepa MG147-CF2 de *Actinomycetes*, se describen en Kitahara, et al., *J. Antibiotics*, 40(11), 1647-1650 (1987). Los inhibidores de lipasa pancreática ebelactona A y ebelactona B, y un procedimiento para su preparación mediante el cultivo microbiano de la cepa MG7-G1 de *Actinomycetes* se describe en Umezawa, et al., *J. Antibiotics*, 33, 1594-1596 (1980). El uso de ebelactonas A y B en la supresión de la formación de monoglicéridos se describe en la solicitud japonesa Kokai 08-143457, publicada el 4 de junio de 1996.

Otros compuestos que se comercializan para la hiperlipidemia, incluida la hipercolesterolemia, y que pretenden ayudar a evitar o tratar la aterosclerosis incluyen secuestrantes de ácidos biliares, tales como Welchol®, Colestid®, LoCholest® y Questran®; y derivados de ácido fíbrico, tales como Atromid®, Lopid® y Tricor®.

La diabetes puede ser tratada al administrar a un paciente con diabetes (especialmente tipo II), resistencia a la insulina, tolerancia perjudicada a la glucosa, síndrome metabólico o similares, o cualquiera de las complicaciones diabéticas, tales neuropatía, nefropatía, retinopatía o cataratas, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención en combinación con otros agentes (por ejemplo insulina) que se pueden utilizar para tratar la diabetes. Esto incluye las clases de

agentes anti-diabéticos (y agentes específicos) descritos en esta memoria.

Cualquier inhibidor de glucógeno fosforilasa se puede utilizar en calidad del segundo agente en combinación con un compuesto de la presente invención. La expresión inhibidor de glucógeno fosforilasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de glucógeno en glucosa-1-fosfato, que es catalizada por la enzima glucógeno fosforilasa. Una actividad de la inhibición de glucógeno fosforilasa de este tipo se determina fácilmente por los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, J. Med. Chem. 41 (1998) 2934-2938). Una diversidad de inhibidores de glucógeno fosforilasa es conocida por los expertos en la técnica, incluidos los descritos en los documentos WO 96/39384 y WO 96/39385.

Cualquier inhibidor de aldosa reductasa se puede utilizar en combinación con un compuesto de la presente invención. La expresión inhibidor de aldosa reductasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de glucosa en sorbitol, que es catalizada por la enzima aldosa reductasa. La inhibición de aldosa reductasa se determina fácilmente por los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales, (por ejemplo, J. Malone, Diabetes, 29: 861-864 (1980). "Red Cell Sorbitol, an Indicator of Diabetic Control"). Una diversidad de inhibidores de aldosa reductasa es conocida por los expertos en la técnica, tal como los descritos en la patente de EE.UU. nı 6.579.879, que incluye 6-(5-cloro-3-metil-benzofuran-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona.

Cualquier inhibidor de sorbitol deshidrogenasa se puede utilizar en combinación con un compuesto de la presente invención. La expresión inhibidor de sorbitol deshidrogenasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de sorbitol en fructosa que es catalizada por la enzima sorbitol deshidrogenasa. Una actividad del inhibidor de sorbitol deshidrogenasa de este tipo se determina fácilmente por los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Analyt. Biochem (2000) 280: 329-331). Una diversidad de inhibidores de sorbitol deshidrogenasa es conocida, por ejemplo, las patentes de EE.UU. nºs 5.728.704 y 5.866.578 describen compuestos y un método para tratar o prevenir complicaciones diabéticas para inhibir la enzima sorbitol deshidrogenasa.

Cualquier inhibidor de glucosidasa se puede utilizar en combinación con un compuesto de la presente invención. Un inhibidor de glucosidasa inhibe la hidrólisis enzimática de hidratos de carbono complejos mediante glucósido hidrolasas, por ejemplo amilasa o maltasa, en azúcares sencillos biodisponibles, por ejemplo glucosa. La rápida acción metabólica de glucosidasas, particularmente después de la ingesta de

altos niveles de hidratos de carbonos, da como resultado un estado de hiperglicemia alimentario que, en sujetos adiposos o diabéticos, conduce a una secreción incrementada de insulina, una síntesis incrementada de grasa y una reducción en la degradación de grasas. Después de ello, se producen frecuentemente hiperglicemias, hipoglicemia, debido a niveles aumentados de la insulina presente. Adicionalmente, se conoce que el quimo que permanece en el estómago fomenta la producción de jugos gástricos, lo cual inicia o favorece el desarrollo de gastritis o úlceras duodenales. Por consiguiente, se sabe que los inhibidores de glucosidasa tienen utilidad para acelerar el paso de hidratos de carbono a través del estómago e inhibir la absorción de glucosa procedente del intestino. Además, la conversión de hidratos de carbono en lípidos del tejido graso y la subsiguiente incorporación de grasa alimentaria en depósitos de tejido graso se reduce o demora consecuentemente con el beneficio concomitante de reducir o evitar las anormalidades perjudiciales que resultan de ello. Una actividad de la inhibición de glucosidasa de este tipo se determina fácilmente por los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Biochemistry (1969) 8:4214).

Un inhibidor de glucosidasa generalmente preferido incluye un inhibidor de amilasa. Un inhibidor de amilasa es un inhibidor de glucosidasa que inhibe la degradación enzimática de almidón o glicógeno en maltosa. Una actividad de inhibición de amilasa de este tipo se determina fácilmente por los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Methods Enzymol. (1955) 1:149). La inhibición de una degradación enzimática de este tipo es beneficiosa al reducir cantidades de azúcares biodisponibles incluidas glucosa y maltosa, y los concomitantes estados perjudiciales que resultan de ello.

Una diversidad de inhibidores de glucosidasa es conocida para un experto ordinario en la técnica, y seguidamente se proporcionan ejemplos. Inhibidores de glucosidasa preferidos son los inhibidores que se seleccionan del grupo que consiste en acarbosa, adiposina, voglibosa, miglitol, emiglitato, camiglibosa, tendamistato, trestatina, pradimicina-Q y salbostatina. El inhibidor de glucosidasa, acarbosa, y los diversos derivados de amino azúcares relacionados con ella se describen en las patentes de EE.UU. nºs 4.062.950 y 4.174.439, respectivamente. El inhibidor de glucosidasa, adiposina, se describe en la patente de EE.UU. nº 4.254.256. El inhibidor de glucosidasa, voglibosa, 3,4-didesoxi-4-[[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]amino]-2-C-(hidroximetil)-D-epi-inositol, y los diversos pseudo-aminoazúcares N-sustituidos relacionados con el mismo se describen en la patente de EE.UU. nº 4.701.559. El inhibidor de

glucosidasa, miglitol, (2R,3R,4R,5S)-1-(2-hidroxietil)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidinatriol y las diversas 3,4,5-trihidroxipiperidinas relacionadas con el anterior, se describen en la patente de EE.UU. nº 4.639.436. El inhibidor de glucosidasa, emiglitato, p-[2-[(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)piperidino]etoxi]-benzoato de etilo, los diversos derivados relacionados con el mismo y sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables del mismo se describen en la patente de EE.UU. nº 5.192.772. El inhibidor de glucosidasa, MDL-25637, 2,6-didesoxi-7-O-β-D-glucopiranosil-2,6-imino-D-glicero-L-gluco-heptitol, los diversos homodisacáridos relacionados con el mismo y las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables del mismo se describen en la patente de EE.UU. nº 4.634.765. El inhibidor de glucosidasa, camiglibosa, 6-desoxi-6-[(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)piperidino]-α-D-glucopiranosido de metilo sesquihidrato, los derivados desoxi-nojirimicina relacionados con el mismo, las diversas sales farmacéuticamente aceptables del mismo y métodos de síntesis para su preparación se describen en las patentes de EE.UU. nºs 5.157.116 y 5.504.078. El inhibidor de glucosidasa, salbostatina y los derivados pseudosacáridos relacionados con la misma se describen en la patente de EE.UU. 5.091.524.

Una diversidad de inhibidores de amilasa es conocida por un experto ordinario en la técnica. El inhibidor de amilasa, tendamistat, y los diversos péptidos cíclicos relacionados con el mismo, se describen en la patente de EE.UU. nº 4.451.455. El inhibidor de amilasa AI-3688 y los diversos polipéptidos cíclicos relacionados con el mismo se describen en la patente de EE.UU. nº 4.623.714. El inhibidor de amilasa, trestatin, consiste en una mezcla de trestatin A, trestatin B y trestatin C y los diversos amino-azúcares con contenido en trehalosa relacionados con la misma se describen en la patente de EE.UU. nº 4.273.765.

Compuestos anti-diabéticos adicionales, que se pueden utilizar como el segundo agente en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen, por ejemplo, los siguientes: biguanidas (por ejemplo, metformina), productos de secreción de insulina (por ejemplo, sulfonilureas y glinidas), glitazonas, agonistas de PPARγ no glitazona, agonistas de PPARβ, inhibidores de DPP-IV, inhibidores de PDE5, inhibidores de GSK-3, antagonistas de glucagon, inhibidores de f-1,6-Bpase (Metabasis/Sankyo), análogos de GLP-1 (AC 2993, también conocido como exendin-4), insulina y miméticos de insulina (productos naturales de Merck). Otros ejemplos incluirían inhibidores de PKC-β y disgregantes de AGE.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en combinación con agentes anti-obesidad. Cualquier agente anti-obesidad se puede utilizar como segundo

agente en combinaciones de este tipo y en esta memoria se proporcionan ejemplos. Una actividad anti-obesidad de este tipo se determina fácilmente por los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales conocidos en la técnica.

Agentes anti-obesidad adecuados incluyen fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, fentermina, agonistas del receptor β_3 adrenérgico, inhibidores de la secreción de apoliproteína-B/proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (apo-B/MTP), agonistas de MCR-4, agonistas de colecistoquinina-A (CCK-A - siglas en inglés), inhibidores de la reabsorción de monoamina (por ejemplo, sibutramina), agentes simpatomiméticos, agentes serotoninérgicos, antagonistas del receptor canabinoide (CB-1), (por ejemplo, rimonabant descrito en la patente de EE.UU. nº 5.624.941 (SR-141.716A), compuestos de purina, tales como los descritos en la publicación de la patente de EE.UU. nº 2004/0092520; compuestos de pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina, tales como los descritos en la solicitud de patente no provisional de EE.UU. nº 10/763105 presentada el 21 de enero de 2004; y compuestos bicíclicos de pirazolilo e imidazolilo, tales como los descritos en la solicitud provisional de EE.UU. nº 60/518280 presentada el 7 de noviembre del 2003), agonistas de dopamina (por ejemplo, bromocriptina), análogos del receptor de la hormona estimulante de melanocitos, agonistas de 5HT2c, antagonistas de la hormona concentradora de melanina, leptina (la proteína OB), análogos de leptina, agonistas del receptor de leptina, antagonistas de galanina, inhibidores de lipasa (por ejemplo, tetrahidrolipstatina, es decir orlistat), agonistas de bombesina, agentes anoréxicos (por ejemplo un agonista de bombesina), antagonistas de neuropéptido-Y, tiroxina, agentes tiromiméticos, deshidroepiandrosteronas o sus análogos, agonistas o antagonistas del receptor de glucocorticoides, antagonistas del receptor de orexina, agonistas de la proteína de unión a urocortina, agonistas del receptor péptido-1 similar a glucagon, factores neurotróficos ciliares (por ejemplo, Axokine®), proteínas paca-relacionadas humanas (AGRP - siglas inglesas), antagonistas del receptor de grelina, antagonistas del receptor de histamina 3 o agonistas inversos, agonistas del receptor de neuromidina U, y similares.

Rimonabant (SR141716A, también conocido bajo el nombre comercial AcompliaR disponible de Sanofi-Synthelabo) se puede preparar como se describe en la patente de EE.UU. nº 5.624.941. Otros agonistas de CB-1 adecuados incluyen los descritos en las patentes de EE.UU. nºs 5.747.524, 6.432.984 y 6.518.264; publicaciones de patente de EE.UU. nºs. US2004/0092520, US2004/0157839, US2004/0214855 y US2004/0214838; solicitud de patente de EE.UU. nº de serie 10/971599, presentada el 22 de octubre de 2004; y publicaciones de patente PCT nºs

WO02/076949, WO 03/075660, WO04/013120 y WO 04/012671.

Inhibidores de la secreción de apoliproteína-B/proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (apo-B/MTP) para uso como agentes anti-obesidad son inhibidores de MTP selectivos del intestino, tal como dirlotapida, descrito en la patente de EE.UU. nº 6.720.351; 4-(4-(4-(4-((2-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)-2-(4-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)piperazin-1-il)fenil-2-sec.-butil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona (R103757), descrito en las patentes de EE.UU. nºs 5.521.186 y 5.929.075; e implitapida (BAY 13-9952), descrito en la patente de EE.UU. nº 6.265.431. Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "selectivos del intestino" significa que el inhibidor de MTP tiene una mayor exposición a los tejidos gastro-intestinales frente a la exposición sistémica.

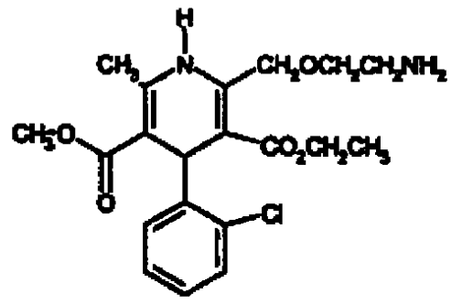
Cualquier compuesto tiromimético puede utilizarse como segundo agente en combinación con un compuesto de la presente invención. Una actividad tiromimética de este tipo se determina fácilmente por los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Atherosclerosis (1996) 126: 53-63). Una diversidad de agentes tiromiméticos es conocida por los expertos en la técnica, por ejemplo los descritos en las patentes de EE.UU. nºs 4.766.121; 4.826.876; 4.910.305; 5.061.798; 5.284.971; 5.401.772; 5.654.468; y 5.569.674. Otros agentes anti-obesidad incluyen sibutramina que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.929.629, y bromocriptina, que puede prepararse según se describe en las patentes de EE.UU. nºs 3.752.814 y 3.752.888.

Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar en combinación con otros agentes antihipertensivos. Cualquier agente antihipertensivo se puede utilizar en calidad del segundo agente en combinaciones de este tipo, y en esta memoria se proporcionan ejemplos. Una actividad antihipertensiva de este tipo se determina fácilmente por los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, mediciones de la presión sanguínea).

Ejemplos de productos actualmente comercializados que contienen agentes antihipertensivos incluyen bloqueadores del canal de calcio, tales como Cardizem , Adalat®, Calan®, Cardene®, Covera®, Dilacor®, Procardia XL®, Sular®, Tiazac®, Vascor®, Verelan®, Isoptin®, Nimotop®, Norvasc® y Plendil®; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE - siglas en inglés), tales como Accupril®, Altace®, Captopril®, Lotensin®, Mavik®, Monopril®, Prinivil®, Univasc®, Vasotec® y Zestril®.

Amlodipina y compuestos de dihidropiridina relacionados se describen en la patente de EE.UU. nº 4.572.909, que se incorpora en esta memoria como referencia, en

calidad de potentes agentes anti-isquémicos y antihipertensivos. La patente de EE.UU. nº 4.879.303, que se incorpora en esta memoria como referencia, describe sal bencenosulfonato de amlodipina (también denominada besilato de amlodipina). Amlodipina y besilato de amlodipina son bloqueadores del canal del calcio potentes y de larga duración. Como tales, amlodipina, besilato de amlodipina, maleato de amlodipina y otras sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de amlodipina tienen utilidad en calidad de agentes antihipertensivos y en calidad de agentes anti-isquémicos. El besilato de amlodipina se vende actualmente como Norvasc®. Amlodipina tiene la fórmula



Bloqueadores del canal del calcio que se encuentran dentro del alcance de esta invención incluyen, pero no se limitan a: bepridil, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.962.238 o la re-expedición de EE.UU. nº 30.577; clentiazem, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.567.175; diltiazem, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.562; fendilina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.262.977; gallopamil, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.261.859; mibefradil, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.808.605; prenilamina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.152.173; semotiadil, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.786.635; terodilina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.371.014; verapamil, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.261.859; aranipina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.572.909; bamidipina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.220.649; benidipina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 106.275; clinidipina, que puede prepararse según se describe en la patente de

EE.UU. nº 4.672.068; efonidipina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.885.284; elgodipina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.952.592; felodipina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.264.611; isradipina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.466.972; lacidipina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.801.599; lercanidipina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.705.797; manidipina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.892.875; nicardipina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.985.758; nifedipina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.485.847; nilvadipina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.338.322; nimodipina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.799.934; nisoldipina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.154.839; nitrendipina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.799.934; cinnarizina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 2.882.271; flunarizina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.773.939; lidoflazina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.267.104; lomerizina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.663.325, que puede prepararse según se describe en la patente húngara nº 151.865; etafenona, que puede prepararse según se describe en la patente alemana nº 1.265;758; y perhexilina, que puede prepararse según se describe en la patente británica nº 1.025.578. Las descripciones de la totalidad de estas patentes de EE.UU. se incorporan en esta memoria como referencia.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (inhibidores de ACE) que se encuentran dentro del alcance de esta invención incluyen, pero no se limitan a: alacepril, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.248.883; benazepril, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.410.520; captopril, que puede prepararse según se describe en las patentes de EE.UU. nºs 4.046.889 y 4.105.776; ceronapril, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.452.790; delapril, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.385.051; enalapril, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.374.829; fosinopril, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.337.201; imadapril, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.508.727;

lisinopril, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.555.502; moveltopril, que puede prepararse según se describe en la patente belga nº 893.553; perinopril, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.508.729; quinapril, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.344.949; ramipril, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.587.258; temocapril, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.699.905; y trandolapril, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.933.361. Las descripciones de la totalidad de estas patentes de EE.UU. se incorporan en esta memoria como referencia.

Antagonistas del receptor de angiotensina-II (antagonistas de A-II) que se encuentran dentro del alcance de esta invención incluyen, pero no se limitan a: candesartan, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 5.196.444; eprosartan, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 5.185.351; irbesartan, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 5.270.317; losartan, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 5.138.069; y valsartan, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 5.399.576. Las descripciones de la totalidad de estas patentes de EE.UU. se incorporan en esta memoria como referencia.

Bloqueadores del receptor beta-adrenérgico (bloqueadores beta o β) que se encuentran dentro del alcance de esta invención incluyen, pero no se limitan a: acebutolol, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.857.952; alprenolol, que puede prepararse según se describe en la solicitud de patente de Holanda nº 6.605.692; amosulalol, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.217.305; arolinolol, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.932.400; atenolol, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.663.607 ó 3.836.671; betaxolol, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.252.984; bevantolol, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.857.981; bisoprolol, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.171.370; bopindolol, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.340.541; bucumolol, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.663.570; bufetolol, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.723.476; bufuralol, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.929.836; bunitrolol, que puede prepararse según se describe en las patentes de EE.UU. nºs 3.940.489 y 3.961.071; buprandolol, que puede prepararse

según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.309.406; hidrocloruro de butiridina, que puede prepararse según se describe en la patente francesa nº 1.390.056; butofilolol, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.252.825; carazolol, que puede prepararse según se describe en la patente alemana nº 2.240.599; carteolol, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.910.924; carvedilol, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.503.067; celiprolol, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.034.009; cetamolol, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.059.622; cloranolol, que puede prepararse según se describe en la patente alemana nº 2.213.044; dilevalol, que puede prepararse según se describe en Clifton et al., Journal of Medicinal Chemistry, 1982, 25, 670; epanolol, que puede prepararse según se describe en la solicitud de publicación de patente europea nº 41.491; indenolol, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.045.482; labetalol, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.012.444; levobunolol, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.463.176; mepindolol, que puede prepararse según se describe en Seeman et al., Helv. Chim. Acta 1971, 54, 241; metipranolol, que puede prepararse según se describe en la solicitud de patente checoslovaca nº 126.471; metoprolol, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.873.600; moprolol, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.501.769; nadolol, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.935.267; nadoxolol, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.819.702; nebivalol, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.654.362; nipradilol, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.394.382; oxprenolol, que puede prepararse según se describe en la patente británica nº 1.077.603; perbutolol, que puede prepararse según se describe en las patentes suizas nºs 469.002 y 472.404; practolol, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.408.387; pronetalol, que puede prepararse según se describe en la patente británica nº 909.357; propanolol, que puede prepararse según se describe en las patentes de EE.UU. nºs 3.337.628 y 3.520.919; sotalol, que puede prepararse según se describe en Uloth et al., Journal of Medicinal Chemistry, 1966, 9, 88; sufinalol, que puede prepararse según se describe en la patente alemana nº 2.728.641; talindol, que puede prepararse según se describe en las patentes de EE.UU. nºs 3.935.259 y 4.038.313; tertatolol, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.960.891; tilisolol, que puede prepararse según se describe en la

patente de EE.UU. nº 4.129.565; timolol, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.655.663; toliprolol, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.432.545; y xibenolol, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4-018.824. Las descripciones de la totalidad de estas patentes de EE.UU. se incorporan en esta memoria como referencia.

Bloqueadores del receptor alfa-adrenérgico (bloqueadores alfa o α) que se encuentran dentro del alcance de esta invención incluyen, pero no se limitan a: amosulalol, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.217.307; arotinolol, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.932.400; dapiprazol, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.252.721; doxazosin, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.188.390; fenspirida, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.399.192; indoramina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.527.761; labetolol, naftopidil, que pueden prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.997.666; nicergolina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.228.943; prazosin, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.511.836; tamsulosin, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.703.063; tolazolina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 2.161.938; y yohimbina, que puede aislarse de fuentes naturales de acuerdo con métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Las descripciones de la totalidad de estas patentes de EE.UU. se incorporan en esta memoria como referencia.

El término "vasodilatador", en los casos en los que se utiliza en esta memoria, pretende incluir vasodilatadores cerebrales, vasodilatadores coronarios y vasodilatadores periféricos. Vasodilatadores cerebrales dentro del alcance de esta invención incluyen, pero no se limitan a: benciclano; cinnarizina; citicolina, que se pueden aislar a partir de fuentes naturales, según se describe en Kennedy et al., Journal of the American Chemical Society, 1955, 77, 250 o que se pueden sintetizar según se describe en Kennedy et al., Journal of Biological Chemistry, 1956, 222, 185; ciclandelatos, que pueden prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.663.597; ciclonicatos, que pueden prepararse según se describe en la patente alemana nº 1.910.481; dicloroacetato de diisopropilamina, que puede prepararse según se describe en la patente británica nº 862.248; ebumamonina, que puede prepararse según se describe en Hermann et al., Journal of the American Chemical Society, 1979, 101, 1540; fausidil, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº

4.678.783; fenoxedil, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.818.021; flunarizina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.773.939; ibudilast, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.850.941; lomerizina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.663.325; nafronil, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.334.096; nicanmetato, que puede prepararse según se describe en Blicke et al., Journal of the American Chemical Society, 1942, 64, 1722; nicergolina, que puede prepararse según se describe antes; nimodipina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.799.934; papaverina, que puede prepararse según se revisa en Goldberg, Chem. Prod. Chem. News, 1954, 17, 371; pentifilina, que puede prepararse según se describe en la patente alemana nº 860.217; tinofedrina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.563.997; vincamina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.770.724; vinpocetina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.035.750; y viquidil, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 2.500.444. Las descripciones de la totalidad de estas patentes de EE.UU. se incorporan en esta memoria como referencia.

Vasodilatadores coronarios dentro del alcance de esta invención incluyen, pero no se limitan a: amotrifeno, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.010.965; bendazol, que puede prepararse según se describe en J. Chem. Soc. 1958, 2426; hemisuccinato de benfurodilo, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.355.463; benziodarona, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.012.042; cloracizina, que puede prepararse según se describe en la patente británica nº 740.932; cromonar, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.282.938; clobenfural, que puede prepararse según se describe en la patente británica nº 1.160.925; clonitrato, que puede prepararse a partir de propanodiol de acuerdo con métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, véase Annalen, 1870, 155, 165; cloricromen, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.452.811; dilazep, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.532.685; dipiridamol, que puede prepararse según se describe en la patente británica nº 807.826; dropenilamina, que puede prepararse según se describe en la patente alemana nº 2.521.113; efloxato, que puede prepararse según se describe en las patentes británicas nºs 803.372 y 824.547; tetranitrato de eritritilo, que puede prepararse por nitración de eritritilo de acuerdo con métodos bien conocidos por los expertos en la técnica;

etafenona, que puede prepararse según se describe en la patente alemana nº 1.265.758; fendilina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.262.977; floredil, que puede prepararse según se describe en la patente alemana nº 2.020.464; ganglefeno, que puede prepararse según se describe en la patente de la U.R.S.S. nº 115.905; hexestrol, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 2.357.985; hexobendina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.267.103; tosilato de itramina, que puede prepararse según se describe en la patente sueca nº 168.308; khellin, que puede prepararse según se describe en Baxter et al., Journal of the American Chemical Society, 1949, S30; lidoflazina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.267.103; hexanitrato de manitol, que puede prepararse por nitración de manitol de acuerdo con métodos bien conocidos por los expertos en la técnica; medibazina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.119.826; nitroglicerina; tetranitrato de pentaeritritol, que puede prepararse por nitración de pentaeritritol de acuerdo con métodos bien conocidos por los expertos en la técnica; pentrinitrol, que puede prepararse según se describe en la patente alemana nº 636.422-3; perhexilina, que puede prepararse según se describe antes; pimefilina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.350.400; prenilamina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.152.173; nitrato de propatilo, que puede prepararse según se describe en la patente francesa nº 1.103.113; trapidilo, que puede prepararse según se describe en la patente de Alemania del Este nº 55.956; tricromilo, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 2.769.015; trimetazidina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.262.852; fosfato de trolnitrato, que puede prepararse por nitración de trietanolamina, seguida de precipitación con ácido fosfórico de acuerdo con métodos bien conocidos por los expertos en la técnica; visnadina, que puede prepararse según se describe en las patentes de EE.UU. nºs 2.816.118 y 2.980.699. Las descripciones de la totalidad de estas patentes de EE.UU. se incorporan en esta memoria como referencia.

Vasodilatadores periféricos dentro del alcance de esta invención incluyen, pero no se limitan a: nicotinato de aluminio, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 2.970.082; bametan, que puede prepararse según se describe en Corrigan et al., Journal of the American Chemical Society, 1945, 67, 1894; benciclano, que puede prepararse según se describe antes; betahistidina, que puede prepararse según se describe en Walter et al., Journal of the American Chemical Society, 1941, 63, 2771; bradiquinina, que puede prepararse según se describe en Hamburg et al., Arch.

Biochem. Biophys. 1958, 76, 252; brovincamina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.146.643; bufenioda, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.542.870; buflomedil, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.895.030; butalamina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.338.899; cetiedilo, que puede prepararse según se describe en la patente francesa nº 1.460.571; ciclonicato, que puede prepararse según se describe en la patente alemana nº 1.910.481; cinepazida; que puede prepararse según se describe en la patente belga nº 730.345; cinnarizina, que puede prepararse según se describe antes; ciclandelato, que puede prepararse según se describe antes; dicloroacetato de diisopropilamina, que puede prepararse según se describe antes; eledoisina, que puede prepararse según se describe en la patente británica nº 984.810; fenoxedil, que puede prepararse según se describe antes; flunarizina, que puede prepararse según se describe antes; hepronicato, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.384.642; ifenprodil, que puede prepararse según se describe antes; iloprost, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.692.464; niacinato de inositol, que puede prepararse según se describe en Badgett et al., Journal of the American Chemical Society, 1947, 69, 2907; isoxsuprina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.056.836; kalidina, que puede prepararse según se describe en Biochem. Biophys. Res. Commun. 1961, 6, 210; calicreína, que puede prepararse según se describe en la patente alemana nº 1.102.973; moxisilato, que puede prepararse según se describe en la patente alemana nº 905.738; nafronilo, que puede prepararse según se describe antes; nicametato, que puede prepararse según se describe antes; nicergolina, que puede prepararse según se describe antes; nicofuranosa, que puede prepararse según se describe en la patente suiza nº 366.523; nilidrina, que puede prepararse según se describe en las patentes de EE.UU. nº 2.661.372 y 2.661.373; pentifilina, que puede prepararse según se describe antes; pentoxifilina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.422.107; piribedilo, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.299.067; protaglandina E_1, que puede prepararse por cualquiera de los métodos a los que se hace referencia en Merck Index. duodécima edición, Budaveri, Ed., New Jersey, 1996, pág. 1353; suloctidilo, que puede prepararse según se describe en la patente alemana nº 2.334.404; tolazolina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 2.161.938; y niacinato de xantinol, que puede prepararse según se describe en la patente alemana nº 1.102.750 o Korbonits et al., Acta. Pharm. Hung.

1968, 38, 98. Las descripciones de la totalidad de estas patentes de EE.UU. se incorporan en esta memoria como referencia.

El término "diurético", dentro del alcance esta invención, pretende incluir derivados de benzotiadizina diuréticos, compuestos de organomercurio diuréticos, purinas diuréticas, esteroides diuréticos, derivados de sulfonamida diuréticos, uracilos diuréticos y otros agentes diuréticos, tales como amanozina, que puede prepararse según se describe en la patente austriaca nº 168.063; amilorida, que puede prepararse según se describe en la patente belga nº 639.386; arbutina, que puede prepararse según se describe en Tschitschibabin, Annalen, 1930, 479, 303; clorazanil, que puede prepararse según se describe en la patente austriaca nº 168.063; ácido etacrínico, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.255.241; etozolin, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.072.653; hidracarbazina, que puede prepararse según se describe en la patente británica nº 856.409; isosorbida, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.160.641; manitol; metocalcona, que puede prepararse según se describe en Freudenberg et al., Ber., 1957, 90, 957; muzolimina, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.018.890; perhexilina, que puede prepararse según se describe antes; ticrinafen, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.758.506; triamtereno, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.081.230; y urea. Las descripciones de todas estas patentes de EE.UU. se incorporan en esta memoria como referencia.

