

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 527**

51 Int. Cl.:
C07D 207/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08857355 .5**
96 Fecha de presentación: **01.12.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2229356**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.09.2010**

54 Título: **DERIVADOS 1,2-DISUSTITUIDOS-4-BENCILAMINO-PIRROLIDINA COMO INHIBIDORES CETP ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES TALES COMO HIPERLIPIDEMIA O ARTERIOSCLEROSIS.**

30 Prioridad:
03.12.2007 US 991891 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2012

73 Titular/es:
**NOVARTIS AG
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:
**MOGI, Muneto;
KAWANAMI, Toshio;
YAMADA, Ken;
YASOSHIMA, Kayo;
IMASE, Hidetomo;
MIYAKE, Takahiro y
OHMORI, Osamu**

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

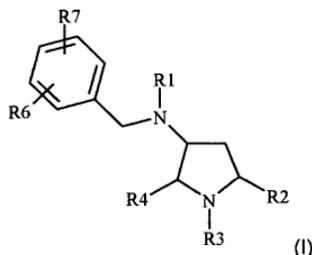
ES 2 375 527 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados 1,2-disustituídos -4-bencilamino-pirrolidina como inhibidores CETP útiles para el tratamiento de enfermedades tales como hiperlipidemia o arteriosclerosis

La presente invención se relaciona con el compuesto novedoso de la fórmula (I):



5

R1 es heterociclilo, alquil-O-C(O)- o alcanilo, en donde dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, dialquilamino, alcoxi, heterociclilo, en donde el heterociclilo sustituyente se sustituye adicionalmente opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de alquilo, hidroxilo y alcanilo,

10

R2 es alquilo, cicloalquilo, o cicloalquil-alquilo-, en donde cada alquilo o cicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxi o halógeno;

15

R3 es R8-O-C(O)-, (R8)(R9)N-C(O)-, R8-C(O)-, arilo, heterociclilo o heteroarilo, en donde cada arilo se puede sustituir opcionalmente por 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquil-C(O)-O-, alquil-O-alquil-, amino, acilo, tiol, alquil-S-, nitro, ciano, carboxi, alquil-O-C(O)-, carbamoilo, alquil-S(O)-, sulfonilo, sulfonamido, alqueno, haloalcoxi, cicloalcoxi, alquenoiloxi, alcoxycarbonilo, alquil-SO-, alquil-SO₂-, amino, amino (alquilo, cicloalquilo, arilo y/o alquil arilo) mono- o di-sustituido o H₂N-SO₂, y

en donde cada heterociclilo se puede sustituir opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de alquilo; haloalquilo, hidroxilo, halógeno; oxo; amino, amino (alquilo, cicloalquilo, y) mono o disustituido; alcoxi; cicloalquilo; alqueno; carboxi; alquil-O-C(O)-; mercapto; HSO₃; nitro; ciano; sulfamoilo o sulfonamido; alquil-C(O)-O-; aril-C(O)-O-; cicloalcoxi; alquenoiloxi; alcoxycarbonilo; carbamoilo; alquil-S-, alquil-SO-, alquil-SO₂-; formilo; acilo; y

20

en donde cada heteroarilo se pueda sustituir opcionalmente por 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquil-C(O)-O-, alquil-O-alquilo, amino, acilo, tiol, alquil-S-, nitro, ciano, carboxi, alquil-OC(O)-, carbamoilo, alquil-S(O)-, sulfonilo, sulfonamido, heterociclilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, oxo, carboxi, -C(O)alquilo, halógeno; alcoxi, -C(O)alquilo, alqueno, haloalcoxi, cicloalcoxi, alquenoiloxi, alcoxycarbonilo, alquil-SO-, alquil-SO₂-, amino, amino (alquilo, cicloalquilo) mono- o di-sustituido o H₂N-SO₂;

25

en donde R8 y R9 son independientemente hidrógeno, alquilo, -C(O)O-alquilo, alquil-O(O)C-alquilo-, amino-(O)C-alquilo-, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril-alquilo-, heteroaril-alquilo-, heterociclil-alquilo- o cicloalquil-alquilo-, en donde cada alquilo, cicloalquilo, arilo, aril-alquilo- o cicloalquil-alquilo- se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de alquilo, hidroxilo, halógeno, nitro, carboxi, tiol, ciano, HSO₃-, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, cicloalcoxi, alquenoiloxi, alquil-haloalquilo, alquil-O-C(O)-, alcanilo, carbamimidoilo, alquil-S-, alquil-SO-, alquil-SO₂-, amino, H₂NSO₂-, y heterociclilo,