Derivados de benzotiadiazina diuréticos dentro del alcance de esta invención incluyen, pero no se limitan a: altiazida, que puede prepararse según se describe en la patente británica nº 902.658; bendroflumetiazida, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.265.573; benztiazida, McManus et al., 136ª Am. Soc. Meeting (Atlantic City, Septiembre 1959), Abstract of papers, páginas 13-O; benzilhidroclorotiazida, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.108.097; butiazida, que puede prepararse según se describe en las patentes británicas nºs 861.367 y 885.078; clorotiazida, que puede prepararse según se describe en las patentes de EE.UU. nºs 2.809.194 y 2.937.169; ciclopentiazida, que puede prepararse según se describe en la patente belga nº 587.225; ciclotiazida, que puede prepararse según se describe en Whitehead et al., Journal of Organic Chemistry, 1961, 26, 2814; epitiazida, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.009.911; etiazida, que puede prepararse según se describe en la patente británica nº 861.367; fenquizona, que puede prepararse según se describe en la

patente de EE.UU. nº 3.870.720; indapamida, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.565.911; hidroclorotiazida, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.164.588; hidroflumetiazida, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.254.076; metilclotiazida, que puede prepararse según se describe en Close et al., Journal of the American Chemical Society, 1960, 82, 1132; meticrano, que puede prepararse según se describe en las patentes francesas nºs M2790 y 1.365.504; metolazona, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.360.518; paraflutizida, que puede prepararse según se describe en la patente belga nº 620.829; politiazida, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.009.911; quinetazona, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 2.976.289; teclotiazida, que puede prepararse según se describe en Close et al., Journal of the American Chemical Society, 1960, 82, 1132; y triclormetiazida, que puede prepararse según se describe en deStevens et al., Experientia, 1960, 16, 113. Las descripciones de todas estas patentes de EE.UU. se incorporan en esta memoria como referencia.

Derivados de sulfonamida diuréticos dentro del alcance de esta invención incluyen, pero se limitan a: acetazolamida, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 2.980.679; ambusida, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.188.329; azosemida, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.665.002; bumetanida, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.364.583; butazolàmida, que puede prepararse según se describe en la patente británica nº 769.757; cloraminofenamida, que puede prepararse según se describe en las patentes de EE.UU. nºs 2.809.194, 2.965.655 y 2.965.656; clofenamida, que puede prepararse según se describe en Olivier, Rec. Trav. Chim., 1918, 37, 307; clopamida, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.459.756; clorexolona, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.183.243; disulfamida, que puede prepararse según se describe en la patente británica nº 851.287; etoxolamida, que puede prepararse según se describe en la patente británica nº 795.174; furosemida, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.058.882; mefrusida, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.356.692; metazolamida, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 2.783.241; piretanida, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.010.273; torasemida, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 4.018.929; tripamida, que puede prepararse según se describe en la patente

japonesa nº 73 05.585; y xipamida, que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. nº 3.567.777. Las descripciones de todas estas patentes de EE.UU. se incorporan en esta memoria como referencia.

La osteoporosis es una enfermedad del esqueleto, sistémica, caracterizada por una baja masa ósea y un deterioro del tejido óseo, con un subsiguiente incremento en la fragilidad del hueso y en la susceptibilidad a la fractura. En los Estados Unidos, este estado afecta a más de 25 millones de personas y provoca más de 1,3 millones de fracturas cada año, incluidas 500.000 fracturas de la espina dorsal, 250.000 fracturas de la cadera y 240.000 fracturas de la muñeca. Las fracturas de la cadera son la consecuencia más grave de la osteoporosis, muriéndo un 5-20% de los pacientes en el espacio de un año, y quedando incapacitados más del 50% de los supervivientes.

La gente de edad son los que están expuestos al mayor riesgo de osteoporosis y, por lo tanto, se presume que el problema aumentará significativamente con el envejecimiento de la población. Se estima que la incidencia de las fracturas en todo el mundo aumente tres veces a lo largo de los siguientes 60 años, y un estudio ha estimado que existirán en todo el mundo 4,5 millones de fracturas de cadera en el 2050.

Las mujeres encuentran aún mayor riesgo en la osteoporosis que los hombres. Las mujeres experimentan una acusada aceleración de la pérdida ósea durante los cinco años después de la menopausia. Otros factores que aumentan el riesgo incluyen el fumar, el abuso de alcohol, un estilo de vida sedentario y baja ingesta de calcio.

Los expertos en la técnica reconocerán que en unión con los compuestos de la presente invención se pueden utilizar agentes anti-resorción (por ejemplo progestinas, polifosfonatos, bisfosfonato(s), agonistas/antagonistas de estrógenos, estrógeno, combinaciones de estrógeno/progestina, Premarin®, estrona, estriol ó 17α- ó 17β-etinil-estradiol).

Progestinas a título de ejemplo están disponibles de fuentes comerciales e incluyen: acetofenida de algestona, altrenogest, acetato de amadinona, acetato de anagestona, acetato de clormadinona, cingestol, acetato de clogestona, acetato de clomegestona, acetato de delmadinona, desogestrel, dimetisterona, dihidrogesterona, etinerona, diacetato de etinodiol, etonogestrel, acetato de flurogestona, gestaclona, gestodeno, caproato de gestonorona, gestrinona, haloprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, levonorgestrel, linestrenol, medrogestona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de melengestrol, diacetato de metinodiol, noretindrona, acetato de noretindrona, noretinodrel, norgestimato, norgestomet, norgestrel, fenopropionato de oxogestona, progesterona, acetato de quingestanol, quingestrona y

tigestol.

Progestinas preferidas son medroxiprogesterona, noretindrona y noretinodrel.

Polifosfonatos que inhiben la resorción de los huesos a título de ejemplo incluyen polifosfonatos del tipo descrito en la patente de EE.UU. 3.683.080, cuya descripción se incorpora en esta memoria como referencia. Polifosfonatos preferidos son difosfonatos geminales (a los que también se alude como cis-fosfonatos). Tiludronato disódico es un polifosfonato especialmente preferido. El ácido ibandrónico es un polifosfonato especialmente preferido. Alendronato y resindronato son polifosfonatos especialmente preferidos. Ácido zoledrónico es un polifosfonato especialmente preferido. Otros polifosfonatos preferidos son ácido 6-amino-1-hidroxi-hexiliden-bisfosfónico y ácido 1-hidroxi-3-(metilpentilamino)-propiliden-bisfosfónico. Los polifosfonatos se pueden administrar en forma del ácido, o de una sal de metal alcalino o una sal de metal alcalinotérreo soluble. Están igualmente incluidos ésteres hidrolizables de los polifosfonatos. Ejemplos específicos incluyen ácido etano-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido metano difosfónico, ácido pentano-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido metano-dicloro-difosfónico, ácido metano-hidroxi-difosfónico, ácido etano-1-amino-1,1-difosfónico, ácido etano-2-amino-1,1-difosfónico, ácido propano-3-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido propano-N,N-dimetilmetil-3-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido propano-3,3-dimetil-3-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido fenil-amino-metano-difosfónico, ácido N,N-dimetilamino-metano-difosfónico, ácido N(2-hidroxietil)-amino-metano-difosfónico, ácido butano-4-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido pentano-5-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido hexano-6-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico y sus ésteres y sales farmacéuticamente aceptables.

En particular, los compuestos de esta invención se pueden combinar con un agonista/antagonista de estrógenos de mamíferos. En el aspecto de combinación de esta invención se puede utilizar cualquier agonista/antagonista de estrógenos. La expresión agonista/antagonista de estrógenos se refiere a compuestos que se unen con el receptor de estrógenos, inhiben el vuelco del hueso y/o previenen la pérdida de hueso. En particular, en esta memoria se describen agonistas de estrógenos en calidad de compuestos químicos capaces de unirse a los sitios del receptor de estrógeno en el tejido de mamíferos y que simulan las acciones del estrógeno en uno o más tejidos. Antagonistas de estrógenos se definen en esta memoria como compuestos químicos capaces de unirse a los sitios del receptor de estrógeno en tejido de mamíferos y que bloquean las acciones de estrógenos en uno o más tejidos. Actividades de este tipo se determinan fácilmente por los expertos en la técnica de ensayos convencionales

incluidos ensayos de unión del receptor de estrógeno, métodos convencionales histomorfométricos y densitométricos de los huesos, y Eriksen E.F. et al., Bone Histomorphometry, Raven Press, Nueva York, 1994, páginas 1-74; Grier S.J. et al., The Use of Dual-Energy X-Ray Absorptiometry in Animals, Inv. Radiol., 1996, 31(1): 50-62; Wahner H.W. y Fogelman I., The Evaluation of. Osteoporosis: Dual Energy X-Ray Absorptiometry in Clinical Practice., Martin Dunitz Ltd., Londres 1994, páginas 1-296). Una diversidad de estos compuestos se describe y referencia en lo que sigue.

Otro agonista/antagonista de estrógenos preferido es ácido 3-(4-(1,2-difenil-but-1-enil)-fenil)-acrílico, que se describe en Willson et al., Endocrinology, 1997, 138, 3901-3911.

Otro agonista/antagonista de estrógenos preferido es tamoxifen: (etanamina, (Z)-2-, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato de 2-(4-(1,2-difenil-1-butenil)fenoxi)-N,N-dimetilo (1:1)) y compuestos relacionados que se describen en la patente de EE.UU. 4.536.516, cuya descripción se incorpora en esta memoria como referencia.

Otro compuesto relacionado es 4-hidroxi tamoxifen, que se describe en la patente de EE.UU. 4.623.660, cuya descripción se incorpora en esta memoria como referencia.

Un agonista/antagonista de estrógenos preferido es raloxifeno: (6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tien-3-il)(4-(2-(1-piperidinil)etoxi)fenil)-hidrocloruro de metanona) que se describe en la patente de EE.UU. 4.418.068, cuya descripción se incorpora en esta memoria como referencia.

Otro agonista/antagonista de estrógenos preferido es toremifeno: etanamina, (Z)-,2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato de 2-(4-(4-cloro-1,2-difenil-1-butenil)fenoxi)-N,N-dimetilo (1:1)), que se describe en la patente de EE.UU. 4.996.225, cuya descripción se incorpora en esta memoria como referencia.

Otro agonista/antagonista de estrógenos preferido es centcromano: 1-(2-((4-(-metoxi-2,2-dimetil-3-fenil-croman-4-il)-fenoxi)-etil)-pirrolidina, que se describe en la patente de EE.UU. 3.822.287, cuya descripción se incorpora en esta memoria como referencia. También se prefiere levormeloxifeno.

Otro agonista/antagonista de estrógeno preferido es idoxifeno: (E)-1-(2-(4-(1-(4-yodo-fenil)-2-fenil-buti-1-enil)-fenoxi-etil)-pirrolidinona, que se describe en la patente de EE.UU. 4.839.155, cuya descripción se incorpora en esta memoria como referencia.

Otro agonista/antagonista de estrógenos preferido es 2-(4-metoxi-fenil)-3-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenoxi]-benzo[b]tiofen-6-ol, que se describe en la patente de EE.UU. nº 5.488.058, cuya descripción se incorpora en esta memoria como referencia.

Otro agonista/antagonista de estrógenos preferido es 6-(4-hidroxi-fenil)-5-(4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil)-naftalen-2-ol, que se describe en la patente de EE.UU. nº 5.484.795, cuya descripción se incorpora en esta memoria como referencia.

Otro agonista/antagonista de estrógenos preferido es (4-(2-(2-aza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-etoxi)-fenil)-(6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo[b]tiofen-3-il)-metanona, que se describe, junto con métodos de preparación, en la publicación PCT nº WO 95/10513, cedida a Pfizer Inc.

Otro agonista/antagonista de estrógenos preferido incluye los compuestos TSE-424 /Wyeth-Ayerist Laboratories) y arazoxifeno.

Otros agonistas/antagonistas de estrógeno preferido incluyen compuestos según se describen en la patente de EE.UU. nº 5.552.412, comúnmente cedida, cuya descripción se incorpora en esta memoria como referencia. Compuestos especialmente preferidos descritos en ella son:

cis-6-(4-fluoro-fenil)-5-(4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

(-)-*cis*-6-fenil-5-(4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol, (también conocido como lasofoxifeno);

cis-6-fenil-5-(4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol,

cis-1-(6'-pirrolidinoetoxi-3'-piridil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;

1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4''-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

cis-6-(4-hidroxifenil)-5-(4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol; y

1-(4'-pirrolidinoletoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

Otros agonistas/antagonistas de estrógenos se describen en la patente de EE.UU. 4.133.814 (cuya descripción se incorpora en esta memoria como referencia). La patente de EE.UU. 4.133.814 describe derivados de 2-fenil-3-aroilbenzotiofeno y 2-fenil-3-aroil-benzotiofeno-1-óxido.

Otros agentes anti-osteoporosis, que se pueden utilizar en calidad del segundo agente en combinación con un compuesto de la presente invención, incluyen, por ejemplo, los siguientes: hormona paratiroides (PTH - siglas inglesas) (un agente anabólico de los huesos); agentes secretores de la hormona paratiroides (PTH) (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. nº 6.132.774), en particular antagonistas del receptor del calcio; calcitonina; y vitamina D y análogos de vitamina D.

Cualquier modulador del receptor de andrógenos selectivo (SARM-siglas en inglés), se puede utilizar en combinación con un compuesto de la presente invención. Un

modulador del receptor de andrógenos selectivo (SARM) es un compuesto que posee actividad androgénica y que ejerce efectos selectivos del tejido. Compuestos de SARM pueden actuar en calidad de agonistas, agonistas parciales, antagonistas parciales o antagonistas del receptor de andrógenos. Ejemplos de SARMs adecuados incluyen compuestos, tal como acetato de ciproterona, clormadinona, flutamida, hidroxiflutamida, bicalutamida, nilutamida, espironolactona, derivados de 4-(trifluorometil)-2(1H)-pirrolidino[3,2-g]quinolina, derivados de 1,2-dihidropiridino[5,6-g]quinolina y derivados de piperidino[3,2-g]quinolinona.

Cipterona, también conocida como (1b,2b)-6-cloro-1,2-dihidro-17-hidroxi-3'H-ciclopropa[1,2]pregna-1,4,6-trieno-3,20-diona se describe en la patente de EE.UU. 3.234.093. Clormadinona, también conocida como 17-(acetiloxi)-6-cloropregna-4,6-dieno-3,20-diona, en su forma acetato, actúa como un anti-andrógeno y se describe en la patente de EE.UU. 3.485.852. Nilutamida, también conocida como 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-2,4-imidazolidinadiona y por su nombre comercial Nilandron , se describe en la patente de EE.UU. 4.097.578. Flutamida, también conocida como 2-metil-N-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil] propanamida y por el nombre comercial Eulexin R, se describe en la patente de EE.UU. 3.847.988. Bicalutamida, también conocida como 4'-ciano-a',a',a'-trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-m-toluidida y por su nombre comercial Casodex®, se describe en el documento EP-100172. Los enantiómeros de bicutamida se comentan por Tucker y Chesterton, *J. Med. Chem.* 1988, 31, 885-887. Se ha sugerido que hidroxiflutamida, un conocido antagonista del receptor de andrógenos en la mayoría de los tejidos, actúa como un SARM en cuanto a los efectos sobre la producción de IL-6 por parte de osteoblastos, según se describe en Hofbauer et al. *J. Bone Miner.* Res. 1999, 14, 1330-1337. SARMs adicionales han sido descritos en la patente de EE.UU. 6.017.924; documentos WO 01/16108, WO 01/16133, WO 01/16139, WO 02/00617, WO 02/16310, la publicación de la solicitud de patente nº US 2002/0099096, la publicación de la solicitud de patente nº US 2003/0022868, documentos WO 03/011302 y WO 03/011824. Todas las referencias anteriores se incorporan con ello como referencia en esta memoria.

Los materiales de partida y los reactivos para los compuestos antes descritos están también fácilmente disponibles o se pueden fácilmente sintetizar por los expertos en la técnica utilizando métodos convencionales de síntesis orgánica. Por ejemplo, muchos de los compuestos utilizados en esta memoria están relacionados con o se derivan de compuestos en los que existe un gran interés científico y una necesidad comercial y, por consiguiente, muchos compuestos de este tipo están comercialmente

disponibles o se reseñan en la bibliografía o se preparan fácilmente a partir de otras sustancias comúnmente disponibles, por métodos que se reseñan en la bibliografía.

Algunos de los compuestos de esta invención o compuestos intermedios en su síntesis tienen átomos de carbono asimétricos y, por lo tanto, son enantiómeros o diastereoisómeros. Mezclas diastereoisómeras se pueden separar en sus diastereoisómeros individuales sobre la base de sus diferencias físico-químicas, por métodos conocidos per se, por ejemplo mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar, por ejemplo, por métodos de HPLC quiral o convirtiendo la mezcla de enantiómeros en una mezcla de diastereoisómeros mediante la reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un alcohol), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. También, una mezcla de enantiómeros de los compuestos o un compuesto intermedio en su síntesis que contienen un resto de carácter ácido o básico se puede separar en sus enantiómeros puros correspondientes, formando una sal diastereoisómera con una base o ácido quiral ópticamente puro (por ejemplo 1-fenil-etilamina, tartrato de dibencilo o ácido tartárico) y separando los diastereoisómeros mediante cristalización fraccionada, seguido de neutralización para disgregar la sal, proporcionando así los correspondientes enantiómeros puros. La totalidad de estos isómeros, incluidos diastereoisómeros, enantiómeros y mezclas de los mismos, se considera parte de esta invención para todos los compuestos de la presente invención, incluidos los compuestos de la presente invención. También, alguno de los compuestos de esta invención son atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de esta invención.

Más específicamente, los compuestos de esta invención se pueden obtener en forma enriquecida en cuanto a los enantiómeros resolviendo el racemato del compuesto final o un compuesto intermedio en su síntesis, empleando cromatografía (preferiblemente cromatografía líquida a alta presión [HPLC]) o una resina asimétrica (preferiblemente Chiralcel® AD u OD (obtenida de Chiral Technologies, Exton, Pensilvania)), con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo (preferiblemente heptano o hexano) que contiene entre 0 y 50% de isopropanol (preferiblemente entre 2 y 20%) y entre 0 y 5% de una alquilamina (preferiblemente 0,1% de dietilamina). La concencentración del producto que contiene fracciones proporciona los materiales deseados.

Algunos de los compuestos de esta invención son de carácter ácido y forman una sal con un catión farmacéuticamente aceptable. Algunos de los compuestos de esta

invención son de carácter básico y forman una sal con un anión farmacéuticamente aceptable. Todas estas sales están dentro del alcance de esta invención y se pueden preparar por métodos convencionales, tal como reuniendo las entidades de carácter ácido y básico, habitualmente en una relación estequiométrica, en un medio acuoso, no acuoso o parcialmente acuoso, según sea apropiado. Las sales se recuperan por filtración, por precipitación con un no disolvente, seguido de filtración, por evaporación del disolvente o, en el caso de soluciones acuosas, por liofilización, según sea apropiado. Los compuestos se pueden obtener en forma cristalina mediante disolución en uno o más disolventes apropiados, tal como etanol, hexanos o mezclas de agua/etanol.

Además, cuando los compuestos de esta invención forman hidratos o solvatos, también están dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de esta invención, sus profármacos y las sales de este tipo de compuestos y profármacos están todos destinados al uso terapéutico en calidad de agentes que inhiben la actividad de la proteína de transferencia de éster colesterílico en mamíferos, particularmente seres humanos. Así, los compuestos de esta invención elevan el HDL-colesterol en plasma, sus componentes asociados y las funciones realizadas por ellos en mamíferos, particularmente en seres humanos. En virtud de su actividad, estos agentes también reducen los niveles en plasma de triglicéridos, VLDL-colesterol, Apo-B, LDL-colesterol y sus componentes asociados en mamíferos, particularmente seres humanos. Además, estos compuestos son útiles para equilibrar el LDL-colesterol y el HDL-colesterol. Por tanto, estos compuestos son útiles para el tratamiento y la corrección de las diversas dislipidemias que se observan están asociadas con el desarrollo y la incidencia de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular, incluida la enfermedad arterial coronaria, enfermedad cardiaca coronaria, enfermedad vascular coronaria, enfermedad vascular periférica, hipoalfalipoproteinemia, hiperbetalipoproteinemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipercolesterolemia familiar, baja HDL y componentes asociados, elevada LDL y componentes asociados, Lp(a) elevada, elevada LDL pequeña densa, elevada VLDL y componentes asociados y lipemia post-prandial.

Además, la introducción de un gen CETP funcional en un animal que carece de CETP (ratón) da como resultado niveles reducidos en HDL (Agellon, L.B., et al: *J. Biol. Chem.* (1991) 266: 10796-10801) y una susceptibilidad incrementada a la aterosclerosis (Marotti, K.R. et al: *Nature* (1993) 364: 73-75). También, la inhibición de la actividad de CETP con un anticuerpo inhibidor eleva el HDL-colesterol en hámsteres (Evans, G.J., et

al: *J. of Lipid Research* (1994) 35: 1634-1645) y conejos (Whitlock, M.E., et al: *J. Clin. Invest.* (1989) 84: 129-137). La supresión de CETP incrementado en plasma mediante la inyección intravenosa con oligodesoxinucleótidos antisentido contra ARNm de CETP redujo la aterosclerosis en conejos alimentados con colesterol (Sugano, M., et al: *J. of Biol. Chem.* (1998) 273: 5033-5036). De manera importante, sujetos humanos deficientes en CETP del plasma, debido a una mutación genética, poseen niveles de HDL-colesterol en plasma acusadamente elevados y apolipoproteína A-I, el principal componente de apoproteína de HDL. Además, la mayoría demuestran LDL-colesterol en plasma y apolipoproteína B (el componente principal de apolipoproteína de LDL) acusadamente disminuidos (Inazu, A., Brown, M.L., Hesler, C.B., et al.; *N. Engl. J. Med.* (1990) 323: 1234-1238).

Dada la correlación negativa entre los niveles de HDL-colesterol y lipoproteínas asociadas a HDL, y la correlación positiva entre triglicéridos, LDL-colesterol y sus apolipoproteínas asociadas en la sangre con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas, los compuestos de esta invención, sus profármacos y las sales de este tipo de compuestos y profármacos, en virtud de su acción farmacológica, son útiles para la prevención, la detención y/o la regresión de la ateroesclerosis y de sus estados patológicos asociados. Estos incluyen trastornos cardiovasculares (por ejemplo, angina, isquemia, isquemia cardiaca e infarto de miocardio), complicaciones debidas a terapias de enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, lesión por reperfusión y restenosis angioplástica), hipertensión, riesgo cardiovascular elevado asociado con la hipertensión, apoplejía, aterosclerosis asociada con el trasplante de órganos, enfermedad cerebrovascular, disfunción cognitiva (incluida, pero no limitada a demencia secundaria a la aterosclerosis, ataques isquémicos cerebrales transitorios, neurodegeneración, deficiencia neuronal e inicio retardado o procesión de la enfermedad de Alzheimer), niveles elevados de estrés oxidativo, niveles elevados de proteína C-reactiva, síndrome metabólico y niveles elevados de HbA1C.

Debido a los efectos beneficiosos ampliamente asociados con niveles elevados de HDL, un agente que inhiba la actividad de CETP en seres humanos en virtud de su capacidad incrementadora de HDL, proporciona también vías valiosas para la terapia de un cierto número de otros sectores patológicos.

Así, dada la capacidad de los compuestos de esta invención, de sus profármacos y de las sales de compuestos y profármacos de este tipo de alterar la composición de la lipoproteína a través de la inhibición de la transferencia de éster colesterólico, estos compuestos son de uso en el tratamiento de complicaciones

vasculares asociadas con diabetes, anormalidades de lipoproteínas asociadas con diabetes y disfunción sexual asociada con diabetes y enfermedad vascular. La hiperlipidemia está presente en la mayoría de los sujetos con diabetes mellitus (Howard, B.V. 1987. J. Lipid Res. 28, 613). Incluso en presencia de niveles normales en lípidos, los sujetos diabéticos experimentan un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (Kannel, W.B. y McGee, D.L. 1979, Diabetes Care 2, 120). Se sabe que la transferencia de éster colesterílico mediada por CETP está anormalmente incrementada en diabetes tanto dependiente de insulina (Bagdade, J.D., Subbaiah, P.V. y Ritter, M.C. 1991. Eur. J. Clin. Invest. 21, 161) como en diabetes no dependiente de insulina (Bagdade. J.D., Ritter, M.C., Lane, J. y Subbaiah. 1993. Atherosclerosis 104, 69). Se ha sugerido que el incremento anormal en la transferencia de colesterol da como resultado cambios en la composición de las lipoproteínas, particularmente para VLDL y LDL que son más aterogénicas (Bagdade, J.D., Wagner, J.D., Rudel, L.L., y Clarkson, T.B. 1995. J. Lipid Res. 36, 759). Estos cambios no serían necesariamente observados durante un rastreo rutinario de lípidos. Así, la presente invención resultará útil para reducir el riesgo de complicaciones vasculares como resultado del estado diabético.

Los agentes descritos son útiles en el tratamiento de la obesidad y de un riesgo cardiovascular elevado, asociado con la obesidad. Tanto en primates humanos (Radeau, T., Lau, P., Robb, M., McDonnell, M., Aihaud, G. y McPherson, R., 1995. *Journal of Lipid Research.* 36 (12): 2552-61) como no humanos (Quinet, E., Tall, A., Ramakrishnan, R. y Rudel, L., 1991. *Journal of Clinical Investigation.* 87 (5): 1559-66), el ARNm de CETP se expresa a niveles elevados en el tejido adiposo. El mensaje adiposo aumenta con la ingesta de grasas (Martin, L. J., Connelly, P.W., Nancoo, D., Wood, N., Zhang, Z. J., Maguire, G., Quinet, E., Tall, A.R., Marcel, Y.L. y McPherson, R., 1993. *Journal of Lipid Research.* 34 (3): 437-46), y se traduce en una proteína de transferencia funcional y a través de la secreción contribuye significativamente a los niveles de CETP en plasma. En adipocitos humanos, la mayoría del colesterol es proporcionada por LDL y HDL en plasma (Fong, B.S., y Angel, A., 1989. *Biochimica et Biophysica Acta.* 1004 (1): 53-60). La ingesta de éster colesterílico de HDL depende en gran parte de CETP (Benoist, F., Lau, P., McDonnell, M., Doelle, H., Milne, R. y McPherson, R., 1997. *Journal of Biological Chemistry.* 272 (38): 23572-7). Esta capacidad de CETP para estimular la ingesta de HDL-colesteril, unida con la unión reforzada de HDL a los adipocitos en sujetos obesos (Jimenez, J. G., Fong, B., Julien, P., Despres, J. P., Rotstein, L., y Angel, A., 1989. *International Journal of Obesity.* 13(5): 699-709), sugiere un papel para CETP, no sólo al generar el bajo fenotipo de HDL para estos sujetos, sino en el desarrollo de la

propia obesidad al fomentar la acumulación de colesterol. Los inhibidores de la actividad de CETP que bloquean este proceso sirven, por lo tanto, como útiles adyuvantes a la terapia dietética al provocar una reducción de peso.

Inhibidores de CETP son útiles en el tratamiento de la inflamación debido a sepsis Gram-negativa y al choque séptico. Por ejemplo, la toxicidad sistémica de sepsis Gram-negativa se debe, en gran parte, a la endotoxina, un lipopolisacárido (LPS) liberado de la superficie exterior de las bacterias que provoca una amplia respuesta inflamatoria. El lipopolisacárido puede formar complejos con lipoproteínas (Ulevitch, R.J., Johnston, A.R., y Weinstein, D.B., 1981. J. Clin. Invest. 67, 827-37). Estudios in vitro han demostrado que la unión de LPS a HDL reduce sustancialmente la producción y liberación de mediadores de la inflamación (Ulevitch, R.J., Johnston, A.R., 1978. J. Clin. Invest. 62, 1313-24). Estudios in vivo han demostrado que ratones transgénicos que expresan apo-AI humana y niveles elevados en HDL están protegidos frente al choque séptico (Levine, D.M., Parker, T.S., Donnelly,, T.M., Walsh, A.M., y Rubin, A.L. 1993. Proc. Natl. Acad. Sci. 90, 12040-44). De manera importante, la administración de HDL reconstituida a seres humanos enfrentados con entoxina dio como resultado una respuesta inflamatoria disminuida (Pajkrt, D., Doran, J.E., Koster, F., Lerch, P.G., Arnet, B., van der Poll, T., ten Cate, J.W., y van Deventer, S.J.H. 1996. J. Exp. Med. 184, 1601-08). Los inhibidores de CETP, en virtud del hecho de que elevan los niveles de HDL, atenúan el desarrollo de la inflamación y el choque séptico.

La utilidad de los compuestos de la invención, de sus profármacos y de las sales de compuestos y profármacos de este tipo en calidad de agentes médicos en el tratamiento de las enfermedades/estados antes descritos en mamíferos (por ejemplo, seres humanos, varones o hembras) se demuestra por la actividad de los compuestos de esta invención en ensayos convencionales y en el ensayo *in vivo* descrito más abajo. El ensayo *in vivo* (con modificaciones apropiadas dentro de la experiencia en la técnica) se puede utilizar para determinar la actividad de otros agentes controladores de lípidos o triglicéridos, así como de los compuestos de esta invención. Ensayos de este tipo proporcionan también medios con los que las actividades de los compuestos de esta invención, sus profármacos y las sales de compuestos y profármacos de este tipo (o de los otros agentes descritos en esta memoria) se pueden comparar unas con otras y con las actividades de otros compuestos conocidos. Los resultados de estas comparaciones son útiles para determinar los niveles de dosificación en mamíferos, incluidos seres humanos, para el tratamiento de enfermedades de este tipo.

Los siguientes protocolos pueden variarse naturalmente por parte de los

expertos en la técnica.

La actividad hiperalfacolesterolémica de los compuestos se puede determinar verificando el efecto de estos compuestos sobre la acción de la proteína de transferencia de éster colesterílico midiendo la relación de transferencia relativa de lípidos radiomarcados entre fracciones de lipoproteínas, esencialmente según se describe previamente por Morton en J. Biol. Chem. 256, 11992, 1981 y por Dias en Clin. Chem. 34, 2322, 1988.

ENSAYO IN VITRO DE CETP

Lo que sigue es una breve descripción de ensayos de la transferencia de éster colesterílico en plasma humano al 97% (entero) o diluido (*in vitro*) y plasma animal (*ex vivo*): la actividad de CETP en presencia o ausencia de fármaco se somete a ensayo al determinar la transferencia de oleato de colesterilo (CO – siglas inglesas) marcado con ^{3}H desde el trazador exógeno HDL o LDL a la fracción de lipoproteína noHDL o HDL en plasma humano, respectivamente, o desde LDL marcado con ^{3}H a la fracción de HDL en plasma animal. Los sustratos de lipoproteína humana marcados se preparan de manera similar al método descrito por Morton, en el que se emplea la actividad de CETP endógena en plasma para transferir ^{3}H-CO de liposomas de fosfolípidos a la totalidad de las fracciones de lipoproteínas en el plasma. LDL y HDL marcadas con ^{3}H se aíslan subsiguientemente mediante ultracentrifugación secuencial en los cortes de densidad de 1019-1063 y 1,10-1,21 g/ml, respectivamente.

Para el ensayo de actividad de plasma al 97% o entero, HDL marcada con ^{3}H se añade al plasma a una relación de 10-25 nmol de CO/ml y las muestras se incuban a 37ºC durante 2,5-3 h. Luego, las lipoproteínas no-HDL se precipitan mediante la adición de un volumen igual de polietilenglicol 8000 (Dias) al 20% (p/v). Las muestras se centrifugan a 750 g x 20 minutos, y la radiactividad contenida en el sobrenadante con contenido en HDL se determina mediante recuento por centelleo líquido. La introducción de cantidades variables de los compuestos de esta invención en forma de una solución en dimetilsulfóxido en plasma humano, antes de la adición del oleato de colesterilo radiomarcado, y la comparación de las cantidades de componente radiomarcado transferido en comparación con las incubaciones que no contienen compuestos de inhibidor, permite determinar las actividades inhibidoras de la transferencia de éster colesterílico.

Cuando se desea un ensayo más sensible, se utiliza un ensayo in vitro utilizando

plasma humano diluido. Para este ensayo, LDL marcado con ^{3}H se añade a plasma a razón de 50 nmol de CO/ml y las muestras se incuban a 37°C durante 7 h. Luego, las lipoproteínas no HDL se precipitan mediante la adición de fosfato potásico hasta una concentración final de 100 mM, seguido de cloruro de manganeso hasta una concentración final de 20 mM. Después de someter a vórtice, las muestras se centrifugan a 750 g x 20 minutos, y la radiactividad contenida en el sobrenadante con contenido en HDL se determina mediante recuento por centelleo líquido. La introducción de cantidades variables de los compuestos de esta invención en forma de una solución en dimetilsulfóxido en plasma humano diluido, antes de la adición del oleato de colesterilo radiomarcado, y la comparación de las cantidades de compuesto radiomarcado transferido en comparación con incubaciones que no contienen compuestos de inhibidor, permite determinar las actividades inhibidoras de transferencia de éster colesterílico. Este ensayo ha sido adaptado para que funcione en un formato de placas de microtitulación, consiguiéndose el recuento por centelleo líquido utilizando un lector de placas Wallac.

ENSAYO IN VIVO DE CETP

La actividad de estos compuestos *in vivo* se puede determinar por la cantidad de agente requerida a ser administrada, con relación al control, para inhibir la actividad de transferencia de éster colesterílico en un 50% en diversos instantes *ex vivo*, o para elevar el HDL-colesterol mediante un porcentaje dado en una especie animal con contenido en CETP. Para confirmar compuestos *in vivo* se pueden utilizar ratones transgénicos que expresan tanto CETP humana como apolipoproteína AI humana (Charles River, Boston, MA). Los compuestos a examinar se administran por sonda oral en un vehículo en emulsión que contiene 20% (v:v) de aceite de oliva y 80% de taurocolato de sodio (al 0,5%). La sangre se toma de ratones de forma retroorbital antes de la dosificación, si es deseable una muestra de sangre predosis. En diversos momentos después de la dosificación, que oscilan entre 4 h y 24 h, se sacrifica a los animales, la sangre se obtiene mediante punción del corazón y se miden los parámetros de lípidos, incluido el colesterol total, HDL- y LDL-colesterol y triglicéridos. La actividad de CETP se determina por un método similar al descrito anteriormente, excepto que se utiliza LDL con contenido en oleato de ^{3}H-colesterilo en calidad de fuente donante, en oposición a HDL. Los valores obtenidos para los lípidos y la actividad de transferencia se comparan con los obtenidos antes de la dosificación y/o con los obtenidos de ratones

que reciben vehículo solamente.

ENSAYO DE LÍPIDOS EN PLASMA

La actividad de estos compuestos también se puede demostrar determinando la cantidad de agente requerida para alterar los niveles de lípidos en plasma, por ejemplo niveles de HDL-colesterol, niveles de LDL-colesterol, niveles de VLDL-colesterol o triglicéridos, en el plasma de determinados mamíferos, por ejemplo titís que poseen actividad de CETP y un perfil de lipoproteínas en plasma similar al de los seres humanos (Crook et al. Arteriosclerosis 10, 625, 1990). Titís adultos se asignan a grupos de tratamiento, de modo que cada grupo tenga un ±SD medio similar para las concentraciones de colesterol en plasma total, HDL y/o LDL. Después de la asignación de cada grupo, a los titís se les dosifica diariamente un compuesto en forma de una mezcla dietética o por intubación intragástrica durante uno a ocho días. Los titís control reciben únicamente el vehículo de dosificación. Los valores de colesterol total, LDL, VLDL y HDL en plasma se pueden determinar en cualquier instante durante el estudio obteniendo sangre de una vena antecubital y separando las lipoproteínas del plasma en sus subclases individuales mediante centrifugación por gradiente de densidad, y midiendo la concentración de colesterol según se ha descrito previamente (Crook et al. Arteriosclerosis 10, 625, 1990).

ENSAYO DE ATEROSCLEROSIS IN VIVO

Los efectos anti-ateroscleróticos de los compuestos se pueden determinar mediante la cantidad de compuesto requerida para reducir la deposición de lípidos en la aorta de conejos. Conejos New Zealand White machos son alimentados con una dieta que contiene 0,2% de colesterol y 10% de aceite de coco durante 4 días (administración de la comida una vez al día). La sangre de los conejos se toma de la vena de la oreja y los valores de colesterol en plasma total se determinan a partir de estas muestras. Después, los conejos se asignan en grupos de tratamiento, de modo que cada grupo tenga un ±SD medio similar para la concentración total de colesterol en plasma, concentración de HDL colesterol, concentración de triglicéridos y/o actividad de proteína de transferencia de éster colesterílico. Después de la asignación de cada grupo, a los conejos se les dosifica diariamente con compuesto administrado en forma de una mezcla dietética o en un pequeño trozo de una confitura basada en gelatina. Los

conejos control reciben solamente el vehículo de dosificación, ya sea la comida o la confitura de gelatina. La dieta de colesterol/aceite de coco se continúa junto con la administración del compuesto a lo largo del estudio. Los valores de colesterol en plasma y la actividad de la proteína de transferencia de éster colesterílico se pueden determinar en cualquier instante durante el estudio al obtener sangre de la vena de la oreja marginal. Al cabo de 3-5 meses se sacrifica a los conejos y las aortas se retiran de la caja torácica a la ramificación de las arterias ilíacas. Las aortas se limpian de componentes extraños, se abren longitudinalmente y luego se analizan sin teñir o teñidas con Sudan IV, según se describe por Holman et. al. (Lab. Invest. 1958, 7, 42-47). El porcentaje de la zona lesionada se cuantifica mediante densitometría utilizando un Optimas Image Analyzing System (Sistemas de Tratamiento de Imágenes). La deposición reducida de lípidos se indica por una reducción en el porcentaje de zona lesionada en el grupo que recibe compuesto en comparación con los conejos control.

PROTOCOLO ANTIOBESIDAD

La capacidad de inhibidores de CETP de determinar una pérdida de peso se puede confirmar en sujetos humanos obesos con un índice de masa corporal (BMI - siglas inglesas) $\geq$ 30 kg/m^2. Se administran dosis de inhibidor suficientes para dar como resultado un incremento de $\geq$ 25% en los niveles de HDL-colesterol. El BMI y la distribución de grasa en el cuerpo, definida como la relación de muñeca (W - siglas inglesas) a cadera (H - siglas inglesas) (WHR) se vigilan durante el transcurso de los estudios durante 3-6 meses, y los resultados para los grupos de tratamiento se comparan con los que reciben placebo.

ENSAYO DE SEPSIS IN VIVO

Estudios *in vivo* demuestran que ratones transgénicos que expresan apo-AI humana y niveles elevados de HDL están protegidos frente al choque séptico. Así, la capacidad de los inhibidores de CETP de protección frente a choque séptico se puede demostrar en ratones transgénicos que expresan tanto apo-AI humana como transgenes de CETP humanos (Levine, D. M., Parker, T.S., Donnelly, T. M., Walsh, A. M. y Rubin, A.L., 1993. Proc. Natl. Acad. Sci. 90, 12040-44). LPS derivada de *E. coli* se administra a razón de 30 mg/kg mediante inyección i.p. a animales a los que se ha administrado un inhibidor de CETP a una dosis apropiada para dar como resultado un

aumento de HDL. El número de ratones supervivientes se determina en instantes hasta 48 h después de la inyección de LPS y se compara con los ratones a los que sólo se administró vehículo (menos inhibidor de CETP).

ENSAYO DE PRESIÓN SANGUÍNEA IN VIVO

Modelo de conejo *in vivo*

Métodos: Conejos machos New Zealand White (3-4 kg) se anestesian con pentobarbital sódico (30 mg/kg, i.v.) y se mantiene un plano quirúrgico de anestesia mediante la infusión continua de pentobarbital sódico (16 mg/kg/h) a través de un cateter en la vena de la oreja. Se realiza una traqueotomía a través de una incisión cervical en la línea media ventral y a los conejos se les ventila con 100% de oxígeno utilizando un ventilador de presión positiva. La temperatura del cuerpo se mantiene en 38,5ıC utilizando una almohadilla calefactora conectada a un control de temperatura YSI modelo 72 (Yellow Springs Instrumentes, Yellow Springs, MD). Los catéteres llenos de fluido se disponen en la vena yugular derecha (para la administración intravenosa del fármaco) y en la arteria carótida derecha para la vigilancia de la presión arterial y para el análisis de los gases de la sangre utilizando un analizador de gases de la sangre modelo 248 (Bayer Diagnostics, Norwood, MA). El ventilador se ajusta según sea necesario para mantener un pH y un pCO_2 de la sangre dentro de los intervalos fisiológicos normales para conejos. La presión arterial se mide utilizando un transductor del calibre de esfuerzo (Spectromed, Oxnard, CA), previamente calibrado utilizando un manómetro de mercurio, posicionado al nivel del corazón y conectado al catéter arterial. Las señales de la presión arterial se digitalizan a 500 Hz y se analizan utilizando un Po-Ne-Mah Data Acquisition System (Gould Instrument Systems, Valley View, OH) para obtener la presión arterial mediana y los valores de frecuencia cardíaca. Se recogen los valores de línea base cuando se han estabilizado la presión arterial mediana y la frecuencia cardíaca. A continuación, el compuesto de ensayo se administra en forma de un bolo subcutáneo (SC) o de en forma de una infusión intravenosa (IV). Para la dosificación subcutánea (SC), el compuesto de ensayo se puede disolver en un vehículo apropiado tal como etanol al 5% en agua (5% de EtOH: 95% de H_2O), mientras que para la dosificación intravenosa el compuesto de ensayo se puede disolver en un vehículo apropiado, tal como solución salina normal al 0,9%. La presión arterial y la frecuencia cardíaca se vigilan contínuamente durante 4 horas después de la dosificación del compuesto de

ensayo durante la duración de una infusión continua durante 4 horas del compuesto de ensayo. La sangre se recoge después de la dosificación o durante la infusión del compuesto de ensayo para determinar las concentraciones en plasma de los compuestos de ensayo.

Modelo de primate *in vivo*

Métodos: Se utilizan primates M. fascicularis adultos (6-8 kg) a los que previamente se les ha incorporado lumbreras de acceso vascular subcutáneas en la aorta torácica descendente y se les ha acondicionado para que se sienten tranquilamente en sillas restringidas a primates especialmente diseñadas. Todos los primates ayunan durante 12-18 horas antes del experimento. El día del experimento, con los primates restringidos en las sillas, se les coloca un transductor de la presión del calibre de la tensión (Spectromed, Oxnard, CA), previamente calibrado utilizando un manómetro de mercurio al nivel del corazón y se conecta a la lumbrera de acceso vascular para medir la presión arterial. Se deja que los primates se aclimaten a la silla durante al menos una hora. Las señales de la presión arterial se digitalizan a 500 Hz y se registran contínuamente a lo largo del experimento y se analizan utilizando un Po-Ne-Mah Data Acquisition System (Gould Instrument Systems, Valley View, OH), para obtener las mediciones de la presión arterial mediana y de la frecuencia cardíaca. Los valores de línea base se recogen cuando los primates están sentados calmados y cuando se ha establecido una presión arterial mediana y una frecuencia cardíaca. El compuesto de ensayo se administra luego en forma de un bolo subcutáneo (SC) de una solución del compuesto de ensayo en un vehículo apropiado tal como etanol al 5% en agua (5% de EtOH: 95% de H_2O). La solución del vehículo de ensayo se filtra a través de un filtro de 0,22 micras antes de la inyección y un volumen de dosificación típico es 0,2 ml/kg. La presión arterial y la frecuencia cardíaca se vigilan contínuamente durante 4 horas después de la dosificación del compuesto de ensayo y se registran a intervalos de tiempos seleccionados para la comparación de datos (vehículo frente a compuesto de ensayo). Se retiran muestras de sangre (1,5 ml) para determinar las concentraciones en plasma del compuesto de ensayo, y la sangre retira se reemplaza inmediatamente por solución salina estéril al 0,9% para mantener el volumen de sangre.

La administración de los compuestos de esta invención puede realizarse a través de cualquier método que suministre un compuesto de esta invención por vía sistémica y/o local. Estos métodos incluyen vías orales, vías parenterales, intraduodenales, etc. En

general, los compuestos de esta invención se administran por vía oral, pero se puede utilizar la administración parenteral (por ejemplo intravenosa, intramuscular, subcutánea o intramedular), por ejemplo en el caso de que la administración oral sea inapropiada para el objetivo o en el caso en el que el paciente sea incapaz de ingerir el fármaco.

En general, se utiliza una cantidad de un compuesto de esta invención que sea suficiente para lograr el efecto terapéutico deseado (por ejemplo, elevación de HDL).

En general, una dosificación eficaz para los compuestos de esta invención es de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg/día del compuesto, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco. Una dosificación especialmente preferida es de aproximadamente 0,01 a 10 mg/kg/día del compuesto, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco.

Se utiliza una dosificación de los agentes farmacéuticos de combinación a utilizar en unión con los inhibidores de CETP que sea eficaz para la indicación que está siendo tratada.

Por ejemplo, típicamente una dosificación eficaz para los inhibidores de HMG-CoA reductasa se encuentra en el intervalo de 0,01 a 100 mg/kg/día. En general, una dosificación eficaz para un modulador de PPAR se encuentra en el intervalo de 0,01 a 100 mg/kg/día.

Los compuestos de la presente invención se administran generalmente en forma de una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos de esta invención junto con un vehículo, diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable, según se describe más abajo. Así, los compuestos de esta invención se pueden administrar individualmente o juntos en cualquier forma de dosificación oral, parenteral, rectal o transdermal convencional.

Para la administración oral, una composición farmacéutica puede adoptar la forma de soluciones, suspensiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos y similares. Comprimidos con contenido en diversos excipientes tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato de calcio, se emplean junto con diversos desintegrantes tales como almidón y, preferiblemente, almidón de patata o de tapioca, y determinados silicatos complejos, junto con agentes ligantes tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y acacia. Adicionalmente, agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, lauril-sulfato de sodio y talco son a menudo muy útiles para los fines de la preparación de comprimidos. Composiciones sólidas de un tipo similar se emplean también en calidad de cargas en cápsulas de gelatina con relleno blando y duro;

materiales preferidos a este respecto incluyen también lactosa, así como polietilenglicoles de elevado peso molecular. Una formulación preferida es una solución o suspensión en un aceite, por ejemplo un aceite vegetal, tal como aceite de oliva; triglicéridos tales como los comercializados bajo el nombre Miglyol®; o monoglicéridos o diglicéridos, tales como los comercializados bajo el nombre Capmul®, por ejemplo en una cápsula de gelatina blanda. Se pueden añadir antioxidantes para evitar una degradación a largo plazo, según sea apropiado. Cuando se desean suspensiones y/o elixires acuosos para la administración oral, los compuestos de esta invención se pueden combinar con diversos agentes edulcorantes, agentes saboreantes, agentes colorantes, agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión, así como diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones similares de los mismos.

Composiciones farmacéuticas que comprenden una dispersión amorfa sólida de un inhibidor de la proteína de transferencia de éster colesterílico (CETP) y un polímero reforzador de la concentración se describen en la publicación internacional nº WO 02/11710, que se incorpora con ello como referencia en esta memoria. Formulaciones autoemulsionantes de inhibidores de la proteína de transferencia de éster colesterílico (CETP) se describen en la publicación internacional nº WO 03/000295, que se incorpora con ello como referencia en esta memoria. Métodos para depositar pequeños cristales de fármaco sobre excipientes se recogen en la bibliografía tal como en J. Pharm. Pharmacol. 1987, 39: 769-773, que se incorpora con ello como referencia en esta memoria. Además, la presente invención incluye formulaciones de un inhibidor de CETP y un sustrato de alta superficie específica, en donde el inhibidor de CETP y el sustrato se reunen para formar un adsorbato.

Dispersiones amorfas sólidas, incluidas dispersiones formadas mediante un proceso de secado por pulverización, son también una forma de dosificación preferida para los compuestos de la invención deficientemente solubles. Por "dispersión amorfa sólida" se quiere dar a entender un material sólido en el que al menos una parte del compuesto deficientemente soluble se encuentra en forma amorfa y dispersado en un polímero. Por "amorfo" se quiere dar a entender que el compuesto deficientemente soluble no es cristalino. Por "cristalino" se quiere dar a entender que el compuesto exhibe un orden de amplio rango en tres dimensiones de al menos 100 unidades repetitivas en cada dimensión. Así, el término amorfo pretende incluir no sólo material que esencialmente no tenga ningún orden, sino también material que pueda tener algún pequeño grado de orden, pero el orden sea menor que las tres dimensiones y/o sólo se

encuentre a lo largo de distancias cortas. El material amorfo se puede caracterizar por técnicas conocidas en la técnica, tal como cristalografía por difracción de rayos X en polvo (PXRD- siglas en inglés), RMN en estado sólido o técnicas térmicas, tales como calorimetría de barrido diferencial (DSC - siglas en inglés). Al menos una parte principal (es decir al menos aproximadamente 60% en peso) del compuesto deficientemente soluble en la dispersión amorfa sólida es amorfa. Preferiblemente, al menos 75% en peso del fármaco y, más preferiblemente, al menos el 90% en peso del fármaco en la dispersión amorfa sólida es amorfo.

El compuesto puede existir dentro de la dispersión amorfa sólida en dominios o regiones amorfos relativamente puros, en forma de una solución sólida del compuesto homogéneamente distribuida a lo largo del polímero o cualquier combinación de estos estados o de los estados que se encuentran entre ellos. Preferiblemente, al menos una parte del fármaco y el polímero están presentes en forma de una solución sólida. Preferiblemente, la dispersión amorfa sólida es esencialmente homogénea, de modo que el compuesto amorfo está dispersado lo más homogéneamente posible por todo el polímero. Tal como se utiliza en esta memoria, "esencialmente homogéneo" significa que la fracción del compuesto que está presente en dominios o regiones amorfos relativamente puros dentro de la dispersión amorfa sólida es relativamente pequeña, del orden de menos de 20% en peso, y preferiblemente menos de 10% en peso de la cantidad total de fármaco. A dispersiones amorfas sólidas esencialmente homogéneas de este tipo se las alude algunas veces en la técnica como soluciones o dispersiones moleculares sólidas.

Polímeros adecuados para uso en las dispersiones amorfas sólidas deberían ser inertes, en el sentido de que no reaccionen químicamente con el compuesto deficientemente soluble de una manera adversa, sean farmacéuticamente aceptables y tengan al menos una cierta solubilidad en solución acuosa a pHs fisiológicamente relevantes (por ejemplo 1-8). El polímero puede ser neutro o ionizable y debería tener una solubilidad acuosa de al menos 0,1 mg/ml a lo largo de al menos una parte del intervalo de pH de 1-8.

Polímeros adecuados para uso con la presente invención pueden ser celulósicos o no celulósicos. Los polímeros pueden ser neutros o ionizables en solución acuosa. De estos, se prefieren los polímeros ionizables y celulósicos, siendo más preferidos los polímeros celulósicos ionizables.

Polímeros a título de ejemplo incluyen acetato-succinato de hidroxipropil-metil-celulosa (HPMCAS - siglas en inglés), hidroxipropil-metil-celulosa (HPMC - siglas en

inglés), ftalato de hidroxipropil-metil-celulosa (HPMCP - siglas en inglés), carboximetil-etil-celulosa (CMEC - siglas en inglés), acetato-ftalato de celulosa (CAP - siglas en inglés), acetato-trimetilato de celulosa (CAT - siglas en inglés), polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropilcelulosa (HPC - siglas en inglés), metil-celulosa (MC - siglas en inglés), copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno (PEO/PPO - siglas en inglés), también conocidos como poloxámeros) y mezclas de los mismos. Polímeros especialmente preferidos incluyen HPMCAS, HPMC, HPMCP, CMEC, CAP, CAT, PVP, poloxámeros y mezclas de los mismos. Los más preferidos son HPMCAS. Véase la publicación de solicitud de patente publicada de EE.UU. nº 2002/0009494, cuya descripción se incorpora en esta memoria como referencia.

Las dispersiones amorfas sólidas se pueden preparar de acuerdo con cualquier procedimiento para formar dispersiones amorfas sólidas que resulten en al menos una porción principal (al menos 60%) del compuesto deficientemente soluble que se encuentre en estado amorfo. Procedimientos de este tipo incluyen procedimientos mecánicos, térmicos y de disolvente. Procedimientos mecánicos a título de ejemplo incluyen molienda y extrusión; procedimientos en masa fundida incluyen fusión a alta temperatura, fusión modificada por el disolvente y procedimientos de fusión-congelación. Porcedimientos con disolvente que incluyen precipitación sin disolvente, revestimiento por pulverización y secado por pulverización. Véase, por ejemplo, las siguientes patentes de EE.UU., cuyas descripciones pertinentes se incorporan en esta memoria como referencia: nºs 5.456.923 y 5.939.099, que describen formar dispersiones mediante procedimientos de extrusión; nºs 5.340.591 y 4.673.564 que describen formar dispersiones mediante procedimientos de molienda; y nºs 5.707.646 y 4.894.235, que describen formar dispersiones mediante procedimientos de fusión-congelación. En un procedimiento preferido, la dispersión amorfa sólida se forma mediante secado por pulverización, según se describe en la solicitud de patente de EE.UU. nº 2005/0031692. En este procedimiento, el compuesto y el polímero se disuelven en un disolvente, tal como acetona o metanol, y luego el disolvente se retira rápidamente de la solución mediante secado por pulverización para formar la dispersión amorfa sólida.

Las dispersiones amorfas sólidas están generalmente en forma de pequeñas partículas. A menudo, las partículas son menores que 500 micras, y pueden ser menores que 200 micras, incluso menores que 100 micras.

Las dispersiones amorfas sólidas se pueden preparar de modo que contengan hasta aproximadamente 99% en peso del compuesto, por ejemplo 1% en peso, 5% en peso, 10% en peso, 25% en peso, 50% en peso, 75% en peso, 95% en peso o 98% en

peso del compuesto, según se desee. En general, se prefieren dispersiones amorfas sólidas que tengan de 5% en peso a 75% en peso del compuesto, y se prefieren más de 10% en peso a 50% en peso.

Las partículas de la dispersión amorfa sólida consisten principalmente en fármaco y polímero, con aditivos opcionales tales como tensioactivos en cantidades secundarias. El fármaco y el polímero constituyen colectivamente al menos el 50% en peso de la dispersión amorfa sólida, y pueden constituir al menos el 60% en peso, al menos el 75% en peso o incluso al menos el 90% en peso de la dispersión amorfa sólida. En una realización, la dispersión amorfa sólida consiste esencialmente en el fármaco y el polímero.

En otra realización, la forma de dosificación comprende un adsorbato de compuesto amorfo adsorbido sobre un sustrato de elevada superficie específica. Al menos una parte principal (es decir, al menos 60% en peso) del compuesto deficientemente soluble en la dispersión sólida amorfa es amorfa. Preferiblemente, al menos el 75% en peso del fármaco y, más preferiblemente, al menos el 90% en peso del fármaco en la dispersión amorfa sólida es amorfo.

El adsorbato también incluye un sustrato de elevada superficie específica. El sustrato puede ser cualquier material que sea inerte, lo que significa que el sustrato no interactúa adversamente con el fármaco hasta un nivel aceptablemente alto y que sea farmacéuticamente aceptable. El sustrato tiene también una elevada superficie específica, lo que significa que el sustrato tiene una superficie específica de al menos 20 m^2/g, preferiblemente al menos 50 m^2/g, más preferiblemente al menos 100 m^2/g y, lo más preferiblemente, al menos 180 m^2/g. La superficie específica del sustrato se puede medir utilizando procesos convencionales. Un método a título de ejemplo es mediante la adsorción de nitrógeno a baja temperatura, basado en el método de Brunauer, Emmett, y Teller (BET), bien conocido en la técnica. Así, sustratos eficaces pueden tener superficies específicas de hasta 200 m^2/g, hasta 400 m^2/g y hasta 600 m^2/g o más. El sustrato debería estar también en forma de pequeñas partículas con un tamaño que oscile de 10nm a 1 μm, preferiblemente con un tamaño que oscile de 20 nm a 100 nm. A su vez, estas partículas pueden formar aglomerados con un tamaño que oscile entre 10 nm y 100 μm. El sustrato es también insoluble en el entorno del procedimiento utilizado para formar el adsorbato. Es decir, en los casos en los que el adsorbato se forme mediante tratamiento con disolvente, el sustrato no se disuelve en el disolvente. En el caso en el que el adsorbato se forme mediante un procedimiento en masa fundida o térmico, el adsorbato tiene un punto de fusión lo suficientemente elevado, de modo que

no funde.

Materiales a título de ejemplo que son adecuados para el sustrato incluyen óxido tales como SiO_2, TiO_2, ZnO_2, ZnO, Al_2O_3, silicato de MgAl, silicato de calcio (Zeodor® y Zeopharm®), $AlOH_2$, óxido de magnesio, trisilicato de magnesio, dióxido de silicio (Cab-O-Sil® o Aerosil®), zeolitas y otros tamices moleculares inorgánicos; materiales inorgánicos tales como sílice, sílice de humo (tal como Aeroperl® y Aerosil de Degussa, Parsippany, Nueva Jersey), fosfato cálcico dibásico, carbonato cálcico, hidróxido de magnesio y talco. Arcillas, tales como caolín (silicato de aluminio hidrato), bentonita (silicato de aluminio hidratado), hectorita y Veegum®; montmorillonita de Na, Al y Fe; polímeros insolubles en agua, tales como acetato-ftalato de celulosa reticulado, acetato-succinato de hidroxipropil-metil-celulosa reticulado, polivinilpirrolidona reticulada, (también conocida como crospovidona), celulosa microcristalina, copolímero de polietileno/poli(alcohol vinílico), copolímero de polietileno-polivinilpirrolidona, carboximetil-celulosa reticulada, glicolato de almidón sódico, poliestireno-divinil-benceno reticulado; y carbonos activados, incluidos los preparados mediante la carbonización de polímeros tales como poliimidas, poliacrilonitrilo, resinas fenólicas, acetato de celulosa, celulosa regenerada y rayón. Se prefieren materiales muy porosos tales como silicato de calcio y dióxido de silicio.

En una realización, el adsorbato puede comprender, además, un polímero. Polímeros adecuados para la incorporación en el adsorbato incluyen los adecuados para uso en una dispersión amorfa sólida. Un polímero preferido es polivinilpirrolidona.

El adsorbato se puede preparar de acuerdo con cualquier procedimiento para formar adsorbatos que resulten en al menos una parte principal (al menos 60%) del compuesto deficientemente soluble en el estado amorfo. Procedimientos de este tipo incluyen procedimientos mecánicos, térmicos y de disolvente. Métodos a título de ejemplo se describen en la solicitud de patente publicada nº 2003/0054037.

El adsorbato se puede preparar de modo que contenga hasta aproximadamente 99% en peso del compuesto, por ejemplo 1% en peso, 5% en peso, 10% en peso, 25% en peso, 50% en peso, 75% en peso, 95% en peso o 98% en peso del compuesto, según se desee. En general, se prefieren adsorbatos con 5% en peso a 75% en peso del compuesto, y se prefieren más de 10% en peso a 50% en peso.

Los adsorbatos consisten principalmente en fármaco y sustrato, con aditivos opcionales tales como polímeros descritos anteriormente o tensioactivos en cantidades secundarias. El fármaco y el sustrato constituyen colectivamente al menos el 50% en peso del adsorbato, y pueden constituir al menos el 60% en peso, al menos el 75% en

peso o incluso al menos el 90% en peso del adsorbato. En una realización, el adsorbato consiste esencialmente en el fármaco y el sustrato. Para las realizaciones que incluyan un polímero, el adsorbato puede constituir hasta el 50% en peso del polímero.

Para los fines de la administración parenteral, se pueden emplear soluciones en aceite de sésamo o cacahuete o en propilenglicol acuoso, así como en forma de soluciones estériles acuosas de las correspondientes sales solubles en agua. Soluciones acuosas de este tipo se pueden tamponar adecuadamente, si es necesario, y el diluyente líquido se hace primero isotónico con solución salina o glucosa suficiente. Estas soluciones acuosas son especialmente adecuadas para los fines de inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea o intraperitoneal. A este respecto, los medios acuosos estériles empleados se pueden obtener todos ellos fácilmente mediante técnicas convencionales, bien conocidas por los expertos en la técnica.

Para los fines de la administración transdermal (por ejemplo, tópica) se preparan soluciones estériles diluidas, acuosas o parcialmente acuosas (habitualmente en una concentración de aproximadamente 0,1% a 5%) similares por lo demás a las soluciones parenterales anteriores.

Se conocen métodos para preparar diversas composiciones farmacéuticas con una determinada cantidad de ingrediente activo, o resultarán evidentes a la vista de esta descripción a los expertos en esta técnica. Para ejemplos de métodos de preparar composiciones farmacéuticas, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15ª edición (1975).

Composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden contener 0,1%-95% del o de los compuestos de esta invención, preferiblemente 1%-70%. En cualquier caso, la composición o formulación a administrar contendrá una cantidad de un compuesto o compuestos de acuerdo con la invención en una cantidad eficaz para tratar la enfermedad y/o estado del sujeto que está siendo tratado, por ejemplo aterosclerosis.

Dado que la presente invención tiene un aspecto que se refiere al tratamiento de la enfermedad/estado descrito en esta memoria con una combinación de ingredientes activos que pueden administrarse por separado, la invención se refiere también a la combinación de composiciones farmacéuticas separadas en forma de kit. El kit comprende dos composiciones farmacéuticas separadas: un compuesto de la presente invención, un profármaco del mismo o una sal de dicho compuesto o profármaco y un segundo compuesto según se describe antes. El kit comprende medios para contener las composiciones separadas, tal como un recipiente, un frasco dividido o un envase en

láminas dividido. TIpicamente, el kit comprende directrices para la administración de los componentes separados. La forma del kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferiblemente en diferentes formas de dosificación (por ejemplo oral y parenteral), se administran a diferentes intervalos de dosificación o cuando se desea por parte del médico que lo prescribe una titulación de los componentes individuales de la combinación.