30

R8 y R9 se pueden tomar juntos para formar un heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, que se puede sustituir con sustituyentes seleccionados de alquilo, hidroxilo, halógeno, nitro, carboxi, tiol, ciano, HSO₃-, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, cicloalcoxi, alquenoiloxi, alquil-haloalquilo, alquil-O-C(O)-, alcanilo, carbamimidoilo, alquil-S-, alquil-SO-, alquil-SO₂-, amino, H₂N-SO₂-, y heterociclilo;

35

R4 es hidrógeno o aril-alquilo- opcionalmente sustituido por uno a tres de alquilo o halógeno;

R6 y R7 son independientemente halógeno, alquilo, haloalquilo o alcoxi;

en donde el término "alquilo" se refiere a una unidad estructural de hidrocarburo ramificado o no ramificado completamente saturado que comprende 1 a 20 átomos de carbono;

40

en donde el término "cicloalquilo" se refiere a un grupo de hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado o no saturado de 3-12 átomos de carbono,

en donde el término "arilo" se refiere a un grupo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico que tiene 6-20 átomos de carbono en la porción del anillo;

5 en donde el término "heterociclilo" se refiere a un grupo cíclico aromático o no aromático, insaturado o completamente saturado que es un sistema de anillo monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 12 miembros o tricíclico de 10 a 15 miembros, que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S en por lo menos un anillo que contiene átomo de carbono;

en donde el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o policíclico fusionado de 5-14 miembros, que tiene 1 a 8 heteroátomos seleccionados de N, O o S; o

10 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos.

La presente invención también se relaciona con un proceso para la preparación de estos compuestos, con el uso de estos compuestos y con preparaciones farmacéuticas que contienen tal compuesto I en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

15 Se ha mostrado en investigaciones farmacológicas extensas que los compuestos I y sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, tienen selectividad marcada en la inhibición de CETP (proteína de transferencia de éster de colesterol). El CETP está implicado en el metabolismo de cualquier lipoproteína en organismos vivos, y tiene una función principal en el sistema de transferencia inversa de colesterol. A saber, el CETP ha llamado la atención como un mecanismo para evitar la acumulación de colesterol en células periféricas y evitar la arteriosclerosis. De hecho, con respecto al HDL que tiene una función importante en este sistema de transferencia inversa de colesterol, un número de investigaciones epidemiológicas ha mostrado que una reducción en CE (éster de colesterol) de HDL en sangre es uno de los factores de riesgo de enfermedades de arteria coronaria. También se ha clarificado que la actividad CETP varía dependiendo de la especie de animal, en donde la arteriosclerosis debido a la carga de colesterol se induce fuertemente en animales con menor actividad, y por el contrario, fácilmente se induce en animales con mayor actividad, y que la hiper-HDL-emia e hipo-LDL (lipoproteína de baja densidad)-emia se inducen en el caso de deficiencia de CETP, por lo que dificulta el desarrollo de la arteriosclerosis, que a su vez conduce al reconocimiento de significancia de HDL en sangre, así como también significancia de CETP que media la transferencia de CE en HDL en LDL en sangre. Aunque se han hecho muchos intentos en años recientes para desarrollar un fármaco que inhiba tal actividad de CETP, aún no se ha desarrollado un compuesto que tenga una actividad satisfactoria.

30 Descripción Detallada de la Invención

Para los propósitos de interpretar esta especificación, aplicarán las siguientes definiciones y donde sea apropiado, los términos utilizados en singular también incluirán el plural y vice versa.

35 Como se utiliza aquí, el término "alquilo" se refiere a una unidad estructural de hidrocarburo ramificado o no ramificado completamente saturado. El alquilo comprende 1 a 20 átomos de carbono, más preferiblemente 1 a 16 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, 1 a 7 átomos de carbono, o 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2- dimetilpentilo, 2,3- dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n- decilo y similares. Cuando un grupo alquilo incluye uno o más enlaces insaturados, esto se denomina como un grupo alqueno (enlace doble) o un grupo alquino (enlace triple).

40 El término "arilo" se refiere a grupos de hidrocarburo aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen 6-20 átomos de carbono en la porción del anillo. Preferiblemente, el arilo es un arilo (C8-C10). Ejemplos no limitantes incluyen fenilo, bifenilo, naftilo o tetrahidronaftilo, más preferiblemente fenilo.