Un ejemplo de un kit de este tipo es el denominado envase Blister. Los envases Blister son bien conocidos en la industria del envasado y se utilizan ampliamente para el envasado de formas de dosificación unitarias farmacéuticas (comprimidos, cápsulas, y similares). Generalmente, los envases Blister consisten en una hoja de un material relativamente rígido cubierto con una lámina de un material plástico preferiblemente transparente. Durante el proceso de envasado, se forman rebajos en la lámina plástica. Los rebajos tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o cápsulas a envasar. Seguidamente, los comprimidos o cápsulas se disponen en los rebajos y la lámina de material relativamente rígido se sella contra la lámina plástica en la cara de la lámina opuesta a la dirección en la que se formaron los rebajos. Como resultado, los comprimidos o cápsulas se sellan en los rebajos entre la lámina plástica y la hoja. Preferiblemente, la resistencia de la hoja es tal que los comprimidos o cápsulas se pueden retirar del envase Blister aplicando manualmente presión sobre los rebajos, con lo que se forma una abertura en la hoja en el lugar del rebajo. Después, el comprimido o cápsula se puede retirar a través de dicha abertura.

Puede ser deseable proporcionar una ayuda de memorización en el kit, por ejemplo en forma de números próximos a los comprimidos o cápsulas, en donde los números corresponden a los días del regimen en los que deben ingerirse los comprimidos o cápsulas así especificados. Otro ejemplo de una ayuda de memorización es un calendario impreso en la tarjeta, por ejemplo de la forma siguiente: "Primera semana, lunes, martes...etc...Segunda semana, lunes, martes...", etc. Resultarán fácilmente evidentes otras variaciones de ayudas de memorización. Una "dosis diaria" puede ser un comprimido o cápsula sencillo o varias píldoras o cápsulas a ingerir en un día dado. También, una dosis diaria de compuestos de la presente invención puede consistir en un comprimido o cápsula, mientras que una dosis diaria del segundo compuesto puede consistir en varios comprimidos o cápsulas, y viceversa. La ayuda de memorización debería reflejar esto.

En otra realización específica de la invención, se proporciona un dispensador diseñado para dispensar las dosis diarias una en cada momento, en el orden de su uso

pretendido. Preferiblemente, el dispensador está equipado con una ayuda de memorización, con el fin de facilitar adicionalmente la complacencia con el regimen. Un ejemplo de una ayuda de memorización de este tipo es un contador mecánico que indica el número de dosis diarias, que ha sido dispensado. Otro ejemplo de una ayuda de memorización de este tipo es una memoria con micro-chip accionada por batería acoplada con una lectura de cristal líquido, o una señal recordatorio audible que, por ejemplo, lee la fecha que ha sido tomada la última dosis diaria y/o recuerda a una persona cuando ha de tomarse la siguiente dosis.

Los compuestos de esta invención, solos o en combinación uno con otro o con otros compuestos, se administran generalmente en una formulación conveniente. Los siguientes ejemplos de formulación solamente son ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

En las formulaciones que siguen, "ingrediente activo" significa un compuesto de esta invención.

Formulación 1: Cápsulas de gelatina

Cápsulas de gelatina dura se preparan utilizando lo siguiente:

Ingrediente	Cantidad (mg/cápsula)
Ingrediente Activo	0,25-100
Almidón, NF	0-650
Almidón polvo fluible	0-50
Fluido de silicona 350 centistokes	0-15

Una formulación de comprimido se prepara utilizando los ingredientes que figuran a continuación:

Formulación 2: Comprimidos

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
Ingrediente activo	0,25-100
Celulosa, microcristalina	200-650
Dióxido de silicio, ahumado	10-650
Estearato ácido	5-15

Los componentes se mezclan y se comprimen para formar comprimidos.

Alternativamente, comprimidos cada uno de los cuales contiene 0,25-100 mg de ingredientes activos se preparan como sigue:

Formulación 3: Comprimidos

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
Ingrediente activo	0,25-100
Almidón	45
Celulosa, microcristalina	35
Polivinilpirrolidona (en forma de una solución al 10% en agua)	4
Carboximetilcelulosa de sodio	4,5
Estearato de magnesio	0,5
Talco	1

Los ingredientes activos, talco y celulosa se hacen pasar a través de un tamiz de malla nº 45 de EE.UU. y se mezclan a fondo. La solución de polivinilpirrolidona se mezcla con los polvos resultantes que luego se hacen pasar a través de un tamiz de malla nº 14 de EE.UU. Los gránulos, así producidos, se secan a 50-60º y se hacen pasar a través de un tamiz de malla nº 18 UU. El carboximetil-lmidón de sodio, el estearato de magnesio y el talco, a los que previamente se hizo pasar a través de malla nº 60 de EE.UU., se añaden luego a los gránulos que, después de mezclarlos, se

comprimen en una máquina para producir comprimidos.

Suspensiones, cada una de las cuales contiene 0,25-100 mg de ingrediente activo por dosis de 5 ml se preparan como sigue:

Formulación 4: Suspensiones

Ingrediente	Cantidad (mg/5 ml)
Ingrediente activo	0,25-100 mg
Carboximetilcelulosa de sodio	50 mg
Jarabe	1,25 mg
Solución de ácido benzoico	0,10 ml
Sabor	c.v.
Color	c.v.
Agua purificada hasta	5 ml

El ingrediente activo se hace pasar a través de un tamiz de malla nº 45 de EE.UU. y se mezcla con la carboximetilcelulosa de sodio y jarabe para formar una pasta uniforme. La solución de ácido benzoico, el sabor y el color se diluyen con algo del agua y se añaden con agitación. Después se añade agua suficiente para producir el volumen requerido.

Se prepara una solución de aerosol que contiene los siguientes ingredientes:

Formulación 5: Aerosol

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Ingrediente activo	0,25
Etanol	25,75
Propelante 22 (clorodifluorometano)	70,00

El ingrediente activo se mezcla con etanol y la mezcla se añade a una porción del propelante 22, se enfría hasta 30ºC y se transfiere a un dispositivo de carga. La

cantidad requerida se alimenta después a un recipiente de acero inoxidable y se diluye con el propelante remanente. Las unidades de válvula se ajustan luego al recipiente.

Supositorios se preparan como sigue:

Formulación 6: Supositorios

Ingrediente	Cantidad (mg/supositorio)
Ingrediente activo	250
Glicéridos de ácidos grasos saturados	2.000

El ingrediente activo se hace pasar a través de un tamiz de malla nº 60 de EE.UU. y se suspende en los glicéridos de ácidos grasos saturados previamente fundidos utilizando el calor mínimo necesario. Después, la mezcla se vierte en un molde para supositorios de una capacidad nominal de 2 g y se deja enfriar.

Una formulación intravenosa se prepara como sigue:

Formulación 7: Solución intravenosa

Ingrediente	Cantidad
Ingrediente activo disuelto en etanol al 1%	20 mg
Emulsión Intralipid®	1000 ml

La solución de los ingredientes anteriores se administra por vía intravenosa a un paciente a una velocidad de aproximadamente 1 ml por minuto.

Cápsulas de gelatina blanda se preparan utilizando lo siguiente:

Formulación 8: Cápsula de gelatina blanca con formulación de aceite

Ingrediente	Cantidad (mg/cápsula)
Ingrediente activo	10-500.
Aceite de oliva o aceite Miglyol®	500-1000

El ingrediente activo anterior también puede ser una combinación de agentes.

PROCESOS EXPERIMENTALES GENERALES

Se recogen los siguientes ejemplos con el fin de proporcionar a los expertos ordinarios en la técnica una descripción de la forma en que los compuestos, composiciones y métodos reivindicados en esta memoria se preparan y evaluan, y pretenden ser puramente a título de ejemplo de la invención y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran su invención. A menos que se indique de otro modo, el porcentaje es porcentaje en peso dado el componente y el peso total de la composición, la temperatura es en °C o es a temperatura ambiente, y la presión es en o próxima a la presión atmosférica. Los reactivos comerciales se utilizaron sin purificación adicional. La temperatura ambiente se refiere a 20-25°C. Todas las reacciones no acuosas se realizaron bajo una atmósfera de nitrógeno por conveniencia y para maximizar los rendimientos. La concentración en vacío significa que se utilizó un evaporador rotatorio. Los nombres de los compuestos de la invención fueron creados por la versión Autonom 2.0 PC-batch de Beilstein Informationssysteme GMbH (ISBN 3-89536-978-4). Las estructuras químicas representadas pueden ser sólo a título de ejemplo de la estructura general o de isómeros limitados, y no incluyen una estereoquímica específica según se recoge en el nombre químico.

Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro de RMN Varian Unity 400 (Varian Co., Palo Alto, CA). a la temperatura ambiente. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (δ) con relación a un patrón externo (tetrametilsilano). Las formas de los picos se designan como sigue: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m. multiplete, indicando el prefijo br una señal ensanchada. Los datos de constante de acoplamiento (J) dados tienen un error máximo de $\pm$ 0,41 Hz, debido a la digitalización de los espectros que se adquieren. Los espectros

de masas se obtuvieron (1) mediante ionización química a presión atmosférica (APCI - siglas inglesas) en un modo de ion positivo y negativo alternante utilizando un espectrómetro Fisons Platform II o un espectrómetro Micromass MZD (Micromass, Manchester, GB), o (2) ionización por electroproyección en un modo de ion positivo y negativo alternante utilizando un espectrómetro Micromass MZD (Micromass, Manchester, GB) con una interfase Gilson LC-MS (Gilson Instruments, Middleton, WI) o (3) un espectrómetro de masas QP-8000 (Shimadzu corporation, Kyoto, Japón) que opera en un modo de vigilancia de ion positivo o negativo sencillo, utilizando ionización por electroproyección o ionización química a presión atmosférica. En los casos en los que se describe la intensidad de iones con contenido en cloro o bromo, se observó la relación de intensidad esperada (aproximadamente 3:1 para iones con contenido en $^{35}Cl/^{37}Cl$ y de 1:1 para iones con contenido en $^{79}Br/^{81}Br$) y se indica la posición de solamente el ion de masa menor.

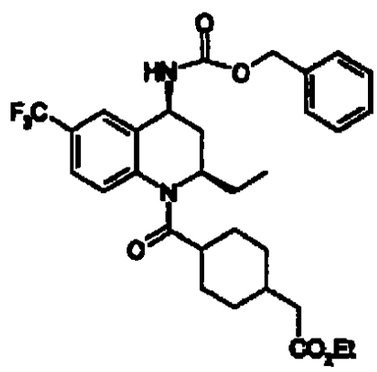
La cromatografía en columna se realizó con gel de sílice Baker (40 μm) (J.T. Baker, Phillipsburg, N.J.) o gel de sílice 60 (40-63 μm) (EM Sciences, Gibbstown, N.J.). La cromatografía de resolución rápida se efectuó utilizando una columna Flash 12 o Flash 40 (Biotage, Dyar Corp., Charlottesville, VA). La cromatografía radial se efectuó utilizando un cromatotron modelo 7924T (Harrison Research, Palo Alto, CA). La purificación por HPLC preparativa se realizó en un sistema de HPLC preparativa Shimadzu 10A (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japón) utilizando un automuestreador modelo SIL-10A y bombas de HPLC modelo 8A. La HPLC-MS preparativa se realizó en un sistema idéntico, modificado con un espectrómetro de masas QP-8000 que opera en un modo de vigilancia de ion positivo o negativo sencillo utilizanzo la ionización por electroproyección o ionización química a presión atmosférica. La elución se llevó a cabo utilizando gradientes de agua/acetonitrilo que contenían ácido fórmico al 0,1% o hidróxido de amonio como modificador. En el modo de carácter ácido, las columnas típicas utilizadas incluyen Waters Symmetry C9, 5 μm, 19x50 mm ó 30x50 mm, Waters XTerra C18, 5 μm, 50x50 (Waters Corp, Milford, MA) o Phenomenex Synergi Max-RP 4 μm, 50x50 mm (Phenomenex Inc., Torrance, CA). En el modo de carácter básico, se utilizaron las columnas Phenomenex Synergi Max-RP 4 μm, 21,2x50 mm ó 30x50 mm (Phenomenex Inc., Torrance, CA).

Las rotaciones ópticas se determinaron utilizando un polarímetro Jasco P-1020 (Jasco Inc., Easton, MD).

Dimetilformamida ("DMF"), tetrahidrofurano ("THF"), tolueno y diclorometano ("DCM") eran la calidad anhidra suministrada por Aldrich Chemical Company

(Milwaukee, WI). A menos que se especifique de otro modo, los reactivos se utilizaron según se obtenían de las fuentes comerciales. Los términos "concentrado" y "evaporado" se refieren a la separación de disolvente a una presión de 1-200 mm de mercurio en un evaporador rotatorio con una temperatura del baño menor que 45°C. La abreviatura "min" representa "minutos" y "h" o "hr" representan "horas". La abreviatura "gm" o "g" representa gramos. La abreviatura "µl" o "µL" representa microlitros.

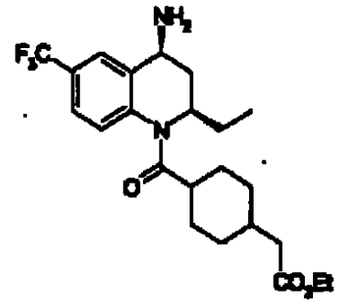
Preparación 1: Éster etílico de ácido (2R,4S)-[4-(4-benciloxicarbonilamino-2-etil-5-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil)-ciclohexil]-acético



Éster bencílico de ácido (2R,4S)-(2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)-carbámico (4,0 g, 10,6 mmol) (véase el documento US 706.881 para información sobre la preparación) se añadió a un matraz de fondo redondo seco equipado con una varilla de agitación magnética. Al matraz se añadió cloruro de metileno (25 ml), seguido de piridina (2,5 g, 31,8 mmol). A esta solución se añadió gota a gota, a 20°C hasta 30°C, éster etílico de ácido (4-clorocarbonil-ciclohexil)acético (2,5 g, 21,2 mmol) en 5 ml de cloruro de metileno. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se enfrió bruscamente con HCl 1,0 N y la capa orgánica se recogió. La capa orgánica se lavó dos veces con solución de $NaHCO_3$ y una vez con una solución de salmuera. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (5,70 g) que se elaboró sin purificación adicional. MS: 575 $[M+H]^+$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 7,65 (m, 2H), 7,40 (d, 5H), 7,25 (br s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,99 (d, 1H), 5,8 (br s, 1H), 5,65 (br s, 1H), (q, 2H), 3,90 (m, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,10-2,21 (d, 2H), 1,2 (t, 3H), 0,95 (t, 3H).

Preparación 2: Éster etílico de ácido (2R,4S)-[4-(4-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-

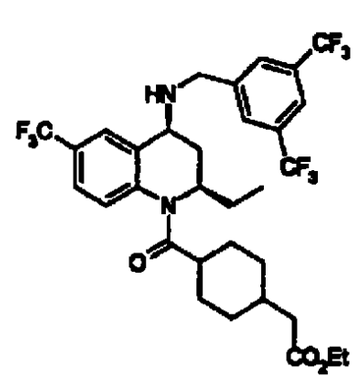
dihidro-2H-quinolina-1-carbonil)-ciclohexil]-acético



Éster etílico de ácido (2R,4S)-[4-(4-benciloxicarbonilamino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil)-ciclohexil]-acético procedente de la preparación 1 (0,63 g, 1,11 mmol) se añadió a un matraz de fondo redondo seco equipado con una varilla de agitación magnética. Al matraz se añadió metanol (5 ml), seguido de NH_4CO_2H (0,21 g, 3,33 mmol, 3,0 eq.). Después de agitar bajo nitrógeno, se añadió Pd/C (0,03 g, 0,03 mmol, 0,03 eq.) y la reacción se calentó a 45ºC durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con agua y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (0,46 g) que se elaboró ulteriormente sin purificación adicional. MS: 441 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 7,95 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,25 (br s, 1H), 4,86 (q, 2H), 3,90 (m, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,10-2,21 (d, 2H), 1,2 (m, 3H), 0,95 (m, 3H).

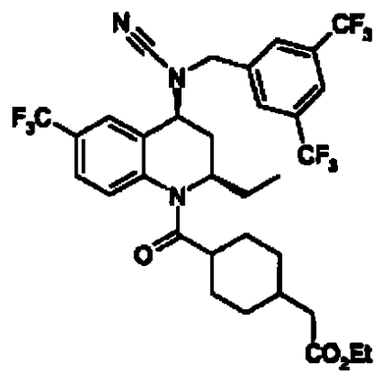
Preparación 3: Éster etílico de ácido (2R,4S)-[4-(4-(3,5-bistrifluorometil-bencilamino)-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil)-ciclohexil]-acético



A una solución de éster etílico de ácido (2R,4S)-[4-(4-amino-2-etil-6-trifluorometil-

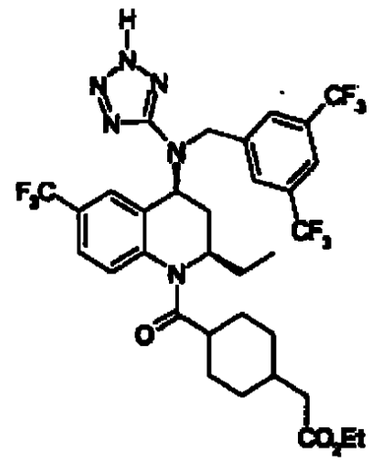
3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil)-ciclohexil]-acético procedente de la preparación 2 (1,0 g, 2,3 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) se añadió 3,5-bis(trifluorometil)benzaldehído. La mezcla se agitó a 30ºC durante 2 horas. En este instante se añadió triacetoxiborohidruro de sodio sólido (2,4 g, 11,4 mmol) y la reacción se agitó durante 12 horas. La reacción se enfrió bruscamente con KOH 2 N y se diluyó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó hasta sequedad para proporcionar un aceite bruto que se purificó mediante cromatografía utilizando sílice para proporcionar el compuesto del título. MS: 667 $[M+H]^+$ encontrado ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 7,89 (s, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,20 (bd, 1H), 4,74 (q, 2H), 4,1 (m, 4H), 3,46 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,11 (d, 2H), 1,9-1,3 (m, 12H), 1,22 (t, 3H), 0,83 (t, 3H).

Ejemplo 1: Éster etílico de ácido (2R,4S)-[4-(4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilcianamida)-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil)-ciclohexil]-acético



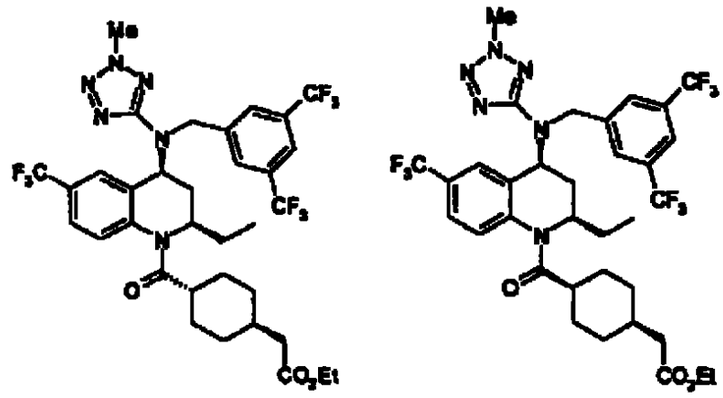
A una solución de éster etílico de ácido (2R,4S)-[4-(4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil)-ciclohexil]-acético procedente de la preparación 3 (1,0 g, 21,66 mmol) en metanol (10 ml) se añadió NaOAc y BrCN. La mezcla se agitó a 30ºC durante 12 horas. En este instante, el disolvente se separó y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con 500 ml de agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional. MS: 692 $[M+H]^+$ encontrado ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 7,93 (s, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,28 (br d, 1H), 4,70 (br s, 1H), 4,65 (d, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,10 (q, 3H), 3,69 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,12 (d, 2H), 1,9-1,3 (m, 12H), 1,23 (t, 3H), 0,84 (t, 3H).

Ejemplo 2: Éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil]-cicloxehil)-acético



A una solución de éster etílico de ácido (2R,4S)-[4-(4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilcianamida)-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil)-cicloxehil]-acético procedente del Ejemplo 1 (0,400 g, 0,58 mmol) en tolueno (15 ml) se añadió a un matraz de 65 ml que contenía una varilla de agitación magnética y condensador de reflujo. A esta solución se añadieron azida de sodio e hidrocloruro de trietilamina. La mezcla se agitó a 100°C durante 24 horas. En este instante, la reacción se enfrió hasta 30°C. El disolvente se separó y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con 500 ml de agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional. MS: 735 $[M+H]^+$ encontrado ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 7,80 (bs, 3H), 7,59 (br d, 1H), 7,29 (br d, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,25 (br s, 1H), 4,8 (br s, 1H), 4,10 (q, 2H), 2,60 (br s, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,30 (t, 3H), 0,96 (t, 3H).

Ejemplos 3 y 4: Éster etílico de ácido trans-(2R,4S)- y cis-(2R,4S)-(4-(4-[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil]-ciclohexil)-acético



A una solución de éster etílico de ácido (2R,4S)-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acético procedente del Ejemplo 2 (0,250 mg) en DMSO (20 ml) se añadió K_2CO_3 (1,0 g), seguido de yoduro de metilo (2,0 ml). La mezcla se agitó a 30ºC durante 24 horas. En este momento, la reacción se enfrió bruscamente con 50 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró a sequedad para proporcionar una mezcla bruta que se purificó mediante cromatografía utilizando sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un isómero principal (trans-ciclohexano) y un isómero secundario (cis-ciclohexano).

Isómero trans ciclohexano: éster etílico de ácido (2R,4S)-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acético

MS: 749 $[M+H]^+$ encontrado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 7,78 (bs, 3H), 7,56(br d, 1H), 7,27 (br d, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,12 (br d, 1H), 4,75 (br s, 1H), 4,63 (br s, 1H), 4,17 (s, 3H), 4,10 (q, 2H), 2,54 (br s, 1H), 2,44 (br s, 1H), 2,13 (d, 2H), 1,23 (t, 3H), 0,78 (t, 3H).

Isómero cis ciclohexano: éster etílico de ácido (2R,4S)-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acético

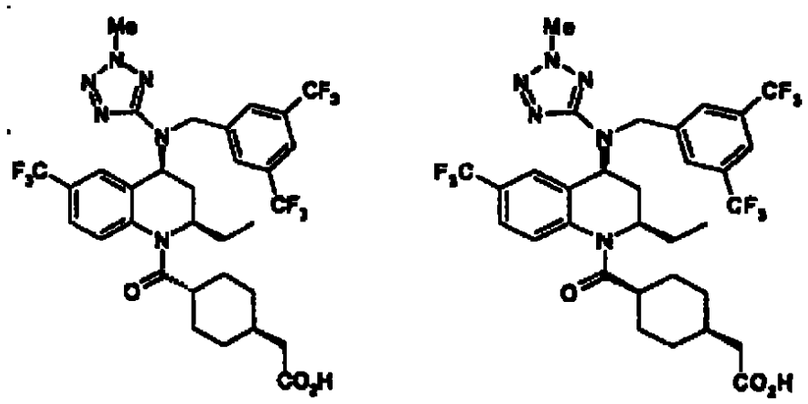
MS: 749 $[M+H]^+$ encontrado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 7,78 (bs, 3H), 7,56(br d, 1H), 7,27 (br d, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,13 (br d, 1H), 4,74 (br s, 1H), 4,63 (br s, 1H), 4,17 (s, 3H), 4,10 (q, 2H), 2,75 (br s, 1H), 2,44 (br s, 1H), 2,35 (br s, 1H), 2,12 (br s, 1H), 1,24 (t, 3H), 0,78 (t, 3H).

En un proceso alternativo, a una solución de éster etílico de ácido trans-(2R,4S)-[4-(4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-

carbonil)-ciclohexil]-acético (500 mg) y acetato de sodio (185 mg) en 5 ml de metanol se añadieron 500 µL de bromuro de cianógeno 3 M en diclorometano. La mezcla de reacción se dejó agitar a la temperatura ambiente hasta que se consumió el material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de 2-metiltetrahidrofurano y 10 ml de agua. Las capas se separaron y la fase orgánica superior rica en producto se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A la solución de reacción procedente de la etapa previa se añadieron 500 µL de trietilamina y 200 µL de ácido trimetilsilano. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente hasta que se consumió el material de partida. A la mezcla de reacción se añadieron dimetilformamida (1,0 ml) y 90 µL de yoduro de metilo seguido de agitación a la temperatura ambiente hasta que se consumió el material de partida. La mezcla de reacción bruta se diluyó luego con 10 ml de agua y las capas se separaron. La capa orgánica superior rica en producto se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se separó en vacío para proporcionar 480 mg de una mezcla 95:5 de éster etílico de ácido trans-(2R,4S)-[4-(4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil)-ciclohexil]-acético: éster etílico de ácido trans-(2R,4S)-[4-(4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-(1-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil)-ciclohexil]-acético (90%).

Ejemplos 5 y 6: Ácido trans-(2R,4S)- y cis-(2R,4S)-(4-(4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil)-ciclohexil)-acético



A una solución de éster etílico de ácido (2R,4S)-(4-(4-[(3,5-bis-trifluorometil-

bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acético procedente del Ejemplo 3 (0,200 mg) en etanol (5 ml) se añadió hidróxido de potasio 4,0 N (5 mL) y la reacción se agitó a 60ºC durante 2 horas. En este instante, el disolvente se separó y el residuo se recogió en agua y se extrajo con éter. La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico (1 M) y se extrajo en acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron hasta sequedad para proporcionar un compuesto del título en forma de un sólido blanco que se utilizó sin purificación adicional.

Isómero trans ciclohexano: ácido (2R,4S)-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acético

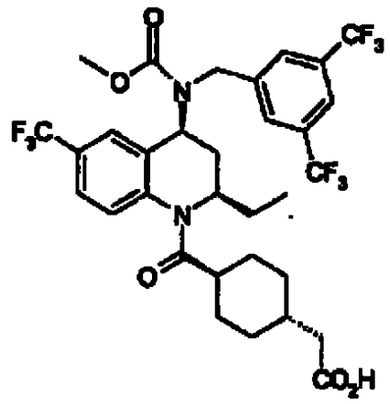
MS: 722 $[M+H]^+$ encontrado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 7,78 (bs, 3H), 7,56 (br d, 1H), 7,27 (br d, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,12 (br d, 1H), 4,75 (br s, 1H), 4,63 (br s, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,55 (br s, 1H), 2,44 (br s, 1H), 2,19 (d, 2H), 0,78 (t, 3H).

Isómero cis ciclohexano: ácido (2R,4S)-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acético

MS: 722 $[M+H]^+$ encontrado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 7,78 (bs, 3H), 7,56 (br d, 1H), 7,27 (br d, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,12 (br d, 1H), 4,75 (br s, 1H), 4,63 (br s, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,76 (br s, 1H), 2,44 (br s, 1H), 2,41 (d, 2H), 0,78 (t, 3H).

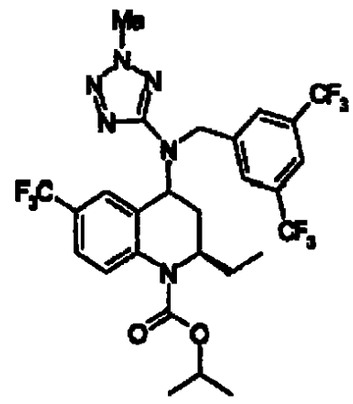
Los Ejemplos 7-10 se prepararon de una manera análoga a los ejemplos anteriores utilizando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 7: Ácido (2R,4S)-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acético



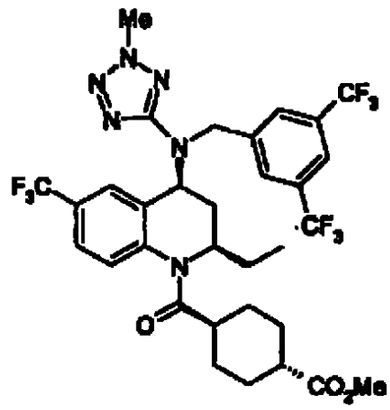
MS: 697 $[M+H]^+$ encontrado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 7,79 (bs, 3H), 3,78 (s, 3H), 0,63 (t, 3H).

Ejemplo 8: Éster isopropílico de ácido (2R,4S)-(4-[(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico



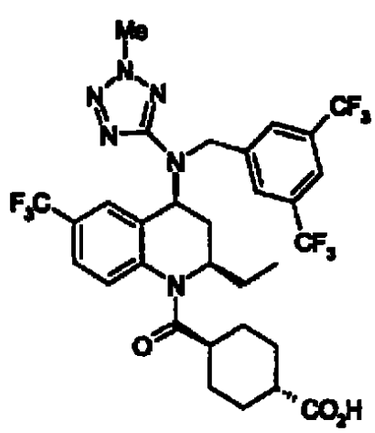
MS: 639 $[M+H]^+$ encontrado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 7,79 (bs, 3H), 7,61 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,12 (br s, 1H), 5,03 (hept, 1H), 4,50 (br m, 2H), 4,63 (br s, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,76 (br s, 1H), 2,44 (br s, 1H), 2,41 (d, 2H), 0,78 (t, 3H).

Ejemplo 9: Éster metílico de ácido (2R,4S)-(4-[4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil]-ciclohexanocarboxílico



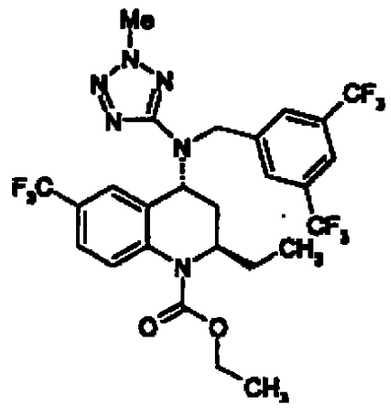
MS: 721 $[M+H]^+$ encontrado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 7,79 (bs, 3H), 7,57 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,12 (br d, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,6 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,59 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 0,78 (t, 3H).

Ejemplo 10: Ácido (2R,4S)-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexanocarboxílico



MS: 707 $[M+H]^+$ encontrado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 7,75 (bs, 3H),7,54 (br d, 1H), 7,24 (br d, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,10 (br d, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,6 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,56 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 0,75 (t, 3H).