45 Como se utiliza aquí, el término "alcoxi" se refiere a alquil-O-, en donde alquilo se definió aquí anteriormente. Ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, tert-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, ciclopropiloxi-, ciclohexiloxi- y similares. Preferiblemente, los grupos alcoxi tienen aproximadamente 1-7, más preferiblemente aproximadamente 1-4 carbonos.

50 Como se utiliza aquí, el término "acilo" se refiere a un grupo R-C(O)- de 1 a 10 átomos de carbono de una configuración recta, ramificada o cíclica o una combinación de las mismas, unido a la estructura progenitora a través de la funcionalidad carbonilo. Tal grupo puede ser saturado o insaturado, y alifático o aromático. Preferiblemente, R en el residuo acilo es alquilo, o alcoxi, o arilo, o heteroarilo. Cuando R es alquilo entonces la unidad estructural se denomina como un alcanilo. También preferiblemente, uno o más carbonos en el residuo acilo se pueden reemplazar por nitrógeno, oxígeno o azufre mientras que el punto de adhesión al progenitor permanece en el

carbonilo. Ejemplos incluyen pero no se limitan a, acetilo, benzoilo, propionilo, isobutirilo, t- butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y similares. Acilo inferior se refiere a acilo que contiene uno a cuatro carbonos.

Como se utiliza aquí, el término "acilamino" se refiere a acil-NH--, en donde "acilo" se define aquí.

5 Como se utiliza aquí, el término "carbamoilo" se refiere a H₂NC(O)-, alquil-NHC(O)-, (alquil)₂NC(O)-, aril-NHC(O)-, alquil (aril)-NC(O)-, heteroaril-NHC(O)-, alquil(heteroaril)-NC(O)-, aril-alquil-NHC(O)-, alquil(aril-alquil)-NC(O)- y similares.

Como se utiliza aquí, el término "sulfonilo" se refiere a R-SO₂--, en donde R es hidrógeno, alquilo, arilo, hereoarilo, aril-alquilo, heteroaril-alquilo, aril-O--, heteroaril-O--, alcoxi, ariloxi, cicloalquilo, o heterociclilo.

10 Como se utiliza aquí, el término "sulfonamido" se refiere a alquil-S(O)₂-NH-, aril-S(O)₂-NH-, aril-alquilo-S(O)₂-NH-, heteroaril- S(O)₂-NH-, heteroaril-alquilo-S(O)₂-NH-, alquil-S(O)₂-N(alquil)-, arilS(O)₂-N(alquil)-, aril-alquil-S(O)₂-N(alquil)-, heteroaril-S(O)₂-N(alquil)-, heteroaril-alquil-S(O)₂-N(alquil)- y similares.

Como se utiliza aquí, el término "alcoxicarbonilo" o "alquil-O-C(O)-" se refiere a alcoxi-C(O)--, en donde alcoxi se define aquí.

Como se utiliza aquí, el término "alcanoilo" se refiere a alquil-C(O)--, en donde alquilo se define aquí.

15 Como se utiliza aquí, el término "alqueno" se refiere a un grupo de hidrocarburo recto o ramificado que tiene 2 a 20 átomos de carbono y que contiene por lo menos un enlace doble. Los grupos alqueno preferiblemente tienen aproximadamente 2 a 8 átomos de carbono.

Como se utiliza aquí, el término "alquenoiloxi" se refiere a alquenoil-O--, en donde alqueno se define aquí.

Como se utiliza aquí, el término "cicloalcoxi" se refiere a cicloalquil-O--, en donde cicloalquilo se define aquí.

20 Como se utiliza aquí, el término "heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un grupo cíclico aromático o no aromático, insaturado o completamente saturado, por ejemplo, que es un sistema de anillo de 4 a 7 miembros monocíclico, de 7 a 12 miembros bicíclico o de 10 a 15 miembros tricíclico, que tiene por lo menos un heteroátomo en por lo menos un anillo que contiene el átomo de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y átomos de azufre, en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre también se pueden oxidar opcionalmente. El grupo heterocíclico se puede unir a un heteroátomo o un átomo de carbono.

25

Los grupos heterocíclicos monocíclicos de ejemplo incluyen pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, triazolilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahydrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, piperazinilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido tiamorfolinilo, sulfona tiamorfolinilo, 1,3-dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotienilo, 1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin -2 -il y similares.

30

Los grupos heterocíclicos bicíclicos de ejemplo incluyen indolilo, dihidroindolilo, benzotiazolilo, benzoxazinilo, benzoxazolilo, benzotienilo, benzotiazinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, decahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroisoquinolinilo, benzimidazolilo, benzopiranilo, indolizínilo, benzofurilo, cromonilo, coumarinilo, benzopiranilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2- b]-piridinilo] o furo[2,3-b]piridinilo), dihydroisoindolilo, 1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol -2 -ilo, dihydroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro -4 -oxo-quinazolinilo), ftalazinilo y similares.

35

Los grupos heterocíclicos tricíclicos de ejemplo incluyen carbazolilo, dibenzoazepinilo, ditienoazepinilo, benzindolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, xantenilo, carbolinilo y similares.

40

Cuando el heterociclilo es aromático, esta unidad estructural se denomina como "heteroarilo".

Como se utiliza aquí, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o policíclico fusionado de 5-14 miembros, que tiene 1 a 8 heteroátomos seleccionados de N, O o S. Preferiblemente, el heteroarilo es un sistema de anillo de 5-10 miembros. Los grupos heteroarilo típicos incluyen 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-pirrolilo, 2-, 4-, o 5-imidazolilo, 3-, 4-, o 5- pirazolilo, 2-, 4-, o 5-tiazolilo, 3-, 4-, o 5-isotiazolilo, 2-, 4-, o 5-oxazolilo, 3-, 4-, o 5-isoxazolilo, 3- o 5-1,2,4-triazolilo, 4- o 5-1,2, 3-triazolilo, tetrazolilo, 2-, 3-, o 4-piridilo, 3- o 4-piridazinilo, 3-, 4-, o 5-pirazinilo, 2-pirazinilo, 2-, 4-, o 5- pirimidinilo.

45

El término "heteroarilo" también se refiere a un grupo en el que se fusiona un anillo heteroaromático a uno o más anillos heterocíclico o arilo cicloalifáticos, cuando el radical o el punto de adhesión está en el anillo heteroaromático. Ejemplos no limitantes incluyen pero no se limitan a 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, o 8- indolizino, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7- isoindolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7- indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8- purinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, o 9- quinolizino, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8- quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8- isoquinolilo, 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8- ftalazino, 2-, 3-, 4-, 5-, o 6- naftiridino, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, o 8- quinazolinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8- cinnolinilo, 2-, 4-, 6-, o 7- pteridino, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-4aH carbazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8- carbazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9- carbolino, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10- fenantridino, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9- acridino, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9- perimidino, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, o 10- fenatrolino, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, o 9- fenazino, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10- fenotiazino, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10- fenoxazino, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10- benzisoxolinilo, 2-, 3-, 4-, o tieno[2,3-b]furanilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, o 11-7H-pirazino[2,3-c]carbazolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, o 7-2H- furo[3,2-b]-piranilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 7-, o 8-5H-pirido[2,3-d]-o-oxazino, 1-, 3-, o 5-1 H-pirazolo[4,3- d]-oxazolilo, 2-, 4-, o 5-4H-imidazo[4,5-d] tiazolilo, 3-, 5-, o 8-pirazino[2,3-d]piridazino, 2-, 3-, 5-, o 6-imidazo[2,1-b] tiazolilo, 1-, 3-, 6-, 7-, 8-, o 9-furo[3,4-c]cinnolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10-, o 11-4H-pirido[2,3-c]carbazolilo, 2-, 3-, 6-, o 7-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazino, 7-benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzimidazolilo, 2-, 4-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzotiazolilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-benzoxapino, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-benzoxazino, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, o 11-1H-pirrol[1,2-b][2]benzazapino. Los grupos heteroarilo fusionados típicos incluyen, pero no se limitan a 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-quinolino, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8- isoquinolino, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzimidazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7- benzotiazolilo.

Un grupo heteroarilo puede ser mono-, bi-, tri-, o policíclico, preferiblemente mono-, bi-, o tricíclico, más preferiblemente mono- o bicíclico.

Como se utiliza aquí, el término "cicloalquilo" se refiere a grupos de hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturados o no saturados de 3-12 átomos de carbono. Los grupos de hidrocarburo monocíclicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexil y ciclohexenilo y similares. Los grupos de hidrocarburo bicíclicos de ejemplos incluyen bornilo, indilo, hexahidroindilo, tetrahidronaftilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1] heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo y similares. Los grupos de hidrocarburo tricíclicos de ejemplo incluyen adamantilo y similares.