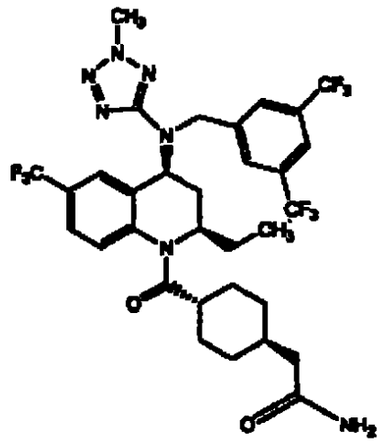
Ejemplo 11: Éster etílico de ácido (2R,4R)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-carboxílico



Éster etílico de ácido (2R,4S)-4-cloro-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico (200 mg) y (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina (220 mg) se combinaron en 5 ml de DMF y se enfriaron en un baño de agua helada a medida que se añadía lentamente hexametildisilazida de sodio (0,78 ml de una solución 1,0 M en THF). Después de agitar durante 30 min, el baño de enfriamento se retiró y se dejó que la mezcla se calentara hasta la temperatura ambiente. Después de 30 min, la reacción se enfrió bruscamente con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla de acetato etilo-hexanos para proporcionar el compuesto del título.

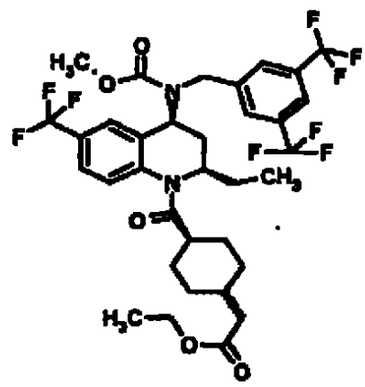
MS: 625 $[M+H]^+$ encontrado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 7,80 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,70 (dd, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,54 (d, 1H), 4,3 (m, 3H), 4,20 (s, 3H), 2,29 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,35 (t, 3H), 0,92 (t, 3H).

Ejemplo 12: Trans-(2R,4S)-2-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acetamida



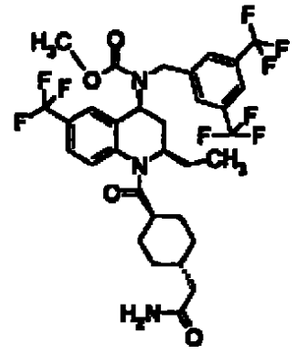
Ácido trans-(2R,4S)-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acético (1,0 g) se disolvió en 0,5 ml de cloruro de tionilo, se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas, los componentes volátiles se separaron bajo presión reducida y el residuo se disolvió en 20 ml de THF. La solución resultante se enfrió en un baño de hielo seco/acetona a medida que amoníaco gaseoso se condensaba en la mezcla hasta que ésta estuvo saturada. Después de calentar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción resultante se trató con 5 mL de HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron en vacío para proporcionar el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. MS: 721 $[M+H]^+$ encontrado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,39 (br s, 1H), 5,36 (br s, 1H), 5,10 (br d, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,51 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,04 (d, 2H), 0,76 (t, 3H).

Ejemplo 13: Éster etílico de ácido trans-(2R,4S)-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acético



A una solución de éster etílico de ácido trans-(2R,4S)-[4-(4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil)-ciclohexil]-acético procedente de la preparación 3 (0,5 g) en diclorometano (10 mL) se añadió piridina (1,0 ml) y cloroformiato de metilo (1,0 ml). Después de 18 horas, la mezcla de reacción se trató con HCl 1 N y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron hasta sequedad para proporcionar la mezcla bruta que se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con acetato de etilo al 5-10% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (400 mg). MS: 725 $[M+H]^+$ encontrado.

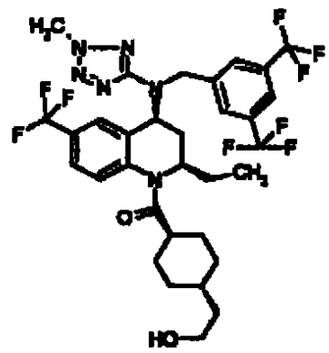
Ejemplo 14: Éster metílico de ácido trans-(2R,4S)-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[1-(4-carbamoilmetil-ciclohexanocarbonil)-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-4-il]-carbámico



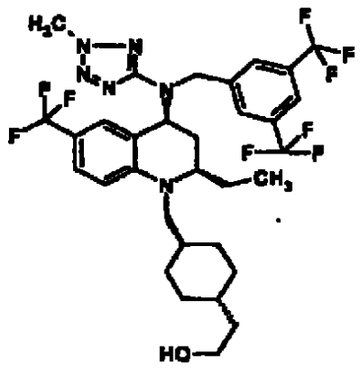
Ácido trans-(2R,4S)-(4-[4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil]-ciclohexil)-acético (100 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) y se trató con 1,0 mL de cloruro de tionilo. Después de

agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas, los componentes volátiles se separaron a presión reducida y el residuo se disolvió en 15 mL de THF. La solución resultante se enfrió en un baño de hielo seco/acetona a medida que amoníaco gaseoso se condensaba en la mezcla hasta que ésta estuvo saturada. Después de calentar hasta la temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción resultante se trató con 5 mL de HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron en vacío para proporcionar el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para proporcionar 87 mg del compuesto del título. MS: 696 $[M+H]^+$ encontrado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ:7,79 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,22 (br s, 2H).

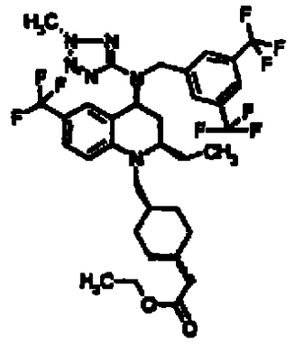
Ejemplos 15-17: Trans-(2R,4S)-[4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-[4-(2-hidroxi-etil)-ciclohexil]-metanona



Trans-(2R,4S)-2-(4-[4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil]-ciclohexil)-etanol



Éster etílico de ácido trans-(2R,4S)-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil}-ciclohexil)-acético



Éster etílico de ácido trans-(2R,4S)-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acético (Ejemplo 3) (720 mg) en 10 mL de THF se trató a la temperatura ambiente con dimetilsulfuro de borano (1,5 mL de una solución 2 M). Al cabo de 3 días, la mezcla de reacción se concentró en vacío, y el residuo resultante se enfrió bruscamente con 5 mL de alcohol etílico. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar la mezcla de productos. La mezcla de productos se separó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 15% en hexanos para proporcionar los compuestos del título.

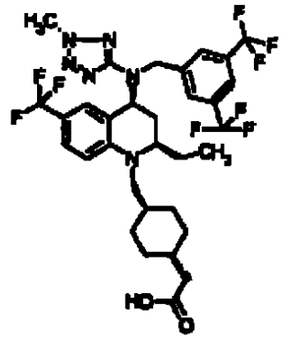
Trans-(2R,4S)-[4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-[4-(2-hidroxi-etil)-ciclohexil]-metanona. MS: 707 $[M+H]^+$ encontrado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ:7,79 (s, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,27 (d,

1H), 7,18 (s, 1H), 5,12 (br d, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,66 (t, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 0,78 (t, 3H).

Trans-(2R,4S)-2-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil}-ciclohexil)-etanol. MS: 693 $[M+H]^+$ encontrado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ:7,75 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,29 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,67 (d, 1H), 4,76 (d, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,68 (t, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,40 (dd, 1H), 2,95 (dd, 1H), 0,75 (t, 3H).

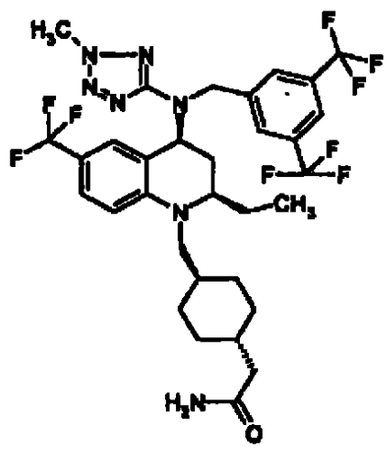
Éster etílico de ácido trans-(2R,4S)-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil}-ciclohexil]-acético. MS: 735 $[M+H]^+$ encontrado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ:7,74 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,29 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,67 (d, 1H), 4,76 (d, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 4,11 (q, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,41 (dd, 1H), 2,96 (dd, 1H), 2,16 (d, 2H), 1,24 (t, 3H), 0,75 (t, 3H).

Ejemplo 18: Ácido trans-(2R,4S)-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil}-ciclohexil)-acético



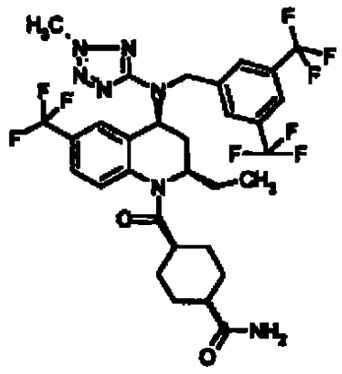
Éster etílico de ácido trans-(2R,4S)-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil}-ciclohexil)-acético (150 mg) se disolvió en 5 mL de alcohol etílico y se hizo reaccionar con 2 equivalentes de hidróxido de sodio en forma de una solución acuosa 4 N. Después de agitar a 60°C durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con 10 mL de agua, se acidificó con solución de ácido cítrico 1 M, se extrajo con acetato de etilo, las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y condensaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. MS: 707 $[M+H]^+$ encontrado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ:7,75 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,30 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,67 (d, 1H), 4,76 (d, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 4,11 (q, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,42 (dd, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,23 (d, 2H), 0,75 (t, 3H).

Ejemplo 19: Trans-(2R,4S)-2-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil}-ciclohexil)-acetamida



Ácido trans-(2R,4S)-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil}-ciclohexil)-acético se hace reaccionar para proporcionar el compuesto del título utilizando métodos convencionales para convertir un ácido carboxílico en una amida primaria.

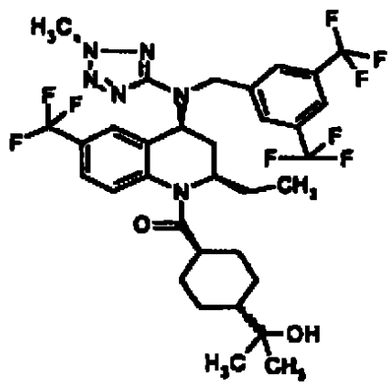
Ejemplo 20: Amida de ácido trans-(2R,4S)-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexanocarboxílico



Ácido trans-(2R,4S)-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexanocarboxílico se hizo reaccionar como en el Ejemplo 19 para proporcionar el compuesto del título. MS:

706 $[M+H]^+$ encontrado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ:7,79 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,27 (br d, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,47 (br s, 1H), 5,35 (br s, 1H), 5,12 (br d, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,64 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 0,78 (t, 3H).

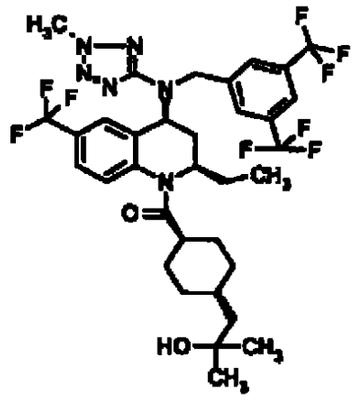
Ejemplo 21: Trans-(2R,4S)-[4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-ciclohexil]-metanona



Éster metílico de ácido trans-(2R,4S)-4-[4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil]-ciclohexanocarboxílico, Ejemplo 9 (500 mg) en 5 ml de tetrahidrofurano anhidro se trató con bromuro de metilmagnesio (1,0 ml de una solución 1,4 M) a la temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se trató con una solución de hidrocloruro de amonio saturada acuosa y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20 a 30% en hexanos para proporcionar 450 mg del compuesto del título. MS: 721 $[M+H]^+$ encontrado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ:7,79 (s, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,27 (br d, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,13 (br d, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,54 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 1,13 (2, 6H), 0,78 (t, 3H).

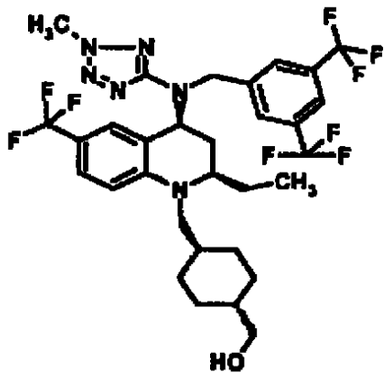
Los Ejemplos 22 y 23 se prepararon a partir de un proceso análogo al Ejemplo 21, utilizando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 22: Trans-(2R,4S)-[4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-ciclohexil]-metanona



MS: 735 $[M+H]^+$ encontrado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ:7,78 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,22 (br d, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,10 (br d, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,54 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 1,20 (2, 6H), 0,76 (t, 3H).

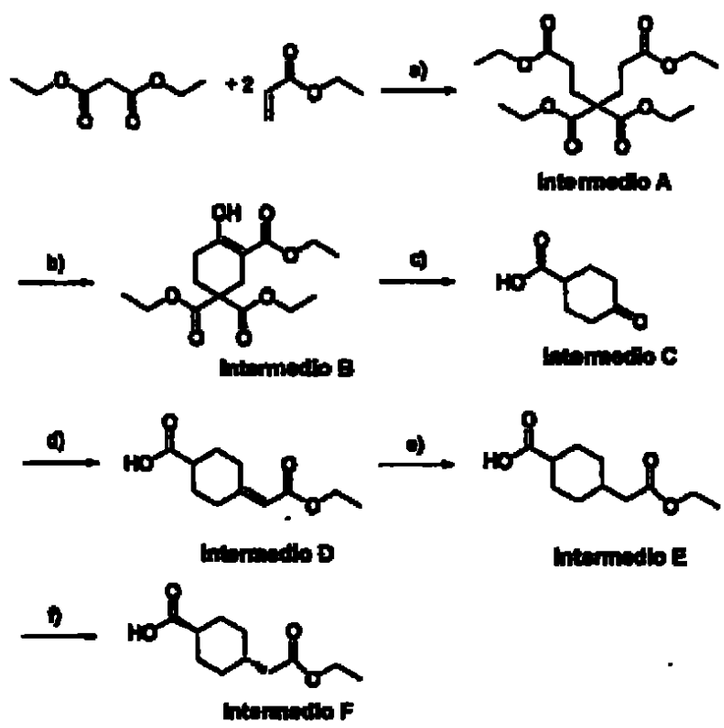
Ejemplo 23: Trans-(2R,4S)-(4-[4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil]-ciclohexil)-metanol



MS: 679 $[M+H]^+$ encontrado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ:7,75 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,30 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,71 (br d, 1H), 4,76 (d, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,66 (m, 1H), 3,44 (m, 3H), 2,98 (dd, 1H), 0,76 (t, 3H).

Preparación 4: Síntesis de ácido trans-4-(carbetoximetil)ciclohexanocarboxílico (intermedio F) de acuerdo con el Esquema 5

Esquema 5



Etapas a) y b) Síntesis de éster trietílico de ácido 4-hidroxi-ciclohex-3-eno-1,1-3-tricarboxílico (intermedio B)

Etóxido de sodio (303 g, 4,45 mol, 2,25 eq) se disolvió en etanol anhidro (3200 ml) bajo nitrógeno. Mientras se enfriaba en un baño de hielo, se añadió malonato de dietilo (300 ml, 317 g, 1,98 mol, 1 eq), seguido de acrilato de etilo (428 ml, 396 g, 3,95 mol, 2 eq) a una velocidad a la que la temperatura de reacción se mantenía entre 22-34°C. Después de la adición, el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. A la mañana siguiente, la mezcla de reacción se calentó y, después de 30 minutos a reflujo, se retiró la envolvente de calentamiento y se dejó enfriar hasta 35°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta 5°C en un baño de hielo y se añadieron gota a gota 350 ml de solución de ácido clorhídrico concentrada. Los sólidos formados se separaron por filtración y, después de concentrar el filtrado a presión reducida, se

obtuvo éster trietílico de ácido 4-hidroxi-ciclohex-3-eno-1,1,3-tricarboxílico (634 g) en forma de un aceite naranja. Este se elaboró ulteriormente sin purificación adicional. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,08 (s, 1H), 4,17 (q, 2H), 4,10 (q, 4H), 2,27 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 2,07 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,22 (t, 3H), 1,13 (t, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 172,0, 171,0, 170,8, 170,7, 95,4, 62,0, 61,9, 61,2, 52,9, 28,1, 26,7, 26,4, 14,8, 14,7, 14,5.

Etapa c) Síntesis de ácido 4-oxo-ciclohexanocarboxílico (intermedio C)

Éster trietílico de ácido 4-hidroxi-ciclohex-3-eno-1,1,3-tricarboxílico (634 g, 2,02 mol) se sometió a reflujo durante 19 horas en una mezcla de ácido clorhídrico concentrado (600 ml) y agua (2900 ml). Se separó por destilación una fracción de 150 ml de disolvente bajo la presión atmosférica y el residuo se filtró a través de un lecho de Celite®. El filtrado enfriado se saturó con cloruro de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo (1000 ml). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera (1000 ml), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron a través de un lecho de CeliteR y, después de evaporar el disolvente, se obtuvo el producto bruto (239 g) en forma de un aceite amarillo. Éste se purificó adicionalmente mediante destilación en vacío, la fracción que hervía entre 120-245ºC/1 mm de Hg se recogió, conduciendo a 142 g de un líquido incoloro que se solidificó cuando se enfrió hasta la temperatura ambiente. Finalmente, 132 g del material destilado se cristalizaron en 65 ml de tolueno hirviendo, lo que condujo a ácido 4-oxo-ciclohexanocarboxílico (63,4 g) en forma de sólidos blancos. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,32 (s, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,36 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,76 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 210,5, 176,3, 40,5, 40,0, 28,8.

Etapa d) Síntesis de ácido 4-(carboetoximetileno)ciclohexanocarboxílico (intermedio D)

Al trabajar bajo presión de nitrógeno, ácido 4-oxo-ciclohexanocarboxílico (53,5 g, 376 mmol, 1 eq) se disolvió en 535 ml de etanol anhidro y se añadió 21% en peso de etóxido de sodio en etanol (146 ml, 30,7 g, 452 mmol, 1,2 eq), seguido de fosfonoacetato de trietilo (82 ml, 92,8 g, 414 mmol, 1,1 eq). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo hasta 4ºC y 21% en peso de etóxido de sodio en etanol (134 ml, 28,2 g, 414 mmol, 1,1 eq) se añadió a una velocidad tal que la temperatura se mantuvo entre 4-5ºC. Después de la adición, el baño de hielo se retiró y la reacción se agitó durante 1 h. El pH de la reacción se ajustó a ≈ 5 con ácido acético glacial (50 ml, 52,9 g, 866 mmol, 2,3 eq), los disolventes se separaron por evaporación y el aceite

remanente se repartió entre isopropil-éter (900 ml) y ácido clorhídrico 1 M (900 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (900 ml), salmuera (900 ml), se secó con sulfato de magnesio y se trató simultáneamente durante 30 min con 5,40 g de carbono activado (Darco® KBB, BNL Fine Chemicals and Reagents). Los sólidos se separaron por filtración a través de un lecho de CeliteR y, después de la evaporación del disolvente, el producto bruto (80,6 g) se obtuvo en forma de sólidos amarillentos. Éstos se cristalizaron en 355 ml de heptanos hirviendo, volviendo a ácido 4-(carboetoximetileno)ciclohexanocarboxílico (62,6 g) en forma de sólidos blancos. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,17 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,02 (q, 2H), 3,43 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,15 (t, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 176,5, 166,3, 162,2, 114,0, 59,8, 41,9, 35,8, 30,6, 29,9, 28,0, 14,8.

Etapa e) Síntesis de ácido 4-(carboetoximetil)ciclohexanocarboxílico (intermedio E)

Ácido 4-(carbetoximetileno)ciclohexanocarboxílico (34,6 g, 163 mmol) se disolvió en etanol anhidro (350 ml), se añadió paladio al 10% en peso sobre carbono activado (Aldrich nº 20.569-9) (3,50 g) y se calentó en un baño de aceite. Cuando la temperatura de la reacción alcanzó 30ºC, se añadió formiato de amonio (25,6 g) y se calentó hasta 50ºC. Al cabo de 45 minutos, se dejó que la reacción se enfriara y el catalizador se separó filtrándolo a través de un lecho de Celite®. El disolvente se separó por evaporación, y el residuo oleoso se repartió entre isopropil-éter (350 ml) y ácido clorhídrico 1 M (350 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (350 ml) y salmuera (350 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró a través de un lecho de Celite® y, después de la evaporación del disolvente, se obtuvo ácido 4-(carboetoximetil)ciclohexanocarboxílico bruto (33,6 g) en forma de un aceite. Un análisis por CG indicó que este material era una mezcla 28:72 de isómeros cis y trans.

Etapa f) Síntesis de ácido trans-4-(carboetoximetil)ciclohexanocarboxílico (intermedio F)

Una mezcla 28:72 de isómeros cis y trans de ácido 4-(carboetoximetil)ciclohexanocarboxílico (33,6 g) se calentó a reflujo en 151 ml de hexanos, la envolvente de calentamiento se retiró y se agitó durante 6 horas. Los sólidos formados se recogieron por filtración y se secaron durante 16 horas en un secador (55ºC) bajo presión reducida, volviendo a ácido trans-4-(carbetoximetil)-ciclohexanocarboxílico (17,6 g) en forma de sólidos blancos. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,60 (brs, 1H), 4,11 (q, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,17 (d, J = 7,05 Hz, 2H), 2,00 (dd, 2H),

1,83 (dd, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,44 (m, 2H), 1,24 (t, 3H), 1,02 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 182,2, 173,0, 60,5, 42,9, 42,0, 34,3, 32,0, 28,6, 14,5.

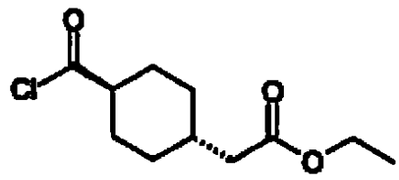
En una vía alternativa al intermedio F, el intermedio C se preparó haciendo reaccionar 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (1 eq), etanol (10 volúmenes) y solución de KOH (2 eq, disueltos en 1 volumen de agua) al tiempo que se mantenía la temperatura por debajo de 30°C. Tras la compleción de la reacción (aproximadamente 15 minutos), se cargó HCl concentrado (1 volumen) con enfriamiento para mantener la temperatura del recipiente por debajo de 20°C. El disolvente se evaporó y el resto se diluyó con acetato de etilo (10 volúmenes), HCl 1 N (10 volúmenes) y salmuera (10 volúmenes), se agitó, se dejó depositar y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (10 volúmenes) y las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (10 volúmenes). El material resultante se secó sobre sulfato de sodio y los sólidos se separaron por filtración. Las capas orgánicas, que incluían el intermedio C, se concentraron hasta un volumen bajo y se desplazaron en etanol (5 volúmenes) para la siguiente etapa (80% de rendimiento).

Ácido 4-oxociclohexanocarboxílico procedente de la etapa previa (1 eq) en 5 volúmenes de etanol, etanol (5 volúmenes), NaOEt al 21% en etanol (1,2 eq) se mezclaron al tiempo que la temperatura se mantenía por debajo de 25°C y luego se agitaron durante aproximadamente 15 minutos al tiempo que se enfriaba hasta 15°C. Se cargó fosfonoacetato de trietilo (1,1 eq), y la reacción se enfrió hasta 5°C. Se cargó NaOEt al 21% en etanol (1,1 eq) al tiempo que la temperatura se mantenía por debajo de 10°C. La reacción se calentó hasta 20°C y se agitó durante 30-45 minutos. Tras la compleción de la reacción, la reacción se enfrió bruscamente con HOAc (2,3 eq), al tiempo que la temperatura se mantenía por debajo de 25°C. La mezcla se concentró hasta un bajo volumen para separar el etanol y se diluyó con isopropil-éter (15 volúmenes), HCl 1 N (15 volúmenes). La mezcla se agitó, se dejó depositar y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera (15 volúmenes) y se trato con Darco y sulfato de sodio simultáneamente. Los sólidos se separaron por filtración. Las capas orgánicas, que incluían el intermedio D, se concentraron hasta un bajo volumen y se desplazaron en etanol (5 volúmenes). (80% de rendimiento).

Ácido 4-((etoxicarbonil)metileno)ciclohexanocarboxílico, procedente de la etapa previa, (1 eq) en etanol (5 volúmenes), etanol (5 volúmenes) y Pd al 10%/C (al 10% en peso) se mezclaron y calentaron hasta 30°C. A la mezcla se añadió formiato de amonio (2,5 eq) al tiempo que se continuaba calentando hasta 50°C. La mezcla se agitó a 50°C durante 45 minutos, se enfrió hasta 20°-30°C y se filtró sobre Celite. El material

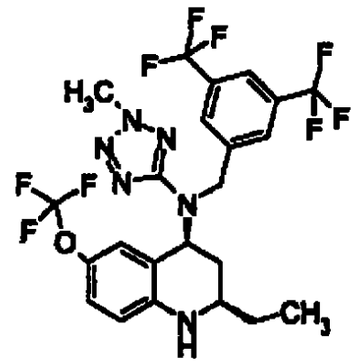
resultante se concentró hasta bajo volumen para separar el etanol y se diluyó con isopropiléter (10 volúmenes) y HCl 1 N (10 volúmenes). La mezcla se agitó, se dejó depositar y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con agua (5 volúmenes) y salmuera (10 volúmenes) y se secó sobre sulfato de sodio. Los sólidos se separaron por filtración. Las capas orgánicas se concentraron hasta un bajo volumen y se desplazaron en hexanos (5 volúmenes). El material resultante se calentó a reflujo para lograr una solución y se enfrió lentamente hasta 15ºC y luego se granuló durante 1 hora a 10ºC-15ºC. El intermedio F se filtró y se secó a 20ºC bajo presión reducida. (Rendimiento global del proceso - 25%).

Preparación 5: Síntesis de éster etílico de ácido trans-(4-clorocarbonil-ciclohexil)-acético



Ácido trans-4-etoxicarbonilmetil-ciclohexanocarboxílico (intermedio F) (0,82 g) se disolvió en THF y se agitó a la temperatura ambiente a medida que se añadía cloruro de tionilo (0,43 mL). Después de 3 horas, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 4,12 (q, 2H), 2,65 (tt, 1H), 2,20 (d, 2H), 2,19 (m, 2H), 1,87 (br d, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,53 (br q, 2H), 1,25 (t, 3H), 1,04 (br q, 2H).

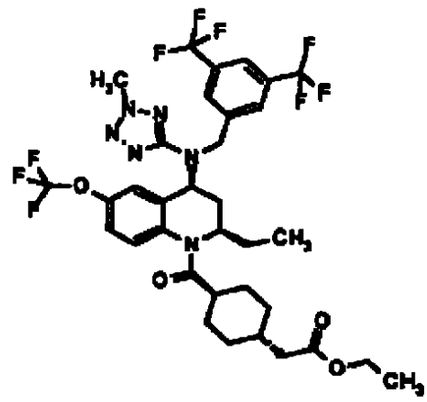
Ejemplo 24: (2R,4S)-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-etil-6-trifluorometoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina



(2R,4S)-1-{4-[(3,4-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-2,2,2-trifluoro-etanona (13,3 g) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) y se agitó a la temperatura ambiente a medida que se añadía hidróxido de litio monohidrato (3,8 g), 10 ml de agua y 10 ml de metanol. Después de juzgar por cromatografía en capa fina que la reacción se había completado, los componentes volátiles se separaron bajo presión reducida y la mezcla resultante se reunió con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (7,94 g).

MS: 569 $[M+H]^+$ encontrado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 7,72 (bs, 1H), 7,68 (s, 2H), 6,87 (br d, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,50 (br d, 1H), 5,80 (br m, 1H), 4,60 (br d, 1H), 4,38 (br d, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,37 (m, 1H), 2,516 (br s, 1H), 0,94 (t, 3H).

Ejemplo 25: Éster etílico de ácido trans-(2R,4S)-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acético

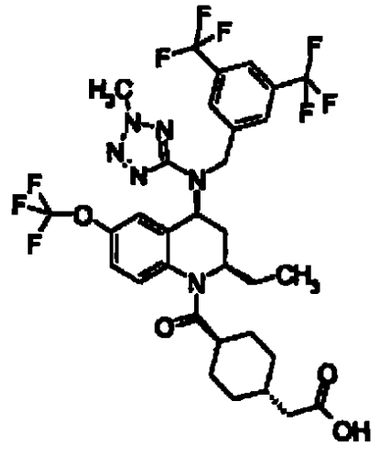


Éster etílico de ácido trans-(4-clorocarbonil-ciclohexil)-acético, obtenido a partir del proceso descrito, se disolvió en 1 mL de diclorometano y se añadió a una solución de (2R,4S)-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-etil-6-trifluorometoxi-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-4-il)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina (1,0 g) y 0,5 ml de piridina en 1,0 mL de diclorometano. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se enfrió bruscamente con 2,0 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M. La mezcla

se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas reunidas se lavaron secuencialmente con HCl 1 N, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10% en hexanos para proporcionar 0,8 g del compuesto del título.

MS: 765 $[M+H]^+$ encontrado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 7,79 (bs, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,16 (br s, 2H), 6,79 (s, 1H), 5,10 (br d, 1H), 4,80 (br s, 1H), 4,63 (br s, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,10 (q, 2H), 2,53 (br s, 1H), 2,40 (br s, 1H), 2,13 (d, 2H), 1,23 (t, 3H), 0,78 (t, 3H).

Ejemplo 26: Ácido trans-(2R,4S)-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acético

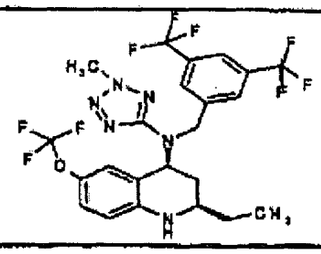
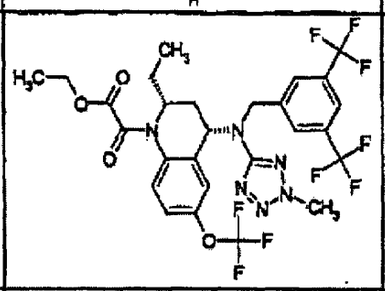
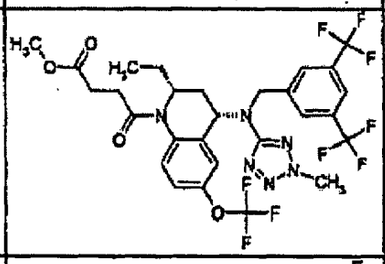
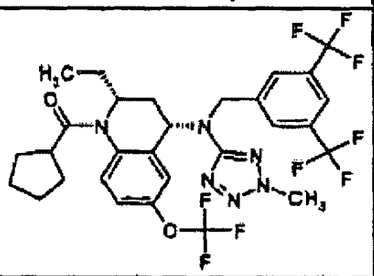


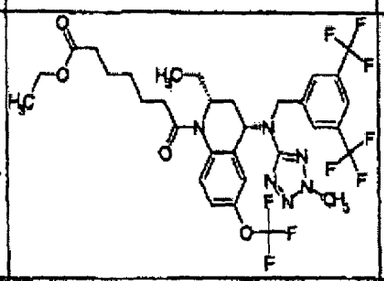
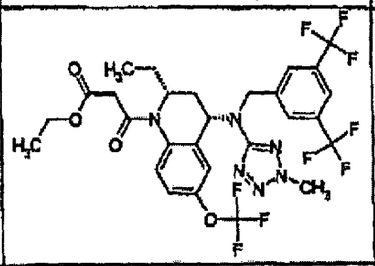
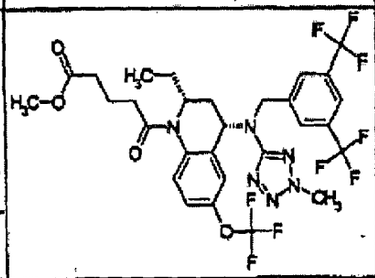
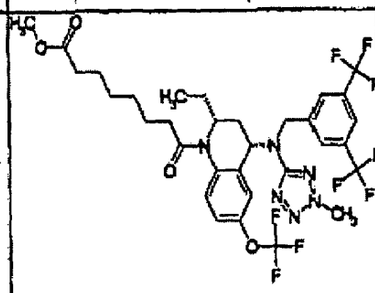
Éster etílico de ácido trans-(2R,4S)-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acético (0,70 g) se disolvió en 3 mL de alcohol etílico y se trató con hidróxido de sodio 4 N (0,15 ml) y se calentó en un baño de aceite a 60°C. Al cabo de 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró bajo presión reducida, se reunió con una solución acuosa de ácido cítrico 1 N (3,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar 0,60 g del compuesto del título.