Como se utiliza aquí, el término "sulfamoilo" se refiere a $H_2NS(O)_2^-$, alquil-NHS(O) $_2^-$, (alquil) $_2NS(O)_2^-$, aril-NHS(O) $_2^-$, alquilo (aril)-NS(O) $_2^-$, (aril) $_2NS(O)_2^-$, heteroaril-NHS(O) $_2^-$, aril-alquilo-NHS(O) $_2^-$, heteroaril-alquilo-NHS(O) $_2^-$ y similares.

Como se utiliza aquí, el término "ariloxi" se refiere a un grupo --O-arilo y un grupo --O- heteroarilo, en donde arilo y heteroarilo se definen aquí.

Como se utiliza aquí, el término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo.

Como se utiliza aquí, el término "haloalquilo" se refiere a un alquilo como se define aquí, que se sustituye por uno o más grupos halo como se define aquí. Preferiblemente el haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo o polihaloalquilo que incluye perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener un yodo, bromo, cloro o flúor dentro del grupo alquilo. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo puede tener dos o más de los mismos átomos halo o una combinación de diferentes grupos halo dentro del alquilo. Preferiblemente, el polihaloalquilo contiene hasta 12, 10, o 8, o 6, o 4, o 3, o 2 grupos halo. Ejemplos no limitantes de haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. Un perhaloalquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos de halo.

Como se utiliza aquí, el término "dialquilamino" se refiere a un grupo amino que es di-sustituido por alquilo, por lo cual el alquilo puede ser igual o diferente, como se define aquí. Preferiblemente el dialquilamino puede tener el mismo sustituyente alquilo. Ejemplos no limitantes de dialquilamino incluyen dimetilamino, dietilamino y diisopropilamino.

Como se utiliza aquí, el término "alquil arilo" es intercambiable para "aril-alquilo-", en donde arilo y alquilo se definen aquí.

Como se utiliza aquí, el término "cicloalquil-alquilo-" es intercambiable para "cicloalquil alquilo", en donde cicloalquilo y alquilo se definen aquí.

Como se utiliza aquí, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular. También como se utiliza aquí, el término "un isómero óptico" se refiere a cualquiera de las diversas

configuraciones estereo isoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente se puede unir a un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes de espejo no superpuestas entre sí. Una mezcla 1:1 de un par

5 enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica según sea apropiado. "Diaestereoisómeros" son estereoisómeros que tienen por lo menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes de espejo entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro o la estereoquímica en cada carbono quiral se puede

10 especificar por R o S. Los compuestos cuya configuración absoluta es desconocida se puede designar (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levorotatoria) que giran en luz polarizada plana en la longitud de onda de la línea D de sodio. Ciertos compuestos descritos aquí contienen uno o más centros asimétricos y así puede surgir a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. La presente invención significa que incluye todos tales isómeros posibles,

15 (R)- y (S)- ópticamente activos utilizando sintonas quirales o reactivos quirales, o resueltos utilizando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un enlace doble, el sustituyente puede tener configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis- o trans. También se pretende que se incluyan todas las formas tautoméricas.

Como se utiliza aquí, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y propiedades de los compuestos de esta invención y, que no son biológicamente deseables o de otra forma deseables. Ejemplos no limitantes de las sales incluyen la base no tóxica, inorgánica y orgánica o sales de adición ácida de los compuestos de la presente invención. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o base por virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares. Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos

20 inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Los ácidos orgánicos de los se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido y similares. Las sales de adición base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases orgánicas o inorgánicas. Las bases inorgánicas de las que se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares; se prefieren particularmente las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas de las que se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas

25 sustituidas que incluyen aminas sustituidas que ocurren en forma natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio de iones básicas, y similares, específicamente tal como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, y etanolamina. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto progenitor, una unidad estructura básica o ácida, mediante métodos convencionales. De manera general, tales sales se pueden preparar al hacer reaccionar las formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como Na, Ca, Mg, o hidróxido K, carbonato, bicarbonato, o similares), o al hacer reaccionar las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones se llevan a cabo típicamente en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. De manera general, se prefiere medio no acuoso como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, cuando sea practicable. Las listas de sales adecuadas adicionales se pueden encontrar, por ejemplo,

30 en Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985).

Como se utiliza aquí, el término "portador farmacéuticamente aceptable" incluye cualquier y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensoactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes que retrasan absorción, sales, conservantes,

35 fármacos, estabilizantes de fármaco, ligadores, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes endulzantes, agentes saborizantes, tintes, tales como materiales y combinaciones de los mismos, como se conocerá por una persona medianamente versada en la técnica (ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329. Salvo en la medida en que cualquier portador convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "cantidad terapéuticamente afectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta médica o biológica de un sujeto, o aliviar los síntomas, retrasar o disminuir la progresión de la enfermedad, o evitar una enfermedad, etc. En una realización preferida, la "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad que inhibe o reduce la expresión o actividad de CETP.

Como se utiliza aquí, el término "sujeto" se refiere a un animal. Preferiblemente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a por ejemplo, primates (por ejemplo, humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En una realización preferida, el sujeto es un humano.

Como se utiliza aquí, el término "un trastorno" o "una enfermedad" se refiere a cualquier alteración o anomalía de la función; un estado mental o físico mórbido. Ver Dorland's Illustrated Medical Dictionary, (W.B. Saunders Co. 27th ed. 1988).

- 5 Como se utiliza aquí, el término "inhibición" o "inhibir" se refiere a la reducción o supresión de una afección dada, síntoma, o trastorno, o enfermedad, o una reducción significativa en la actividad inicial de la actividad o proceso biológico. Preferiblemente, la afección o síntoma o trastorno o enfermedad está mediada por la actividad CETP o respuesta a la inhibición de CETP.

- 10 Como se utiliza aquí, el término "tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, a aliviar la enfermedad o trastorno (es decir, disminuir o reducir el desarrollo de la enfermedad o por lo menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización "tratar" o "tratamiento" se refieren a aliviar por lo menos un parámetro físico, que no puede ser discernible por el paciente. En todavía otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En todavía otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar el inicio o desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno.

En una realización, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula I en donde

R1 es alquil-O-C(O)-, alcanoilo o heterociclilo, en donde dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, dialquilamino, alcoxi, heterociclilo, en donde el heterociclilo sustituyente se sustituye adicionalmente opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de alquilo, hidroxilo y alcanoilo,

- 20 R2 es alquilo, cicloalquilo, o cicloalquil-alquilo-, en donde cada alquilo o cicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxi o halógeno;

R3 es R8-O-C(O)-, (R8)(R9)N-C(O)-, R8-C(O)-, arilo, heterociclilo o heteroarilo,

- 25 en donde R8 y R9 son independientemente hidrógeno, alquilo, -C(O)O-alquilo, alquil-O(O)C-alquilo-, amino-(O)C-alquilo-, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril-alquilo-, heteroaril-alquilo-, heterocicil-alquilo- o cicloalquil-alquilo-, en donde cada alquilo, cicloalquilo, arilo, aril-alquilo- o cicloalquil-alquilo- se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de alquilo, hidroxilo, halógeno, nitro, carboxi, tiol, ciano, HSO₃-, cicloalquilo, alquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, alqueniloxi, alquil-haloalquilo, alquil-O-C(O)-, alcanoilo, carbamimidoilo, alquil-S-, alquil-SO-, alquil-SO₂-, amino, H₂N-SO₂-, y heterociclilo,

- 30 R8 y R9 se pueden tomar juntos para formar un heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, que se puede sustituir con sustituyentes seleccionados de alquilo, hidroxilo, halógeno, nitro, carboxi, tiol, ciano, HSO₃-, cicloalquilo, alquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, alqueniloxi, alquil-haloalquilo, alquil-O-C(O)-, alcanoilo, carbamimidoilo, alquil-S-, alquil-SO-, alquil-SO₂-, amino, H₂N-SO₂-, y heterociclilo;

R4 es hidrógeno o aril-alquilo- opcionalmente sustituido por uno a tres de alquilo o halógeno;

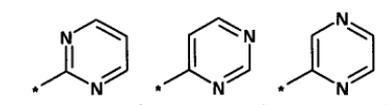
R6 y R7 son independientemente halógeno, alquilo, haloalquilo o alcoxi; o

- 35 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos.

Definiciones preferidas para R1

- 40 Preferiblemente, R1 es heterociclilo, tal como heteroarilo, alcanoilo o alcoxycarbonilo, en donde cada heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, alcoxi, dialquilamino o heterociclilo. Ejemplos preferidos para el sustituyente heterociclilo de la unidad estructural heterociclilo para R1 es un anillo de 5- a 6- miembros que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, más preferiblemente N, más preferiblemente este tiene más de un nitrógeno en el anillo, tal como pirazol y tetrazol.