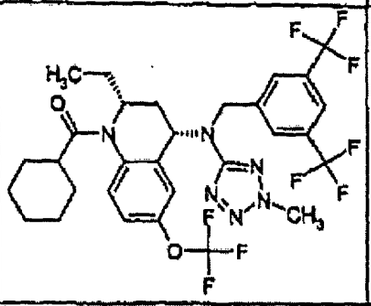
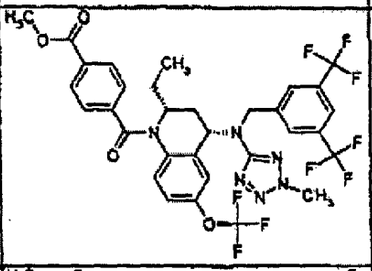
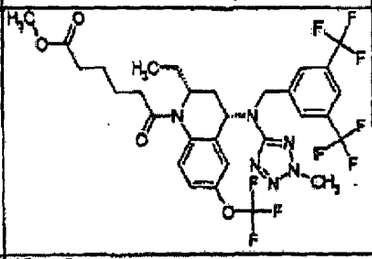
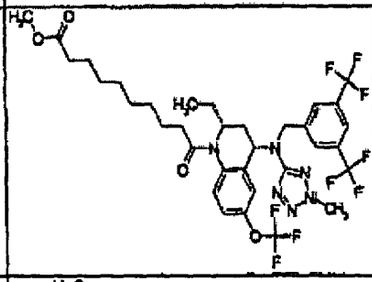
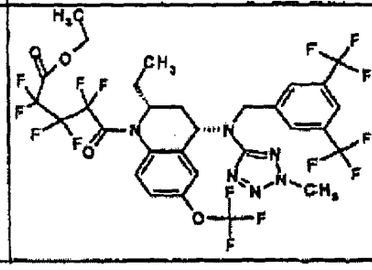
MS: 737 $[M+H]^+$ encontrado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ:7,79 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,16 (br s, 2H), 6,79 (s, 1H), 5,10 (br d, 1H), 4,77 (br s, 1H), 4,60 (br s, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,53 (m,

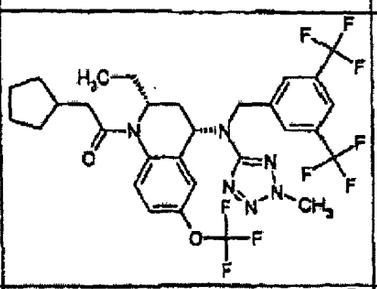
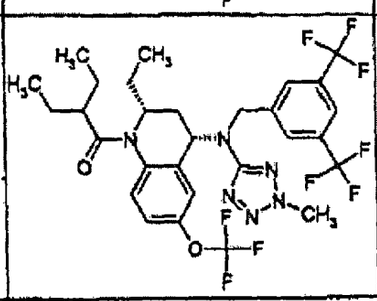
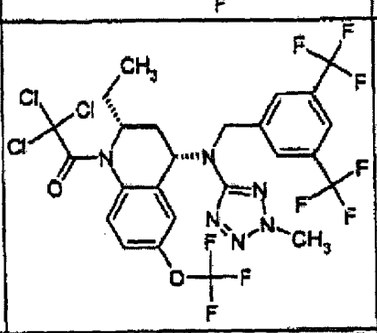
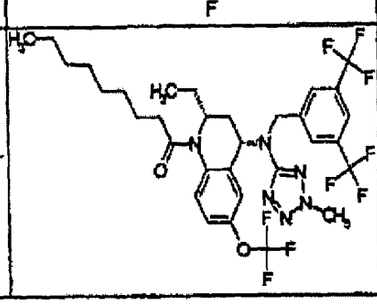
1H), 2,41 (m, 1H), 2,18 (d, 2H), 0,78 (t, 3H).

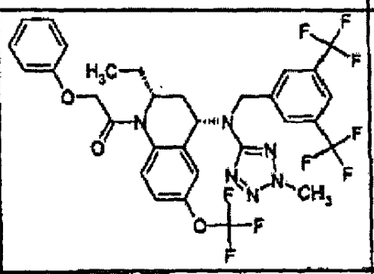
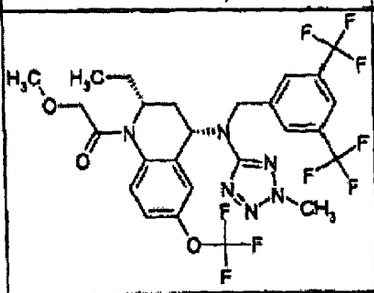
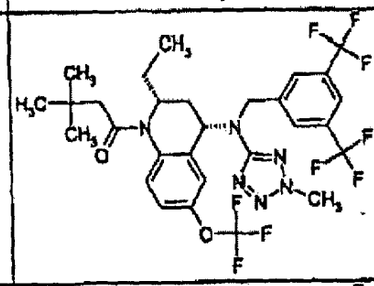
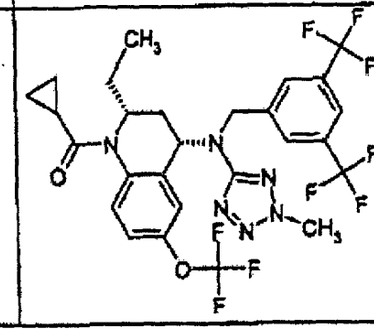
Los Ejemplos 27-77 se prepararon utilizando los métodos análogos descritos anteriormente con los cloruros de ácido de partida apropiados.

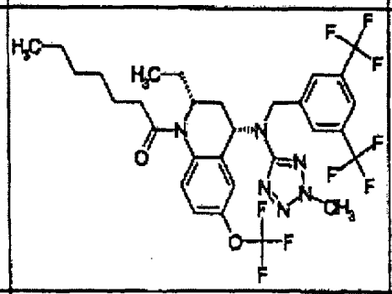
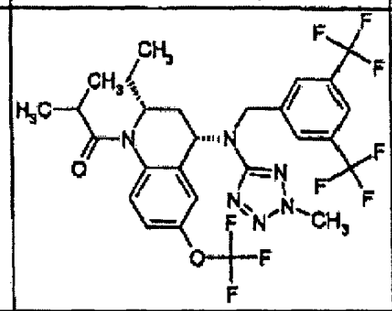
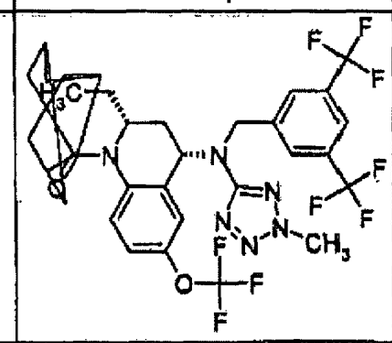
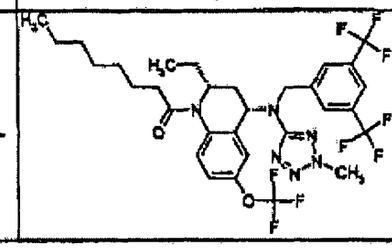
Ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	Masa exacta / observada (M+1)
27	(2R,4S)-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-etil-6-trifluorometoxi-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-4-il-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		568.0/ 569.0
28	Éster etílico de ácido (2R,4S-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-oxo-acético		668.2/ 669.5
29	Éster metílico de ácido (2R,4S)-4-4{4-[(3,5-bis trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-4-oxo-butírico		682.2/ 683.5
30	(2R,4S)-(4-[3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino] 2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-ciclopentil-metanona		664.2/ 665.6

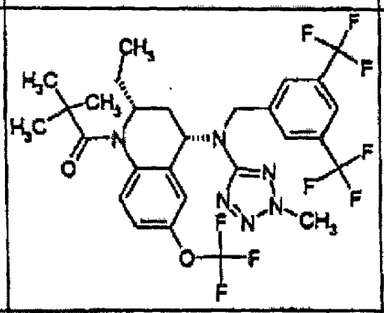
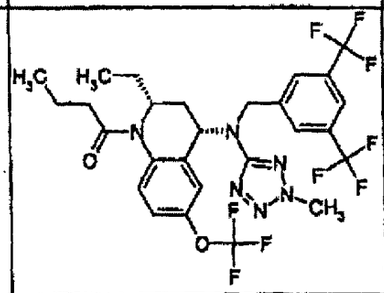
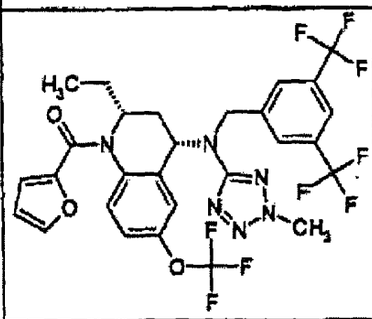
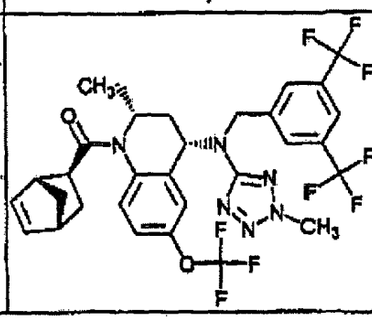
Ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	Masa exacta / observada (M+1)
31	Éster etílico de ácido (2R,4S)-7-{4-[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-7-oxo-heptanoico		738.3/ 739.7
32	Éster etílico de ácido (2R,4S)-3-{4-[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-3-oxo-propiónico		682.2/ 683.5
33	Éster metílico de ácido (2R,4S)-5-{4-[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)}-5-oxo-pentanoico		696.2/ 697.6
34	Éster metílico de ácido (2R,4S)-8{4-[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-8-oxo-octanoico		738.3/ 739.7

Ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	Masa exacta / observada (M+1)
35	(2R,4S)-(4-[3,5-bis-trifluorometil-bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-ciclohexil-metanona		696.2/ 697.6
36	Éster metílico de ácido (2R,4S)-4-(4-[3,5-bis-trifluorometil-bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carbonil-benzoico		730.2/ 731.6
37	Éster metílico de ácido (2R,4S)-6-(4-[3,5-bis-trifluorometil-bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-6-oxo-hexanoico		710.2/ 711.6
38	Éster metílico de ácido (2R,4S)-10-(4-[3,5-bis-trifluorometil-bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-10-oxo-decanoico		766.3/ 767.7
39	Éster etílico de ácido (2R,4S)-5-(4-[3,5-bis-trifluorometil-bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-2,2,3,3,4,4-hexafluoro-5-oxo-pentanoico		818.2/ 819.5

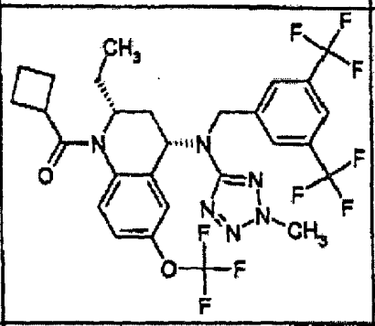
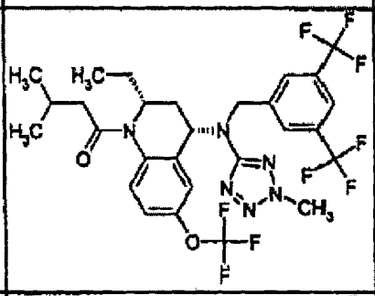
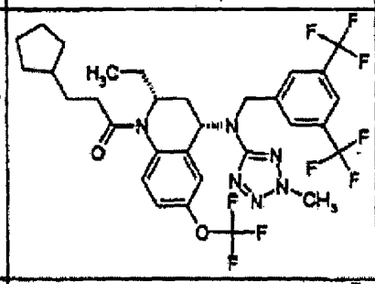
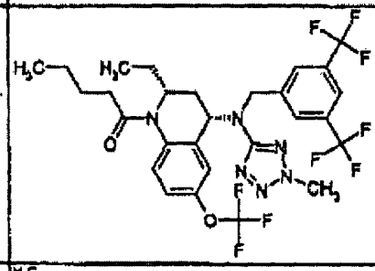
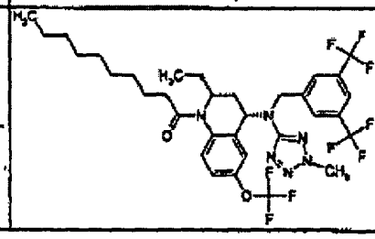
Ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	Masa exacta / observada (M+1)
40	(2R,4S)-1-{4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-2-ciclopentil-etanona		678.2/ 679.6
41	(2R,4S)-1-{4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-2-etil-butan-1-ona		666.2/ 667.6
42	(2R,4S)-1-{4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-2-,2,2-tricloro-etanona		714.1/ 714.8
43	(2R,4S)-1-{4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-nonan-1-ona		708.3/ 709.7

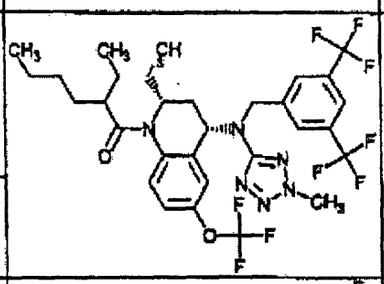
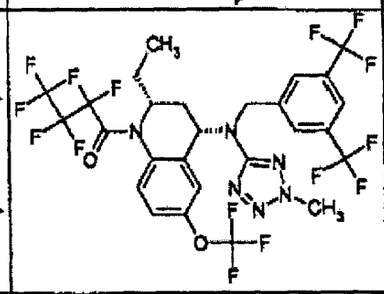
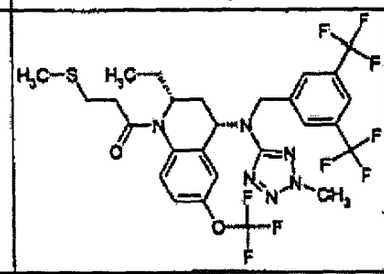
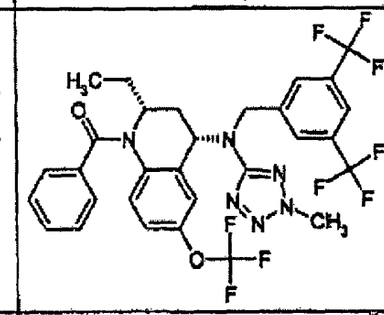
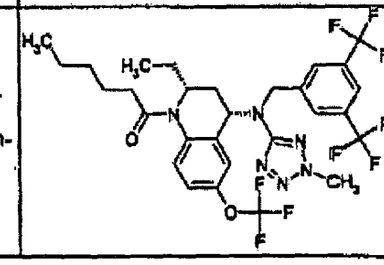
Ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	Masa Exacta / Observada (M+1)
44	(2R,4S)-1-{4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-2-fenoxi-etanona		702.2/ 703.6
45	(2R,4S)-1-{4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-2-metoxi-etanona		640.2/ 641.5
46	(2R,4S)-1-{4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-3,3 dimetil-butan-1-ona		668.2/ 667.6
47	(2R,4S)-1-{4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-ciclopropil-metanona		636.2/ 637.5

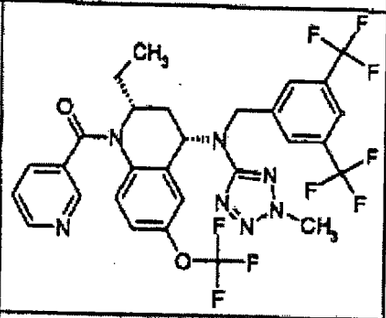
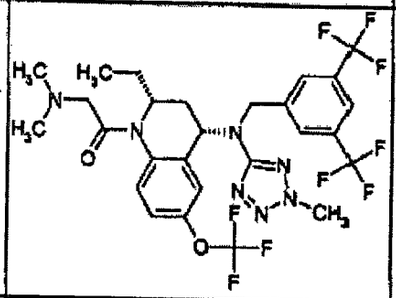
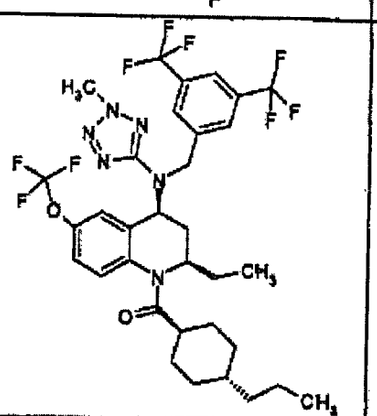
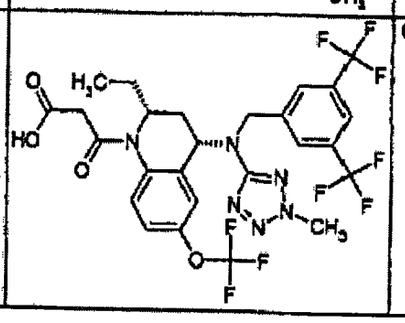
Ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	Masa exacta / observada (M+1)
48	(2R,4S)-1-{4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-heptan-1-ona		880.3/ 881.6
49	(2R,4S)-1-{4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-2-metil-propan-1-ona		838.2/ 839.5
50	(2R,4S)-Adamantan-1-il-{4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-metanona		730.3/ 731.7
51	(2R,4S)-1-{4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-octan-1-ona		694.3/ 695.6

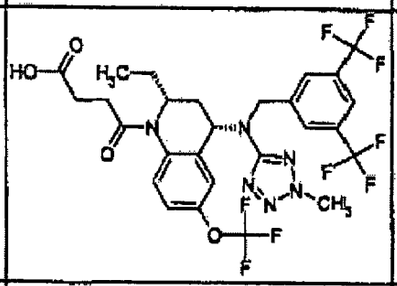
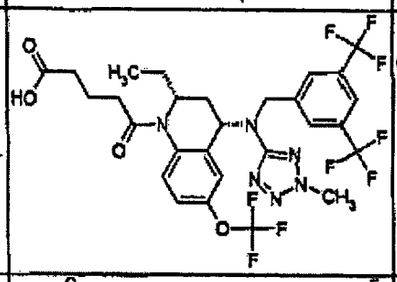
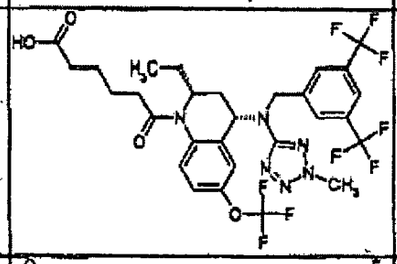
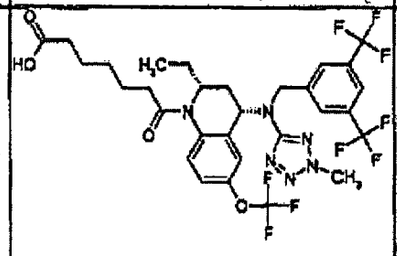
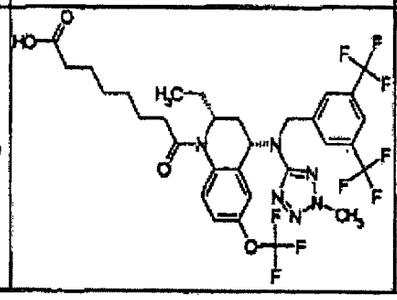
Ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	Masa exacta/ observada (M+1)
52	(2R,4S)-1-{4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona		652.2/ 653.6
53	(2R,4S)-1-{4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-butan-1-ona		638.2/ 639.5
54	(2R,4S)-1-{4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-furan-2-il-metanona		662.2/ 663.5
55	(2R,4S)-Biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-metanona		688.2/ 689.6

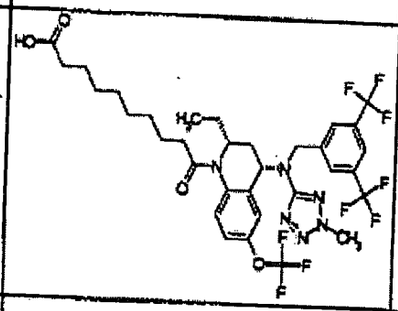
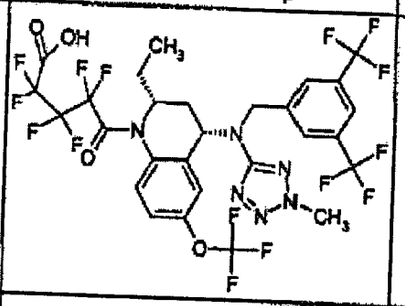
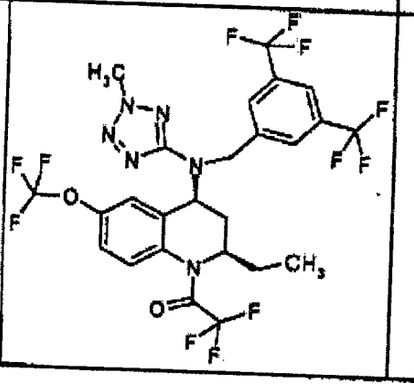
213
201

Ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	Masa exacta/ observada (M+1)
56	(2R,4S)-1-{4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-ciclobutil-metanona		650.2/ 651.5
57	(2R,4S)-1-{4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-3-metil-butan-1-ona		652.2/ 653.6
58	(2R,4S)-1-{4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-3-ciclopentil-propan-1-ona		692.3/ 693.6
59	(2R,4S)-1-{4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-pentan-1-ona		692.3/ 693.6
60	(2R,4S)-1-{4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-decan-1-ona		722.3/ 723.7

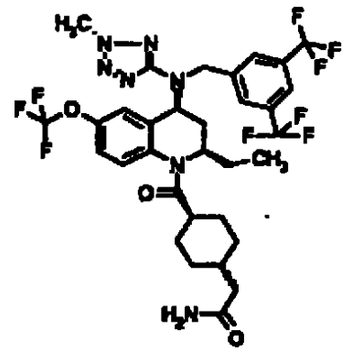
Ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	Masa exacta / observada (M+1)
61	(2R,4S)-1-{4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-2-etil-hexan-1-ona		694.3/ 695.6
62	(2R,4S)-1-{4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-butan-1-ona		764.1/ 765.5
63	(2R,4S)-1-{4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-3-metilsulfanil-propan-1-ona		670.2/ 671.6
64	(2R,4S)-1-{4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-fenil-metanona		672.2/ 673.6
65	(2R,4S)-1-{4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-hexan-1-ona		670.2/ 671.6

Ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	Masa exacta / observada (M+1)
66	(2R,4S)-1-{4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-piridin-3-il-metanona		673.2/ 674.5
67	(2R,4S)-1-{4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-2-dimetilamino-etanona		653.2/ 654.6
68	(2R,4S)-1-{4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-(4-propil-ciclohexil)-metanona		720.0/ 721.7
69	Ácido (2R,4S)-1-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-3-oxo-propiónico		654.2/ 653 (M-1)

Ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	Masa exacta / observada (M+1)
70	Ácido (2R,4S)-1-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-4-oxo-butírico		668.2/ 667 (M-1)
71	Ácido(2R,4S)-1-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-5-oxo-pentanoico		682.2/ 681.3 (M-1)
72	Ácido (2R,4S)-1-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-6-oxo-hexanoico		696.2/ 695 (M-1)
73	Ácido (2R,4S)-1-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-7-oxo-heptanoico		710.2/ 709.36 (M-1)
74	Ácido (2R,4S)-1-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-8-oxo octanoico		724.2/ 723.4 (M-1)

Ejemplo	Nombre IUPAC	Estructura	Masa exacta / observada (M+1)
75	Ácido (2R,4S)-1-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-10-oxo-decanoico		752.3/ 751.41 (M-1)
76	Ácido (2R,4S)-1-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-2,2,3,3,4,4-hexafluoro-5-oxo-pentanoico		790.1/ 789 (M-1)
77	(2R,4S)-1-{4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-2,2,2-trifluoro-1-oxo-etano		664.0/ 665.4

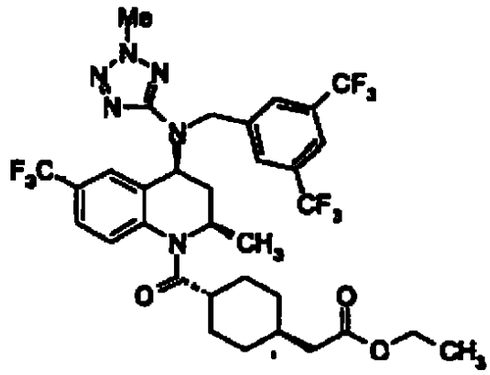
Ejemplo 78: Trans-(2R,4S)-2-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acetamida



Éster etílico de ácido trans-(2R,4S)-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometoxi-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acético (50 mg) en 1,5 mL de tetrahidrofurano anhidro se trató con cloruro de tionilo (0,5 ml) a la temperatura ambiente. Al cabo de 3 horas, la mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano. La solución resultante se enfrió en un baño de hielo seco/acetona a medida que el amoníaco gaseoso se condensaba en el recipiente de reacción. Después de calentar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con una solución acuosa de HCl 1 N y luego se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (42 mg). MS: 736 $[M+H]^+$ encontrado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 7,79 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,16 (br s, 2H), 6,79 (s, 1H), 5,38 (br s, 2H), 5,10 (br d, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,53 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,05 (d, 2H), 0,78 (t, 3H).

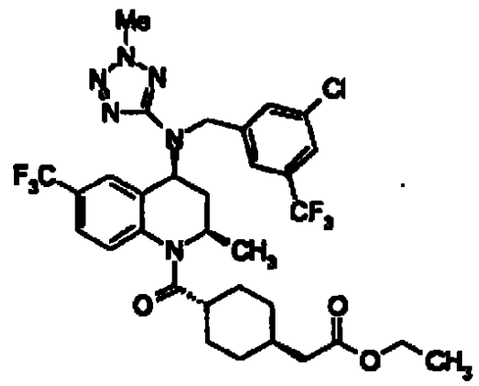
Los Ejemplos 79-87 se prepararon utilizando un proceso análogo a los descritos anteriormente utilizando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 79: Éster etílico de ácido trans-(2R,4S)-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-metil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acético



MS: 735 $[M+H]^+$ encontrado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,80 (m, 1H), 0,95 (m, 1H), 1,1 (d, 3H, CH_3), 1,22 (t, 3H, CH_3), 1,4-2,0 (mm, 9H), 2,13 (d, 2H, CH_2), 2,45 (m, 1H, CH), 2,56 (m, 1H, CH), 4,15 (q, 2H, CH_2), 4,18 (s, 3H, NCH_3), 4,6 (bm, 1H, CH), 4,8 (m, 1H, CH), 5,13 (d, 1H, CH), 7,1 (s, 1H, CH), 7,26 (m, 1H, CH), 7,55 (d, 1H, CH), 7,76 (s, 2H), 7,83 (s, 1H, CH).

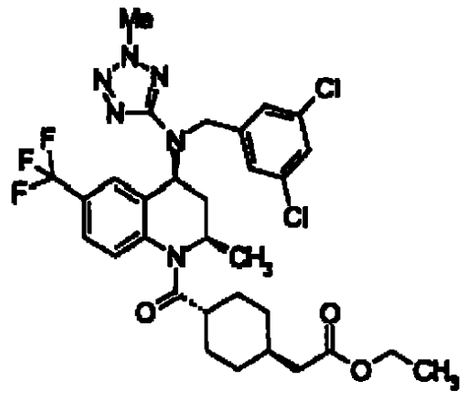
Ejemplo 80: Éster etílico de ácido trans-(2R,4S)-(4-{4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-metil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acético



MS: 735 $[M+H]^+$ encontrado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,80 (m, 1H, CH), 0,95 (m, 1H, CH), 1,14 (d, 3H, CH_3), 1,25 (t, 3H, CH_3), 1,25-1,95 (mm, 9H), 2,13 (d, 2H, CH_2), 2,45 (m, 1H, CH), 2,56 (m, 1H, CH), 4,16 (q, 2H, CH_2), 4,18 (s, 3H, NCH_3), 4,81 (m, 1H, CH), 5,05 (d, 1H, CH), 7,16 (s, 1H, CH), 7,42-7,57 (m, 4H)

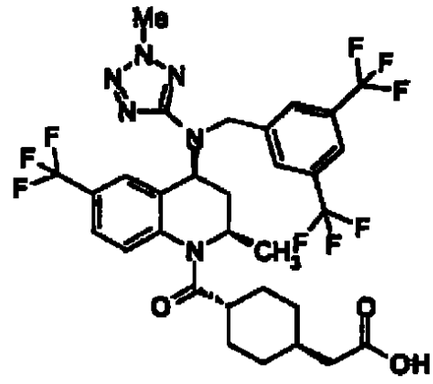
Ejemplo 81: Éster etílico de ácido trans-(2R,4S)-(4-{4-[(3,5-dicloro-bencil)-(2-metil-2H-

tetrazol-5-il)-amino]-2-metil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acético



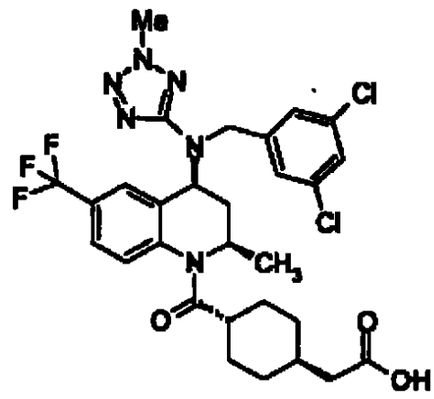
MS: 667 $[M+H]^+$ encontrado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,80 (m, 1H, CH), 0,95 (m, 1H, CH), 1,17 (d, 3H, CH_3), 1,22 (t, 3H, CH_3), 1,3-1,93 (mm, 9H), 2,14 (d, 2H, CH_2), 2,47 (m, 1H, CH), 2,57 (m, 1H, CH), 4,15 (q, 2H, CH_2), 4,18 (s, 3H, NCH_3), 4,80 (m, 1H, CH), 5,0 (m, 1H, CH), 7,18 (s, 2H), 7,57 (d, 1H, CH)

Ejemplo 82: Ácido trans-(2R,4S)-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-metil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acético



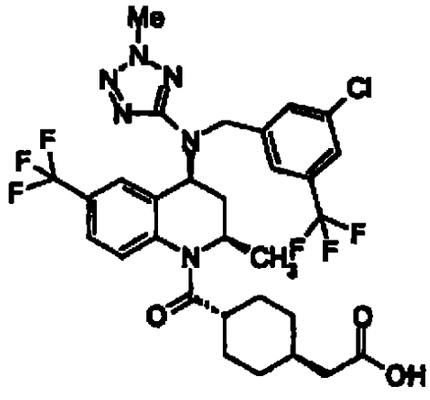
MS: 667 $[M+H]^+$ encontrado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,80 (m, 1H, CH), 1,0 (m, 1H, CH), 1,15 (d, 3H, CH_3), 1,55 (m, 1H, CH), 1,8 (m, 2H, CH_2), 1,95 (m, 2H, CH_2), 2,20 (d, 2H, CH_2), 2,45 (m, 1H, CH), 2,60 (m, 1H, CH), 4,19 (s, 3H, NCH_3), 4,6 (m, 1H, CH), 4,81 (m, 1H, CH), 5,15 (d, 1H, CH), 7,18 (s, 1H, CH), 7,58 (d, 1H, CH), 7,75 (s, 2H), 7,81 (s, 1H, CH)

Ejemplo 83: Ácido trans-(2R,4S)-(4-[4-[(3,5-dicloro-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-metil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil]-ciclohexil)-acético



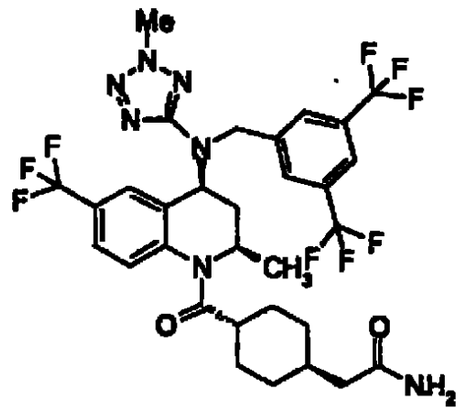
MS: 637 $[M+H]^+$ encontrado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,80 (m, 1H, CH), 0,95 (m, 1H, CH), 1,17 (d, 2H, CH_2), 1,54 (bm, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,20 (d, 2H, CH_2), 2,45 (m, 1H, CH), 2,60 (m, 1H, CH), 4,20 (s, 3H, NCH_3), 4,80 (m, 1H, CH), 5,0 (m, 1H, CH), 7,18 (s, 2H), 7,59 (d, 1H, CH)

Ejemplo 84: Ácido trans-(2R,4S)-(4-[4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-metil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil]-ciclohexil)-acético



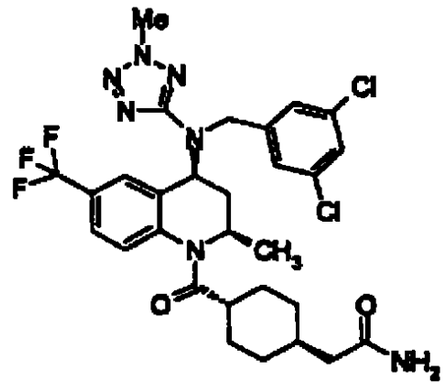
MS: 671 $[M+H]^+$ encontrado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,79 (m, 1H, CH), 1,0 (m, 1H, CH), 1,18 (d, 2H, CH_2), 1,45 (bm, 1H, CH), 1,7 (m, 2H), 1,85 (d, 1H, CH), 2,00 (m, 1H, CH), 2,15 (d, 2H, CH_2), 2,5 (m, 1H, CH), 2,65 (m, 1H, CH), 4,19 (s, 3H, NCH_3), 4,75 (m, 2H), 5,05 (d, 1H, CH), 7,10 (s, 1H, CH), 7,42 (d, 1H, CH), 7,5-7,7 (m, 3H)

Ejemplo 85: Trans-(2R,4S)-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-metil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acetamida



MS: 706 $[M+H]^+$ encontrado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,80 (m, 1H, CH), 1,0 (m, 1H, CH), 1,15 (d, 3H, CH_3), 1,51 (bm, 2H), 1,78 (m, 2H, CH_2), 1,96 (m, 3H, CH_2, CH), 2,13 (d, 2H, CH_2), 2,45 (bm, 1H, CH), 2,57 (bm, 1H, CH), 4,17 (s, 3H, NCH_3), 4,62 (bm, 1H, CH), 4,81 (bm, 1H, CH), 5,13 (d, 1H, CH), 6,53 (bs, 2H, $CONH_2$), 7,15 (s, 1H, CH), 7,24 (m, 1H, CH), 7,55 (d, 1H, CH), 7,75 (s, 2H, CH, CH), 7,78 (s, 1H, CH)

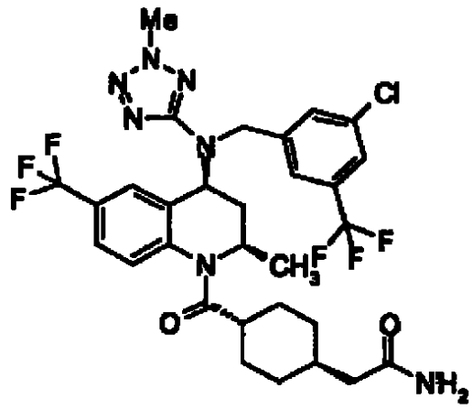
Ejemplo 86: Trans-(2R,4S)-2-(4-{4-[(3,5-dicloro-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-metil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acetamida



MS: 638 $[M+H]^+$ encontrado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,80 (m, 1H, CH), 1,13 (m, 1H, CH), 1,15 (d, 3H, CH_3), 1,4-1,9 (mm, 7H), 2,0 (d, m, 3H, CH_2, CH), 2,50 (m, 1H, CH), 2,65 (m, 1H, CH), 4,18 (s, 3H, NCH_3), 4,67 (d, 1H, CH), 4,79 (m, 1H, CH), 5,0 (d, 1H, CH), 7,10

(s, 1H, CH), 7,34 (d, s, 3H, CH, CH, CH), 7,44 (d, 1H, CH), 7,62 (d, 1H, CH)

Ejemplo 87: Trans-(2R,4S)-2-(4-{4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-metil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acetamida



MS: 670 $[M+H]^+$ encontrado. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0,79 (m, 1H, CH), 1,00 (m, 1H, CH), 1,15 (d, 3H, CH_3), 1,38-1,90 (mm, 7H), 2,10 (d, m, 3H, CH_2, CH), 2,50 (m, 1H, CH), 2,70 (m, 1H, CH), 4,18 (s, 3H, NCH_3), 4,75 (m, 2H, CH, CH), 5,15 (d, 1H, CH), 7,10 (s, 1H, CH), 7,41 (d, 1H, CH), 7,6-7,75 (m, 4H, CH, CH, CH, CH)

Ejemplo 88: Forma A de trans-(2R,4S)-2-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acetamida

Trans-(2R,4S)-2-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acetamida (1,0 gramos) se disolvió en 5 ml de etanol antes de añadir lentamente 10 ml de agua para proporcionar una solución turbia. Después de agitar durante 4 horas, el sólido suspendido resultante se recogió mediante filtración en vacío, permitiendo que la muestra se secara bajo una corriente de aire durante una noche, para proporcionar el producto del título en forma de un sólido cristalino, forma A (0,6 gramos). Una muestra de la forma A se añadió a aceite de silicona y se observó bajo luz polarizada de forma reticulada en la que se determinó que la muestra consistía en material con una birrefringencia moderada y una morfología acicular. Utilizando el análisis elemental, se

obtuvieron los siguientes resultados: C 53,30; H 4,70; N 13,43 (teórico: C 53,41 H 4,73 N 13,63).

A menos que se señale de otro modo, los valores numéricos descritos y reivindicados en esta memoria son aproximados. La variación dentro de los valores son atribuidos a una calibración del equipo, a errores del equipo, a la pureza de los materiales, al tamaño de los cristales y al tamaño de la muestra entre otros factores. Adicionalmente, puede ser posible una variación, mientras que se sigue obteniendo el mismo resultado. Por ejemplo, los valores de difracción por rayos X son generalmente fiables en 0,2 grados 2-theta, preferiblemente en ±0,2 grados 2-theta. De manera similar, los resultados de DSC son típicamente fiables a aproximadamente 2°C, preferiblemente a 1,5°C.

Para describir la forma de cristal, la forma A ha sido examinada mediante difracción de rayos X en polvo y calorimetría de barrido diferencial (DSC). Una discusión de la teoría de los modelos de difracción de rayos X en polvo puede encontrase en Stout & Jensen, X-Ray Structure Determination: A Practical Guide, MacMillan Co., Nueva York, N.Y. (1968), que se incorpora como referencia en su totalidad para todos los fines. Los datos cristalográficos en una colección de cristales en polvo proporciona la difracción de rayos X en polvo. La forma A tiene un modelo de difracción de rayos X en polvo distinta, mostrada en la **figura 2** tal como se lleva a cabo en un difractómetro Bruker D5000 utilizando radiación de cobre (longitud de onda: 1,54056 Å). El voltaje y amperaje del tubo se establecieron en 40 kV y 50 mA, respectivamente. Las ranuras de divergencia y de difusión se establecieron en 1 mm, y la ranura receptora se establecía en 0,6 mm. La radiación difractada se detectó mediante un detector Kevex PSI. Se utilizó un barrido contínuo theta-dos theta a 2,4°/min (1 s/0,04°etapa) de 3,0 a 40° 2 θ . Se analizó un patrón de alúmina para verificar la alineación del instrumento. Los datos se recogieron y analizaron utilizando la versión 7.0 del software Bruker axis. Las muestras se prepararon colocándolas en un soporte de cuarzo. Ha de señalarse que los instrumentos Bruker fueron adquiridos por Siemans; así, el instrumento Bruker D5000 es esencialmente el mismo que Siemans D5000.

En un aspecto, la invención se dirige a la forma cristalina A, caracterizada por el modelo de difracción de rayos X en polvo de la **Figura 2** expresado en términos de grado 2 θ, espaciamientos de intensidades relativas con una intensidad relativa de ≥5,0% medida en un difractómetro Bruker D5000 con una radiación CuKα en la Tabla 1.

Tabla 1

Ángulo (grados 2θ)	d (Å)	Intensidad relativa (> 5.0%)
4.0	22.1	38.4
7.0	12.7	34.3
8.0	11.0	12.9
10.0	8.8	20.2
10.6	8.3	13.9
11.5	7.7	10.2
12.2	7.3	25.3
14.0	6.3	23.3
14.5	6.1	18.1
15.1	5.8	26.7
16.1	5.5	31.3
16.7	5.3	7.2
17.2	5.2	34.5
17.6	5.0	26.4
18.5	4.8	45.7
19.8	4.5	32.8
20.2	4.4	24.0
20.7	4.3	84.3
21.3	4.2	100.0
22.0	4.0	11.3
23.0	3.9	9.6
23.3	3.8	17.3
23.5	3.8	23.8
24.3	3.7	38.8
24.6	3.6	13.1
25.5	3.5	16.7
26.2	3.4	22.1
28.1	3.2	22.9
28.4	3.1	10.3

Ángulo (grados 2θ)	d (Å)	Intensidad relativa (> 5,0%)
29,2	3,1	7,2
29,7	3,0	6,8
29,9	3,0	10,0
30,3	2,9	5,0
30,7	2,9	7,4
31,4	2,8	5,6
31,8	2,8	5,2
32,1	2,8	5,5
32,5	2,8	5,0
33,0	2,7	5,9
33,5	2,7	7,5
34,1	2,6	6,9
34,8	2,6	6,7
36,0	2,5	8,2
37,0	2,4	5,7
37,5	2,4	8,4
37,9	2,4	6,3
38,7	2,3	5,2

* Las intensidades relativas pueden cambiar en función del tamaño y morfología del cristal.

Los modelos de difracción de rayos X en polvo exhiben altos picos de intensidad que son útiles para identificar una forma de cristal específica. Sin embargo, las intensidades relativas dependen de varios factores, incluidos el tamaño y la morfología del cristal pero no limitados a éstos. Como tales, los valores de intensidad relativa pueden variar de muestra a otra muestra. Los valores de difracción de rayos X en polvo son generalmente fiables a ± 0,2 grados 2-theta, debido a ligeras variaciones del instrumento y de las condiciones de ensayo. El modelo de difracción de rayos X en polvo o un colectivo de los picos de difracción proporciona un ensayo cualitativo comparativo frente a cristales no caracterizados.

El análisis de calorimetría de barrido diferencial (DSC) se llevó a cabo en TA Instruments DSC2920 o un Mettler DSC 821, calibrado con indio. La muestra para DSC

se preparó pesando 2-4 mg de material en una bandeja de aluminio con una cabeza de alfiler. La muestra se calentó bajo nitrógeno a una tasa de 5ºC por minuto desde aproximadamente 30ºC hasta aproximadamente 300ºC. La temperatura de inicio de la endoterma de fusión se registró como la temperatura de fusión. El termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) para la forma A se muestra en la **Figura 1**. La temperatura de inicio de la endoterma de fusión depende de la tasa de calentamiento, de la pureza de la muestra, del tamaño del cristal y del tamaño de la muestra, entre otros factores. Típicamente, los resultados de DSC son fiables dentro de aproximadamente ±2ºC, preferiblemente dentro de ±1,5ºC. La forma A exhibe una endoterma principal con una temperatura de inicio de aproximadamente 151,1ºC.

Ejemplo 89: Dispersión amorfa sólida que contiene trans-(2R,4S)-2-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acetamida "Compuesto A"

El Ejemplo 89 contenía 25% en peso de trans-(2R,4S)-2-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acetamida "Compuesto A" y 75% en peso de acetato-succinato de hidroxipropil-metil-celulosa (HPMCAS; calidad AQOAT "MG", disponible de Shin Etsu, Tokyo, Japón) en una dispersión amorfa sólida. El Ejemplo 89 se preparó formando una solución para pulverización que contenía 13,89 g de Compuesto A, 41,67 g de HPMCAS y 2721 g de acetona. La solución para pulverización se bombeó a un atomizador de arremolinamiento por presión (boquilla de presión Schlick nº 2) situado en una cámara de secado por pulverización. La cámara de secado por pulverización consistía en tres secciones: una sección superior, una sección de lado recto y una sección cónica. La sección superior tenía un diámetro de 27,6 cm y estaba equipada con una entrada de gas de secado y una entrada de solución para pulverización. La sección superior también contenía una placa perforada superior y una placa perforada inferior para dispersar el gas de secado dentro de la cámara de secado por pulverización. La placa perforada superior se extendía a través del diámetro de la sección superior y formaba una cámara superior en la sección superior de la cámara de secado por pulverización. La placa perforada superior contenía agujeros de 0,16 cm de diámetro a una distancia uniforme de 1,27 cm. La placa perforada inferior contenía agujeros de 0,16 cm de diámetro a una distancia uniforme de 0,64 cm. El gas de secado penetraba en la cámara superior en la sección superior a través de la entrada de gas de secado a una temperatura de aproximadamente 110ºC.

El atomizador por arremolinamiento a presión se montó a ras con el fondo de la placa perforada inferior. La solución para pulverización se presurizó a una presión de aproximadamente 7 kg/cm^2 con un caudal de aproximadamente 26 g/min. La solución para pulverización se pulverizó luego en la sección de lado recto de la cámara de secado por pulverización. La sección de lado recto tenía un diámetro de 26,7 cm y una longitud de 80,6 cm. Los caudales del gas de secado y de la solución para pulverización se seleccionaron de manera que la solución para pulverización atomizada era lo suficientemente seca en el momento en el que alcanzaba las paredes de la sección de lado recto, debido a que no se pegaba a las paredes. El disolvente evaporado y el gas de secado salían del secador por pulverización a una temperatura de 45ºC.

Las partículas sólidas se recogieron en la sección cónica de la cámara de secado por pulverización. La sección cónica tenía un ángulo de 58 grados. El diámetro de la sección cónica en la parte superior era de 26,7 cm, y la distancia desde la parte superior de la sección cónica al fondo era de 21,9 cm. Las partículas secadas por pulverización, el disolvente evaporado y el gas de secado se retiraron de la cámara de secado por pulverización a través de una lumbrera de salida de 2,54 cm de diámetro y se enviaron a un separador de ciclones en donde se recogieron las partículas secadas por pulverización. El disolvente evaporado y el gas de secado se enviaron luego a un filtro para la separación de toda partícula restante antes de la descarga.

La dispersión amorfa sólida formada al utilizar el proceso anterior se secó posteriormente utilizando un secador con bandeja de convección de paso sencillo Gruenberg que operaba a 40ºC durante aproximadamente 16 horas.

Refuerzo de la concentración

Ensayos de disolución en microcentrífuga *in vitro*

Se utilizó un ensayo de disolución *in vitro* para determinar el comportamiento de la disolución de la dispersión amorfa sólida del Ejemplo 89. Para este ensayo, se añadió una cantidad suficiente de material a un tubo de ensayo de microcentrífuga, de modo que la concentración de Compuesto A sería 200 µgA/ml, si todo el compuesto se hubiera disuelto. El ensayo se realizó por duplicado. Los tubos se dispusieron en una cámara con temperatura controlada a 37ºC, y a cada tubo respectivo se añadieron 1,8 mL de PBS a pH 6,5 y 290 mOsm/kg, que contenía ácido taurocólico sódico 7,3 mM y 1,4 mM de 1-palmitoil-2-oleil-sn-glicero-3-fosfocolina. Las muestras se mezclaron rápidamente utilizando un mezclador de vórtice durante aproximadamente 60 segundos.

Las muestras se centrifugaron a 13.000 G a 37°C durante 1 minuto. La solución sobrenadante resultante se muestreó posteriormente y se diluyó en la relación 1:5 (en volumen) con metanol y se analizó mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). El análisis por HPLC se realizó utilizando una columna Zorbax RX-C_{18}. La fase móvil consistía en 30/70 de ácido trifluoroacético al .0,15%/acetonitrilo con un caudal de 1,0 mL/min. La absorbancia UV se midió a 254 nm. El contenido de cada tubo se mezcló en el mezclador de vórtice y se dejó reposar sin perturbación a 37°C hasta que se tomó la siguiente muestra. Las muestras se recogieron a los 4, 10, 20, 40, 90 y 1200 minutos.

Un ensayo similar se realizó con el Compuesto A cristalino solo, y se añadió una cantidad suficiente de material de modo que la concentración del compuesto hubiese sido de 200 μgA/ml, si todo el compuesto se hubiera disuelto.

Las concentraciones de Compuesto A obtenidas en estas muestras se utilizaron para determinar la concentración disuelta máxima de Compuesto A ("MDC_{90}" – siglas inglesas) y el área bajo la curva de concentración frente al tiempo ("AUC_{90}" – siglas inglesas) durante los noventa minutos iniciales. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Muestra	MDC_{90} (μgA/mL)	AUC_{90} (min*μgA/mL))
Ejemplo 89 (25% de compuesto A :HPMCAS)	148	12.800
Compuesto cristalino A	13	800

La dispersión proporcionaba una MDC_{90} que era 11,4 veces la proporcionada por el fármaco cristalino solo, y un AUC_{90} que era 16,0 veces la proporcionada por el fármaco cristalino solo.

Estabilidad química

La dispersión del Ejemplo 89 se almacenó durante 12 semanas a 5°C cerrada, a 30°C/80% de humedad relativa (HR) abierta, 40°C/25% de HR abierta o a 40°C/75% de HR abierta. "Cerrada" se refiere a recipientes equipados con una caperuza roscada (que limita la exposición a las condiciones de almacenamiento). "Abierta" se refiere a

recipientes cubiertos de forma suelta con una lámina de aluminio perforada (que permite la exposición a las condiciones de almacenamiento). las muestras se analizaron en cuanto a los productos de degradación de Compuesto A al cabo de 12 semanas, utilizando HPLC para determinar la cantidad de degradante presente en la muestra. Para analizar las muestras mediante HPLC, una muestra de la dispersión se disolvió en un disolvente que contenía 35/65 de H_3PO_4 al 0,2%/acetonitrilo. La cantidad de muestra se ajustó de modo que la concentración de fármaco activo en la solución fuese de aproximadamente 0,5 mg A/ml. El método HPLC utilizaba dos fases móviles: la fase móvil A consistía en H_3PO_4 al 0,2% y la fase móvil B consistía en acetonitrilo. Las muestras se analizaron utilizando una columna Waters Symmetry C_8 con un caudal de disolvente de 1,0 mL/min. La Tabla 3 muestra el gradiente de disolvente utilizado.

Tabla 3

Tiempo	% de A	% de B
0	55	45
25	35	65
30	10	90
35	10	90
40	55	45
60	55	45

La absorbancia UV del Compuesto A y de las impurezas del Compuesto A se midieron a una longitud de onda de 210 nm. La impureza de hidrólisis de amida se eligió como la base de comparación. Se añadieron todas las áreas pico de impureza y se calculó la impureza de hidrólisis de amida como porcentaje del área del pico total para dar el grado de degradación. Los resultados se muestran más abajo en la Tabla 4.

Tabla 4

Condición de almacenamiento	Degradante (%)
Inicial	< LOQ*
5°C, cerrada	< LOQ
30°C/60% de HR	0,14
40°C/25% de HR	0,20
40°C/75% de HR	0,66

* < LOQ = menos del límite de cuantificación

La degradación debida a la hidrólisis de la amida era menor que 1% al cabo de 12 semanas a 40°C/75% de HR.

Ensayos *in vivo* - perros

Se dosificaron oralmente muestras en forma de suspensiones a 3 perros beagle machos en estado de ayuno. Se prepararon polvos orales para constitución (OPC - siglas inglesas) añadiendo 150 mg de Compuesto A cristalino a 50 mL de agua que contenía metilcelulosa A al 0,5% en peso, ó 600 mg de la dispersión del Ejemplo 1 a 50 mL de agua que contenía metilcelulosa A al 0,5% en peso y Tween 80 al 0,1% en peso. Los perros ayunaron durante una noche y se les permitió el acceso al agua ad libidum. En la mañana del estudio se administraron aproximadamente 10 ml de solución OPC (3 mg A/kg) a través de una sonda oral con 10 mL de solución salina normal.

De la vena yugular se tomaron muestras de sangre (en tubos Vacutainer de 3 mL con parte superior roja sin separadores de suero) antes de la dosificación y a las 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de la dosifición. El suero se recolectó en crioviales después de la centrifugación a 3000 rpm durante 10 minutos. Las muestras se congelaron y luego se mantuvieron a –20°C hasta que se analizaron mediante cromatografía líquida con espectrometría de masa tandem (LC/MS/MS). Los resultados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

Parámetro	Ejemplo 89 (25% de compuesto A:HPMCAS	Compuesto cristalino A
C_{max} /ng/mL)	1925	186
AUC_{0-inf} (ng/mL.hr)	42.800	2693

La biodisponibilidad relativa (AUC de la composición de ensayo, dividida por la AUC del fármaco cristalino) para la dispersión amorfa sólida del Ejemplo 1 era de 15,9 veces la del Compuesto A cristalino solo.

Ejemplo 90: Dispersión amorfa sólida de Compuesto A

El Ejemplo 90 contenía 25% en peso de Compuesto A y 75% en peso hidroxipropil-metil-celulosa (HPMC E3 Prem LV, disponible de Dow Chemical Co., Midland, MI) en una dispersión amorfa sólida. El Ejemplo 90 se preparó formando una solución para pulverización que contenía 25,0 mg de Compuesto A, 75,0 mg de HPMC, 9,0 g de acetona y 1,0 g de agua. La solución se bombeó a un "mini" aparato de secado por pulverización a través de una bomba de jeringa controladora de la velocidad Cole Parmer 74900 series a una tasa de 0,65 ml/min. La solución de fármaco/polímero se atomizó a través de una boquilla de dos fluidos Spraying Systems Co, modelo nº SU1A utilizando una corriente calentada de nitrógeno a un caudal de 0,55 SCFM. La solución para pulverización se pulverizó en una cámara de acero inoxidable de 11 cm de diámetro. El gas calentado entraba en la cámara a una temperatura de entrada de 75ºC y salía a una temperatura de salida de 22ºC. La dispersión amorfa sólida resultante se recogió en un papel de filtro, se secó bajo vacío y se almacenó en un desecador. El rendimiento era de aproximadamente 61%.

Ejemplo 91: Dispersión amorfa sólida de Compuesto A

El Ejemplo 91 contenía 25% en peso de compuesto A, 60% en peso de sílice de humo (CAB-O-SIL, disponible de Cabot Corporation, Tuscola, IL), y 15% en peso de polivinilpirrolidona (PVP, Plasdone K-15, disponible de ISP Technologies Inc., Wayne, NJ) en una dispersión amorfa sólida. El Ejemplo 91 se preparó utilizando el mini-secador por pulverización según se describe antes, con las siguientes excepciones. La solución

para pulverización contenía 25,0 mg de Compuesto A, 60,0 mg de CAB-O-SIL, 15,0 mg de PVP, y 9,9 g de agua, la temperatura de entrada era de 70°C y el rendimiento era de aproximadamente 69%.

Refuerzo de la concentración

Ensayos de disolución en microcentrífuga *in vitro*

Se utilizó un ensayo de disolución in vitro para determinar el comportamiento de disolución de las formulaciones de los Ejemplos 90 y 91. Los ensayos se realizaron según se describe antes para el Ejemplo 89. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 6. El compuesto cristalino A (procedente de la Tabla 2) se muestra de nuevo para fines comparativos.

Tabla 6

Muestra	MDC_{90} (µgA/mL)	AUC_{90} (min*µgA/mL)
Ejemplo 90 (25% de Compuesto A:HPMC)	142	12.100
Ejemplo 91 (25% de Compuesto A:CAB-O-SIL:PVP)	144	12.400
Compuesto cristalino A	13	800

La dispersión del Ejemplo 90 proporcionaba una MDC_{90} que era 10,9 veces la proporcionada por el fármaco cristalino solo, y un AUC_{90} que era 15,1 veces la proporcionada por el fármaco cristalino solo. El adsorbato de fármaco/sustrato del Ejemplo 91 proporcionaba una MDC_{90} que era 11,1 veces la proporcionada por el fármaco cristalino solo, y una AUC_{90} que era 15,5 veces la proporcionada por el fármaco cristalino solo.

Ejemplos 92 y 93: Dispersiones amorfas sólidas de Compuesto A

Las dispersiones amorfas sólidas de los Ejemplos 92 y 93 se prepararon

utilizando el minisecador por pulverización según se describe antes, con las siguientes excepciones. La solución para pulverización para el Ejemplo 92 contenía 23,0 mg de Compuesto A, 23,0 mg de HPMCAS (calidad AQOAT "MG", disponible de Shin Etsu), y 6,1 g de acetona, la temperatura de entrada era de 70°C y el rendimiento era de aproximadamente 62%. La solución para pulverización para el Ejemplo 93 contenía 23,0 mg de Compuesto A, 23,0 mg de HPMCAS (calidad AQOAT "MG", disponible de Shin Etsu), y 6,1 g de acetona, la temperatura de entrada era de 70°C y el rendimiento era de aproximadamente 67%. La calidad de HPMCAS utilizada para la dispersión del Ejemplo 92 (AQOAT "MG") contenía más grupos de carácter ácido por mol que la calidad de HPMCAS utilizada para la dispersión del Ejemplo 93 (AQOAT "MG").

Estabilidad química

Los Ejemplos 89 a 93 se almacenaron durante 6 semanas a 40°C/75% de HR. Las muestras se analizaron en cuanto a los productos de degradación de Compuesto A al cabo de 6 semanas, utilizando un segundo método de HPLC para determinar la cantidad de degradante presente en la muestra. Para analizar las muestras por HPLC, una muestra de la dispersión se disolvió en un disolvente que contenía 70/30 de acetonitrilo/agua. La cantidad de la muestra se ajustó de manera que la concentración de fármaco activo en la solución fuese de aproximadamente 0,25 mg A/mL. El método de HPLC utilizaba dos fases móviles: la fase móvil A consistía en ácido metanosulfónico al 0,1%, y la fase móvil B consistía en acetonitrilo. Las muestras se analizaron utilizando una columna Ace C_8 con un caudal de disolvente de 0,64 ml/min. La Tabla 7 muestra el gradiente de disolvente utilizado.

Tabla 7

Tiempo	% de A	% de B
0	70	30
15	15	85
16	70	30
20	70	30

Las absorbancias UV del compuesto A y de las impurezas del compuesto A se

midieron a una longitud de onda de 210 nm. Se añadieron todas las áreas pico de impurezas y la impureza de la hidrólisis de la amida como porcentaje del área pico total se calculó para dar el grado de degradación. Los resultados se muestran más abajo en la Tabla 8.

Tabla 8

Muestra	Degradante (%)
Ejemplo 89 (25% de Compuesto A:HPMCAS)	0,36
Ejemplo 90 (25% de Compuesto A:HPMC)	< LOQ
Ejemplo 91 (25% de Compuesto A:CAB-O-SIL:PVP)	< LOQ
Ejemplo 92 (50% de Compuesto A:HPMCAS)	0,22
Ejemplo 93 (50% de Compuesto A:HPMCAS)	0,17

* < LOQ = menor que límite de cuantificación.

Miliequivalentes de grupos ácido (basados en el análisis del polímero y en la carga de fármaco en la formulación) aumentaron en el siguiente orden: Ejemplos 90 y 91 > Ejemplo 93 > Ejemplo 89. Esto corresponde a la cantidad de degradantes observados.

A lo largo de esta solicitud, se hace referencia a diversas publicaciones. Las descripciones de estas publicaciones en su totalidad se incorporan con ello como referencia en esta solicitud para todos los fines.