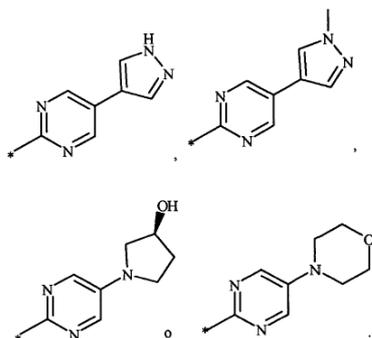
Un significado preferido del R1 variable es heteroarilo como se representa preferiblemente por las fórmulas



o piridilo, especialmente



- 5 que se sustituyen o no se sustituyen cada uno por halo, especialmente Br, o es alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-carbonilo, o es hereociclilo tal como pirrolidilo, piperidilo, piperazinilo, pirazoilo, metilpirazoilo o morfolinilo, especialmente metilpirazoilo. Por ejemplo R1 puede ser



Definiciones preferidas para R2

- 10 Preferiblemente, R2 es alquilo C₁-C₆ de cadena recta o ramificada como se define aquí. Ejemplos incluyen metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, isobutilo, n-butilo o sec-butilo, más preferiblemente etilo o isobutilo, más preferiblemente etilo.

Definiciones preferidas para R3

- Preferiblemente R3 es alquil-O-C(O)--, cicloalquil-O-C(O)--, aril-alquilo-O-C(O)--, (alquil)₂N-C(O)--, alcanoilo, aril-alquilo-C(O)-, o heteroarilo.

- 15 Ejemplos preferidos de alquil-O-C(O)-- incluyen unidades estructurales en donde alquilo se selecciona de alquilo C₁-C₆ de cadena recta o ramificada, preferiblemente ramificada, como se define aquí, tal como metilo, etilo, isopropilo, isobutilo o tert-butilo, más preferiblemente isopropilo.

Ejemplos preferidos de cicloalquil-O-C(O)-- incluyen unidades estructurales en donde cicloalquilo se selecciona de cicloalquilo C₃ a C₁₂ como se define aquí, tal como ciclohexilo o adamantilo.

- 20 Ejemplos preferidos de aril-alquilo-O-C(O)-- incluyen unidades estructurales en donde arilo se selecciona de arilo C₆ a C₂₀ como se define aquí, tal como fenilo o naftilo, más preferiblemente fenilo. Ejemplos preferidos de aril-alquilo- incluyen bencilo, fenetilo, más preferiblemente bencilo.

Ejemplos preferidos de (alquil)₂N-C(O)-- incluyen unidades estructurales en donde alquilo se selecciona de alquilo C₁-C₆ de cadena recta o ramificada, preferiblemente de cadena recta, alquilo como se define aquí, tal como metilo, etilo, isopropilo, isobutilo o tert-butilo, más preferiblemente metilo o etilo.

- 25 Ejemplos preferidos de alcanoilo incluyen unidades estructurales en donde alquilo se selecciona de alquilo C₁-C₆ de cadena recta o ramificada, preferiblemente de cadena ramificada, como se define aquí, tal como metilo, etilo, isopropilo, isobutilo o tert-butilo, más preferiblemente tert-butilo.

- 30 Ejemplos preferidos de aril-alquilo-C(O)-- incluyen unidades estructurales en donde arilo se selecciona de arilo C₆ a C₂₀ como se define aquí, tal como fenilo o naftilo, más preferiblemente fenilo. Ejemplos preferidos de aril-alquilo- incluyen bencilo, fenetilo, más preferiblemente bencilo.

Ejemplos preferidos de heteroarilo incluyen heteroarilo que se selecciona de piridilo o pirimidilo sustituido o no sustituido, más preferiblemente pirimidilo sustituido.

Más preferiblemente, R3 es alquil-O-C(O)-como se define aquí.

Definiciones preferidas para R4

Preferiblemente R4 es hidrógeno o bencilo, en donde cada bencilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de alquilo, o halógeno.

Más preferiblemente, R4 es hidrógeno o bencilo.

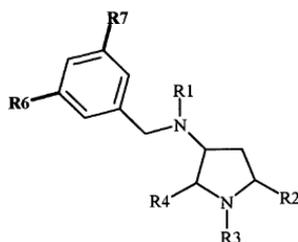
5 Definiciones preferidas para R6 y R7

Preferiblemente, R6 y R7 son independientemente alquilo, haloalquilo, halógeno, o alcoxi.

Más preferiblemente, R6 y R7 son independientemente alquilo o haloalquilo, tal como trifluorometilo.

En una realización preferida, R6 y R7 son iguales y son como se define aquí, más preferiblemente trifluorometilo.