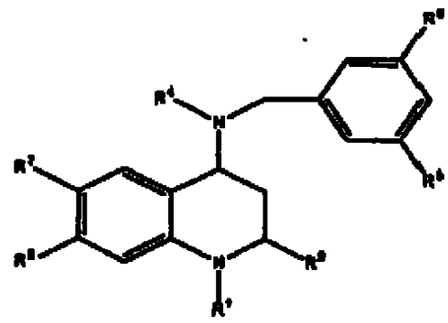
Resultará evidente a los expertos en la técnica que en la presente invención se pueden realizar diversas modificaciones y variaciones sin apartarse del alcance o espíritu de la invención. Otras realizaciones de la invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica considerando la memoria descriptiva y la práctica de la invención

224
136

descrita en esta memoria. Se pretende que la memoria descriptiva y los ejemplos se consideren únicamente a título de ejemplo, indicándose un alcance y espíritu ciertos de la invención por las reivindicaciones siguientes.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula I



fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, en donde:

R^1 es Y, W-O-Y o W-Y; en donde W es un carbonilo; Y, cada vez que aparece, es independientemente Z o alquilo (C_1-C_{10}), en donde uno de los carbonos puede estar reemplazado por S, O o N, y cuando Y es alquilo (C_1-C_{10}), entonces Y está opcionalmente sustituido con uno a nueve sustituyentes, independientemente seleccionados de: halo, hidroxi, oxo, amino, amido, carboxi, y Z; en donde Z es un anillo de tres a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado o un sistema de anillo biciclico que tiene opcionalmente uno a cuatro heteroátomos seleccionados de O, S y N, en donde Z está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, independientemente seleccionados de halo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), amino, amido, ciano, oxo, carboxi, alquiloxi (C_1-C_6)-carbonilo, mono-N- y di-N,N-alquil (C_1-C_6)-amino, en donde dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, independientemente seleccionados de halo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), ciano, oxo, amino, amido, carboxi, mono-N- y di-N,N-alquil (C_1-C_6)-amino y alquiloxi (C_1-C_6)-carbonilo, dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) o alcoxi (C_1-C_6) está también opcionalmente sustituido con uno a nueve fluoros;

R^2 es alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_1-C_6);

R^4 es V^0, -COOalquilo (C_1-C_4), ciano, -CHO, -$CONH_2$ o -COalquilo (C_1-C_4); en donde V^0 es tetrazolilo, triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, furanilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, tiofenilo, pirimidinilo o piridinilo; en donde V^0 está opcionalmente sustituido con $(R^0)_n$, en donde n es 1, 2, 3 ó 4 y cada R^0 es, independientemente, halo, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), amino, amido, ciano, oxo, carboxamoílo, carboxi o

alquiloxi (C_1-C_6)-carbonilo, en donde dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) o alcoxi (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido, de modo independiente, con uno o dos oxo, uno o dos hidroxi, o uno a nuevo halo; y

R^5, R^6, R^7 y R^8 son, independientemente, hidrógeno, ciano, halo, alcoxi (C_1-C_4) o alquilo (C_1-C_4), en donde dichos alquilo (C_1-C_4) y alcoxi (C_1-C_4) están opcionalmente sustituidos, independientemente, con uno a siete halo;

con la condición de que cuando R^4 sea distinto de V^0, entonces R^1 no es alquilo (C_1-C_6) y R^1 tiene un sustituyente amido o un sustituyente carboxi.

2.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R^2 es metilo, etilo, 2-propilo, ciclopropilo, terc.-butilo o ciclobutilo;

R^4 es V^0, opcionalmente sustituido con $(R^0)_n$; y

R^5, R^6, R^7 y R^8 son, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, metilo, ciano, OCF_3 o CF_3.

3.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde

R^4 es tetrazolilo u oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con alquilo (C_1-C_4), en donde el (C_1-C_4) está opcionalmente sustituido con uno a seis fluoros.

4.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde

R^2 es etilo o metilo; y

R^4 es 2-metil-tetrazol-5-ilo.

5.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde

R^1 es W-Y;

Y es Z o alquilo (C_1-C_{10}), en donde dicho sustituyente alquilo (C_1-C_{10}) está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, independientemente seleccionados de: halo, oxo, amino, amido, alcoxi (C_1-C_6), carboxi, hidroxi y alquiloxi (C_1-C_6)-carbonilo; y

Z es cicloalquilo (C_3-C_6), opcionalmente sustituido de manera independiente con uno, dos o tres sustituyentes, independientemente seleccionados de halo, oxo, amino, amido, alcoxi (C_1-C_6), carboxi, hidroxi y alquiloxi (C_1-C_6)-carbonilo.

6.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde

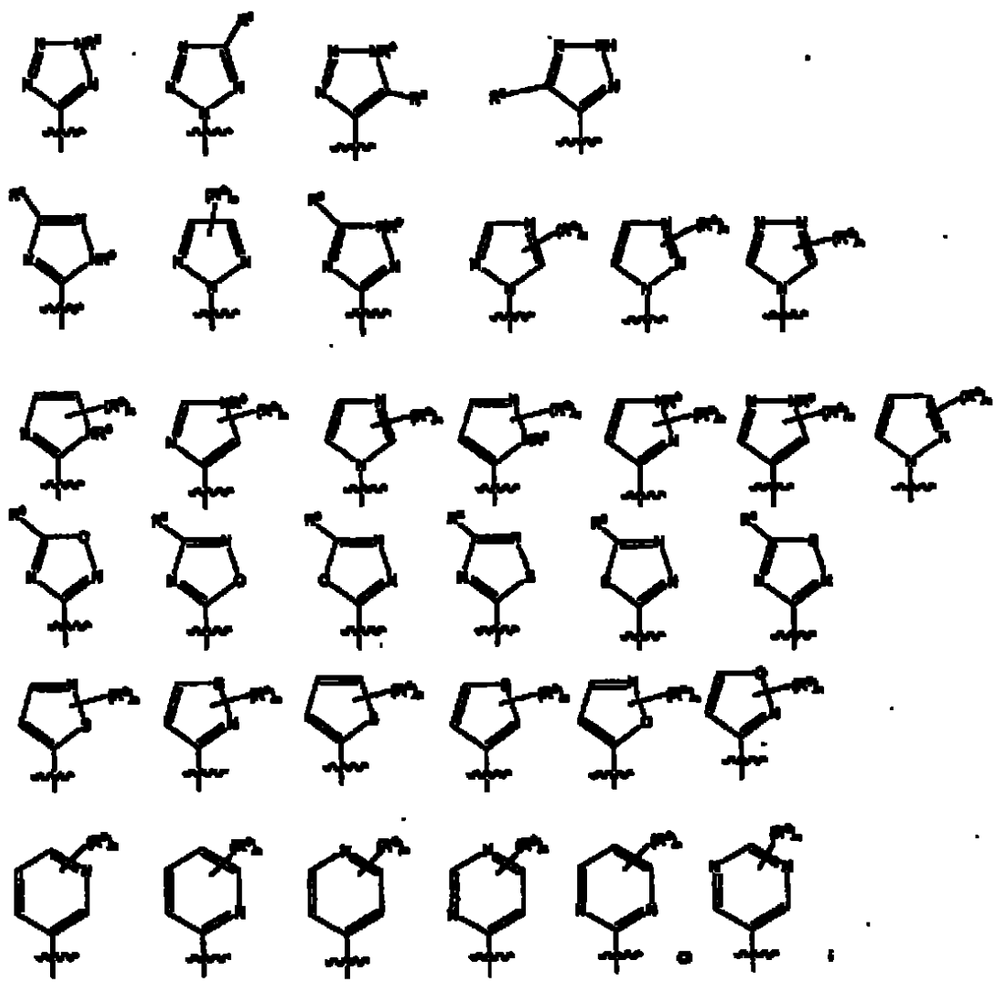
Z es ciclohexilo sustituido con amido, carboxi o alquilo (C_1-C_6), en donde dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con halo, oxo, amino, amido, carboxi, hidroxi o alquiloxi (C_1-C_6)-carbonilo.

7.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde

Z es ciclohexilo sustituido con amido, carboxi o alquilo (C_1-C_6), en donde dicho sustituyente alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con halo, oxo, amino, amido,

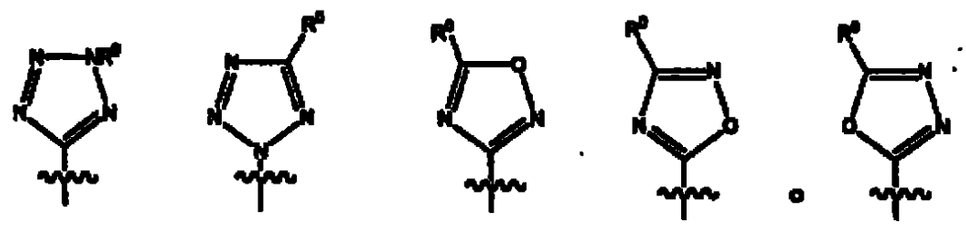
carboxi, hidroxi o alquiloxi (C_1-C_8)-carbonilo.

8.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde V^0 es



en donde cada R^0 es, independientemente, hidrógeno, alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3), hidroxi o halo, en donde dicho alquilo (C_1-C_3) o alcoxi (C_1-C_3) está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno a nueve halo o un hidroxi.

9.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde V^0 es



en donde cada R^0 es, independientemente, hidrógeno, alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3), hidroxi o halo, en donde dicho alquilo (C_1-C_3) o alcoxi (C_1-C_3) está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con 1 a nueve halo o un hidroxi.

10.- Un compuesto, seleccionado del grupo consistente en:

éster etílico de ácido (4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil)-ciclohexil]-acético;

ácido (4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil)-ciclohexil]-acético;

ácido (4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-metil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil)-ciclohexil]-acético;

éster etílico de ácido [4-(4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilcianamida)-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil)-ciclohexil]-acético;

{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-[4-(2-hidroxi-etil)-ciclohexil]-metanona;

2-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil}-ciclohexil)-etanol;

2-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acetamida;

2-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-metil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acetamida;

éster etílico de ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico;

éster metílico de ácido 4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil)-ciclohexanocarboxílico;

ácido 4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil)-ciclohexanocarboxílico;

ácido 4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acético;

ácido (2R,4S)-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-metil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acético;

ácido (2R,4S)-4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acético;

éster etílico de ácido (2R,4S)-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acético;

ácido (2R,4S)-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acético;

éster etílico de ácido (2R,4S)-[4-(4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilcianamida)-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil)-ciclohexil]-acético;

(2R,4S)-{2-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil}-acetamida;

(2R,4S)-{2-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-metil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil}-acetamida;

(2R,4S)-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-[4-(2-hidroxi-etil)-ciclohexil]-metanona;

(2R,4S)-2.(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil}-ciclohexil)-etanol;

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

éster metílico de ácido (2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexanocarboxílico;

ácido (2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexanocarboxílico;

ácido cis-(2R,4S)-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-metil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acético;

cis-(2R,4S)-2.(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil}-ciclohexil)-etanol;

ácido cis-(2R,4S)-4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acético;

éster etílico de ácido cis-(2R,4S)-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-

tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acético;

ácido cis-(2R,4S)-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acético;

éster etílico de ácido cis-(2R,4S)-[4-(4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencilcianamida)-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil)-ciclohexil]-acético;

cis-(2R,4S)-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-[4-(2-hidroxi-etil)-ciclohexil}-metanona;

cis-(2R,4S)-2-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acetamida;

cis-(2R,4S)-2-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-metil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acetamida;

éster metílico de ácido cis-(2R,4S)-4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexanocarboxílico;

ácido cis-(2R,4S)-4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexanocarboxílico;

ácido trans-(2R,4S)-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-metil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acético;

ácido trans-(2R,4S)-4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohèxil)-acético;

éster etílico de ácido trans-(2R,4S)-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acético;

ácido trans-(2R,4S)-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acético;

ácido trans-(2R,4S)-[4-(4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilcianamida)-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil)-ciclohexil]-acético;

trans-(2R,4S)-{2-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acetamida;

trans-(2R,4S)-{2-(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-metil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexil)-acetamida;

trans-(2R,4S)-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il}-[4-(2-hidroxi-etil)-ciclohexil}-metanona;

trans-(2R,4S)-2.(4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-

amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil}-ciclohexil)-etanol;

éster metílico de ácido trans-(2R,4S)-4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexanocarboxílico; y

ácido trans-(2R,4S)-4-{4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil}-ciclohexanocarboxílico; o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

11.- Un método para tratar la aterosclerosis, la enfermedad arterial coronaria, la enfermedad cardiaca coronaria, la enfermedad vascular coronaria, la enfermedad vascular periférica, la dislipidemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia familiar o el infarto de miocardio en un mamífero que necesita un tratamiento de este tipo una cantidad de tratamiento de la aterosclerosis, la enfermedad arterial coronaria, la enfermedad cardiaca coronaria, la enfermedad vascular coronaria, la enfermedad vascular periférica, la dislipidemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia familiar o el infarto de miocardio de un compuesto de la reivindicación 1 ó 10, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

12.- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 ó 10, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, y un vehículo, diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable.

13.- Una composición de combinación farmacéutica que comprende: una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende

un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de la reivindicación 1 ó 10, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto;

al menos un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un inhibidor de la HMG CoA-reductasa, un inhibidor de la secreción de MTP/Apo B, un modulador de PPAR, un antihipertensor, un inhibidor de la reabsorción de ácidos biliares, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un fibrato, una niacina, una niacina de liberación lenta, una combinación de niacina y lovastatina, una combinación de niacina y simvastatina, una combinación de niacina y atorvastatina, una combinación de amlodipina y atorvastatina, una resina de intercambio de iones, un antioxidante, un inhibidor de ACAT o un secuestrante de los ácidos biliares; y

un vehículo, diluyente o soporte farmacéutico.

14.- Una composición de combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el segundo compuesto es un inhibidor de HMG CoA-reductasa, un modulador de PPAR o niacina.

15.- Una composición de combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el segundo compuesto es fenofibrato, niacina, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina, rosuvastatina o pitavastatina.

16.- Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 ó 13, en donde al menos una parte principal del compuesto de la reivindicación 1 ó 10 es amorfa, u el vehículo, diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable comprende al menos uno de un polímero y un sustrato que tiene una superficie específica de al menos 20 m^2/g.

17.- Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el compuesto y el polímero están en forma de una dispersión amorfa sólida, o el compuesto está adsorbido sobre dicho sustrato.

18.- Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el polímero comprende acetato-succinato de hidroxipropil-metilcelulosa, hidroxipropil-metilcelulosa o polivinilpirrolidona.

RESUMEN

Compuestos de 4-amino sustituido-2-sustituido-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y el uso de tales compuestos para elevar determinados niveles de lípidos en plasma, incluido lipoproteínas de alta densidad-colesterol, y para disminuir determinados otros niveles de lípidos en el plasma, tales como LDL-colesterol y triglicéridos y, por consiguiente, para tratar enfermedades que están exacerbadas por bajos niveles de HDL-colesterol y/o altos niveles de LDL-colesterol y triglicéridos, tales como aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares en algunos mamíferos, incluidos seres humanos.

Análisis por DSC

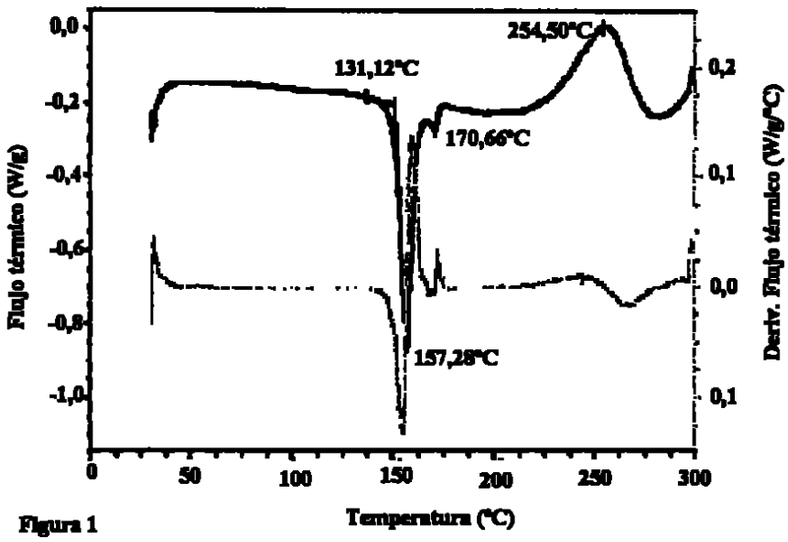
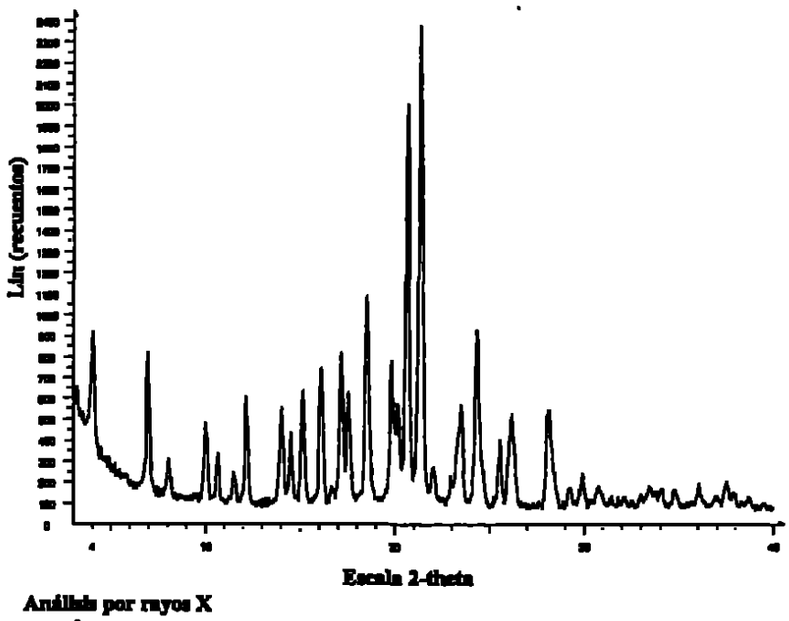


Figura 1

2θ



Análisis por rayos X
en polvo

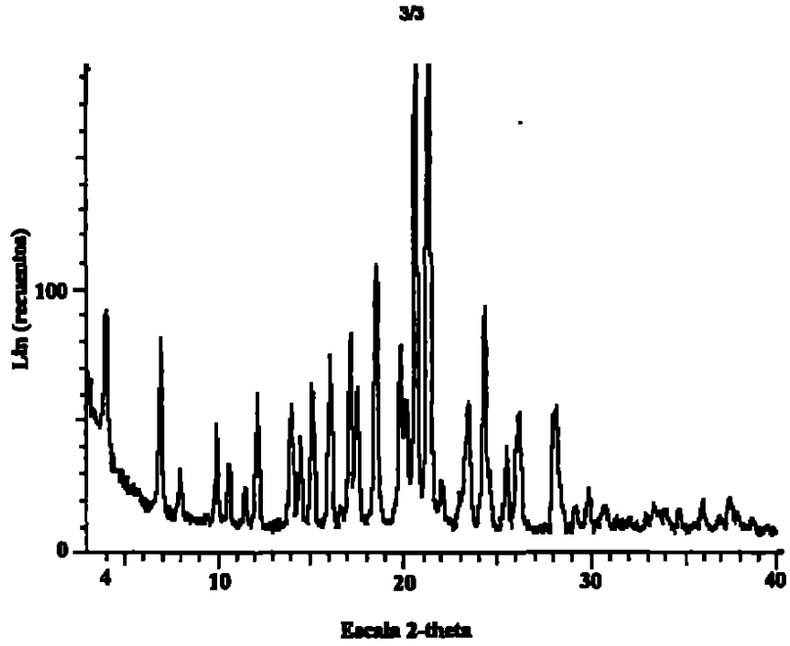


Figura 2

249
235

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL DE PATENTABILIDAD
(PCT Regla 71.1)
De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:
FULLER, Grover, F., Jr
c/o Jackie Lawrence
PFIZER INC. MS8260-1615
Eastern Point Road,
Groton, Connecticut 03640
Estados Unidos de América

Sello de Recibido, 20 de Diciembre de 2006 Departamento de patentes

Fecha de expedición: 12.12.2006
Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC32415A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/002880
Fecha de presentación internacional: 12.09.2005
Fecha de prioridad: 23.09.2004
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC.

1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.

2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.

3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

4. **RECORDATORIO**

   Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39 (1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

   Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de

informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea
D-80298 Munich
Tel: +49 89 2399 –o Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 -4465

Funcionario Autorizado: Siefert, Alexandra
Tel: +49 89 2399-2469

251
259

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC32415A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/002880
Fecha de presentación internacional: 12.09.2005
Fecha de prioridad: 23.09.2004
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: INV. C07D 215/42, C07D 401/12, C07D 405/14, C07D 401/14, A61K 47/06, A61K 31/4709, A61P 3/06.
Solicitante: PRIZER PRODUCTS INC.

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de un total de 5 hojas, incluida la presente hoja de portada.

3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.

   a. ☐ (*remitido al solicitante y a la oficina internacional*) un total de _ hojas, descritas a continuación:

      ☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).

      ☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.

   b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

252
240

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

☒	Recuadro I	Base de este informe
☐	Recuadro II	Prioridad
☐	Recuadro III	Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial
☐	Recuadro IV	Falta de unidad de Invención
☒	Recuadro V	Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración
☒	Recuadro VI	Ciertos documentos citados
☐	Recuadro VII	Defectos en la Solicitud Internacional
☐	Recuadro VIII	Observaciones relativas a la solicitud internacional

Fecha de radicación de la demanda: 08.02.2006
Fecha de elaboración de este reporte: 12.12.2006

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea
D-80298 Munich
Tel: +49 89 2399 –o Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 -4465

Funcionario Autorizado: Johnson, Claire
Tel: +49 89 2399-8287

253

Recuadro I. Base de este informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre

☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual fu representado
☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el de una traducción proporcionada a los fines de:

☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))
☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Por lo que respecta a los **elementos*** de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe):*

Descripción, Páginas

1 – 99 tal como se presentaron inicialmente

Reivindicaciones, Números

19 – 33 modificadas (junto con cualquier declaración) bajo el Art. 19 del PCT.

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) – ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

3. ☒ Las modificaciones ha ocasionado la cancelación de:

☐ la descripción, páginas
☒ las reivindicaciones, Nos. 1-18
☐ los dibujos, hojas/fig.
☐ la lista de secuencias (especificar):
☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

4. ☒ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a

este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas
- ☒ las reivindicaciones, Nos. 33
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35 (2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 19-32
	No:	Reivindicaciones
Nivel Inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 19-32
Aplicación Industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones 19-32
	No:	Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

Recuadro No. VI. Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)

y/o

2. Divulgaciones no escritas (Regla 70.9)

Ver hoja adjunta

255
2483

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL – HOJA ANEXA
Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/002880

I. Fundamento del reporte

La combinación del compuesto de la reivindicación 33 a) y atorvastatina, aunque divulgada de manera genérica en la solicitud tal cual se presentó originalmente, no está divulgada de manera específica. Esta combinación resulta en una selección novedosa a partir de la divulgación genérica, y por lo tanto extiende la divulgación más allá de la solicitud original. Por lo tanto la reivindicación 33 no cumple con los requisitos del Artículo 19(2) del PCT y no se emitirá concepto con respecto a la patentabilidad de dicha reivindicación.

V. Declaración razonada

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO2004/004777
D2: EP-A-0 987 251

Novedad

Los presentes compuestos hacen parte de la fórmula general I de D1. Sin embargo, pueden considerarse una selección novedosa a partir de este documento, puesto que D1 no especifica ningún compuesto que posea entre otras cosas un grupo tetrazol.
Los presentes compuestos difieren de la fórmula general I de D2, entre otras cosas, debido al grupo 2-etilo y el grupo tetrazol.
Las reivindicaciones 19-32 cumplen con los requisitos del Artículo 33(2) del PCT.

Nivel Inventivo

D1 divulga los compuestos de la fórmula general I útiles como inhibidores de la CETP. El problema técnico detrás de las presentes reivindicaciones parece ser intentar proporcionar inhibidores de la CETP adicionales. Podría considerarse que D1 es el estado de la técnica más cercano. Los compuestos de las presentes reivindicaciones 19-23 yacen dentro de la divulgación general de D1, pero no se divulgan de manera específica ahí. Sería obvio para aquella persona experta poder resolver el problema técnico seleccionando compuestos ya conocidos de manera genérica que tuvieran la actividad deseada.
Las reivindicaciones 19-32 no cumplen con los requisitos del Artículo 33(3) del PCT.

Aplicación Industrial

Las reivindicaciones 19-32 cumplen con los requisitos del Artículo 33(4) del PCT.

VI. Ciertos documentos citados

El documento WO2005/095409 fue publicado el 13.10.05 y tiene una prioridad de 2.4.04. Este documento divulga una fórmula general (I) que difiere de las presentes reivindicaciones por lo menos en que el grupo tetrazol R^5 no puede sustituirse por un grupo metilo.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

FULLER, Grover, F., Jr.
C/o LAWRENCE, Jackie
Pfizer Inc. MS8260-1615
Eastern Point Road
Groton, CT 06340
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED
DEC 20 2006
PFIZER INC - PATENT DEPT
EASTERN POINT - GROTON

PCT

COPY

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing *(day/month/year)*	12.12.2006
Applicant's or agent's file reference: PC32415A	IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/IB2005/002880	12.09.2005	23.09.2004

Applicant
PFIZER PRODUCTS INC

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

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

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

4. **REMINDER**

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

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

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

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Siefert, Alexandra Tel. +49 89 2399-2469

Form PCT/IPEA/416 (January 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC32415A	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/IB2005/002880	International filing date *(day/month/year)* 12.09.2005	Priority date *(day/month/year)* 23.09.2004

International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC
INV. C07D215/42 C07D401/12 C07D405/14 C07D401/14 A61K31/4706 A61K31/4709 A61P3/06

Applicant
PFIZER PRODUCTS INC

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
   a. ☐ *sent to the applicant and to the International Bureau)* a total of sheets, as follows:
      ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
      ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the International application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
   b. ☐ *(sent to the International Bureau only)* a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).

4. This report contains indications relating to the following items:
   - ☒ Box No. I Basis of the report
   - ☐ Box No. II Priority
   - ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
   - ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
   - ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
   - ☒ Box No. VI Certain documents cited
   - ☐ Box No. VII Certain defects in the International application
   - ☐ Box No. VIII Certain obeservations on the International application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
08.02.2006	12.12.2006
Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Johnson, Claire Telephone No. +49 89 2399-8267

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT N PATENTABILITY

International application No. PCT/IB2005/002880

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
   - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
   - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

   Description, Pages

   1-99 as originally filed

   Claims, Numbers

   19-33 as amended (together with any statement) under Art. 19 PCT

   ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☒ The amendments have resulted in the cancellation of:
   - ☐ the description, pages
   - ☒ the claims, Nos. 1-18
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☒ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
   - ☐ the description, pages
   - ☒ the claims, Nos. 33
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* *If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."*

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	19-32
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	19-32
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	19-32
	No:	Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

I. Basis of the report

The combination of the compound of claim 33 a) and atorvastatin, whilst generically disclosed in the originally filed application, is not specifically disclosed. This combination results in a novel selection from the generic disclosure, and therefore extends the disclosure beyond that of the original application. Claim 33 thus does not comply with the requirements of Article 19(2) PCT and no opinion will be given regarding the patentability of this claim.

V. Reasoned statement

Reference is made to the following documents:
D1: WO2004/004777
D2: EP-A-0 987 251

Novelty

The present compounds fall within general formula I of D1. However, they may be considered to be a novel selection from the disclosure of this document, as D1 does not specify any compounds possessing i.a. a tetrazole group.
The present compounds differ from general formula I of D2 i.a. because of the 2-ethyl group and the tetrazole group.
Claims 19-32 fulfil the requirements of Article 33(2) PCT.

Inventive step

D1 discloses compounds of general formula I useful as CETP inhibitors. The technical problem underlying the present claims appears to be the provision of further CETP inhibitors. D1 may be considered the closest prior art. The compounds of present claims 19-23 fall within the general disclosure of D1, but are not specificly disclosed therein. It would be obvious for the skilled person to solve the technical problem by selecting compounds already generically known to have the desired activity.
Claims 19-32 do not fulfil the requirements of Article 33(3) PCT.

Industrial applicability

Claims 19-32 fulfil the requirements of Article 33(4) PCT.

VI. Certain documents cited

WO2005/095409 was published on 13.10.05 and has a priority of 2.4.04. This document discloses a general formula (I) differing from the present claims at least in that the tetrazole R^5 group cannot be substituted by a methyl group.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

FULLER, Grover, F., Jr.
C/o LAWRENCE, Jackie
Pfizer Inc. MS8260-1615
Easter Point Road
Groton, CT 06340
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
04 December 2006 (04.12.2006)

Applicant's or agent's file reference
PC32415A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2005/002880

International filing date *(day/month/year)*
12 September 2005 (12.09.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
DIDIUK, Mary Theresa THUMA, Benjamin Aaron	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:
The persons identified in Box 2 have been removed of record.

4. A copy of this notification has been sent to:

☐ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Lambert Jean-Francois
Facsimile No. +41 22 338 82 70	Facsimile No. +41 22 338 70 60 Telephone No. +41 22 338 87 17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB2005/002880

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D215/42 C07D401/12 C07D405/14 C07D401/14 A61K31/4706
A61K31/4709 A61P3/06

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2005/095409 A (TANABE SEIYAKU CO., LTD; KUBOTA, HITOSHI; SUGAHARA, MASAKATSU; FURUKAW) 13 October 2005 (2005-10-13) claims 1,25	1-18
X	WO 2004/004777 A (PFIZER PRODUCTS INC; RUGGERI, ROGER, BENJAMIN) 15 January 2004 (2004-01-15) claims 1,2	1-18
X	EP 0 987 251 A (PFIZER PRODUCTS INC) 22 March 2000 (2000-03-22) claims 1,30,42	1,10-18

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
9 December 2005	19/12/2005

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Johnson, C

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/IB2005/002880

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2005095409	A	13-10-2005	NONE		
WO 2004004777	A	15-01-2004	AU	2003238622 A1	23-01-2004
			BR	0312334 A	12-04-2005
			CA	2490988 A1	15-01-2004
			CN	1665536 A	07-09-2005
			EP	1519752 A1	06-04-2005
EP 0987251	A	22-03-2000	AT	267172 T	15-06-2004
			BR	9904141 A	12-09-2000
			CA	2282183 A1	17-03-2000
			DE	69917400 D1	24-06-2004
			DE	69917400 T2	19-05-2005
			DK	987251 T3	27-09-2004
			ES	2220013 T3	01-12-2004
			JP	3626641 B2	09-03-2005
			JP	2000191645 A	11-07-2000
			PT	987251 T	29-10-2004

265

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-026574- -00000-0000
Fec: 2007-03-22 16:28:00 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII
Eve: 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 252

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [✓] MODELO DE UTILIDAD [ ]

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

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

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

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha_____

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

266

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER PRODUCTS INC.

REFERENCIA	Radicación No.	7 28574
	Solicitud internacional	PCT/IB2005/002880
	Fecha inicio fase nacional	23/04/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	5036

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 Unica 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 04 MAYO 2007
adpa11