Las posiciones de R6 y R7 en el anillo fenilo son preferiblemente como sigue:

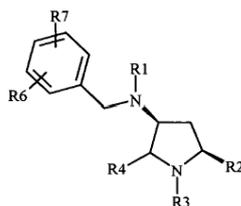


10

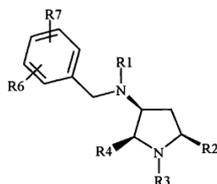
Cualquier átomo de carbono asimétrico en los compuestos de la presente invención pueden estar presentes en la configuración (R)-, (S)- o (R, S)-, preferiblemente en la configuración (R)- o (S). Los sustituyentes en los átomos con enlaces insaturados, si es posible, pueden estar presentes en la forma cis- (Z)- o trans- (E)-. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden estar en la forma de uno de los isómeros posibles o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos sustancialmente puros (cis o trans), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

15

Los isómeros preferidos del compuesto de la presente invención se pueden representar mediante la siguiente fórmula:



20 en particular:



Cualesquier mezclas resultantes de los isómeros se puede separar sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros ópticos o geométricos puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccional.

25 Cualesquier racematos resultantes de los productos o intermedios finales se pueden resolver en antípodos ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de sales diastereoméricas de los mismos, obtenidos con un ácido o base ópticamente activa, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En

particular, la unidad estructural pirrolidina así se puede emplear para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodos ópticos, por ejemplo, mediante cristalización fraccional de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O,O'-p-toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) utilizando un adsorbente quiral.

Finalmente, los compuestos de la presente invención se obtienen en forma libre, como una sal de los mismos, o como derivados de profármacos de los mismos.

Cuando está presente un grupo básico en los compuestos de la presente invención, los compuestos se pueden convertir en sales de adición ácida de los mismos, en particular, sales de adición ácida con la unidad estructura pirazol o unidad estructural morfolina de la estructura, preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estas se forman, con ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido hidrohálico. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen pero no se limitan a, ácidos carboxílicos, tal como ácidos alcanocarboxílicos (C₁-C₄) que, por ejemplo, se sustituyen o no se sustituyen por halógeno, por ejemplo, ácido acético, tal como ácidos dicarboxílicos saturados o no saturados, por ejemplo, ácido oxálico, succínico, maleico o fumárico, tal como ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo, ácido glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico, tal como aminoácidos, por ejemplo, ácido aspártico o glutámico, ácidos sulfónicos orgánicos, tal como ácidos alquilsulfónicos (C₁-C₄), por ejemplo, ácido metanosulfónico; o ácidos arilsulfónicos que se sustituyen o no se sustituyente, por ejemplo, mediante halógeno. Se prefieren las sales formadas con ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico y ácido maleico.

Cuando está presente un grupo ácido en los compuestos de la presente invención, los compuestos se pueden convertir en sales con bases farmacéuticamente aceptables. Tales sales incluyen sales de metal alcalino, como sales de sodio, litio y potasio; sales de metal alcalinotérreo, como sales de calcio y magnesio; sales de amonio con bases orgánicas, por ejemplo, sales de trimetilamina, sales de dietilamina, sales de tris(hidroxiometil)metilamina, sales de diciclohexilamina y sales de N -metil -D-glucamina; sales con aminoácidos con arginina, lisina y similares. Se pueden formar sales utilizando métodos convencionales, ventajosamente en la presencia de un solvente etérico o alcohólico, tal como un alcohol inferior. Para las soluciones del último, las sales se pueden precipitar con éteres, por ejemplo, éter de dietilo. Las sales resultantes se pueden convertir en los compuestos libres mediante tratamiento con ácidos. Estas u otras sales también se pueden utilizar para purificación de los compuestos obtenidos.

Cuando están presentes un grupo básico o un grupo ácido en la misma molécula, los compuestos de la presente invención también pueden formar sales internas.

La presente invención también proporciona profármacos de los compuestos de la presente invención que convierte in vivo a los compuestos de la presente invención. Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que se modifica químicamente a través de una acción fisiológica in vivo, tal como hidrólisis, metabolismo y similares, en un compuesto de esta invención luego de la administración del profármaco a un sujeto. La adecuabilidad y las técnicas involucradas en hacer y utilizar los profármacos son bien conocidas por aquellos expertos en la técnica. Los profármacos se pueden dividir conceptualmente en dos categorías no exclusivas, profármacos de bioprecursor y profármacos de portador. Ver *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). De manera general, los profármacos de bioprecursor son compuestos que son inactivos o que tienen baja actividad comparado con el compuesto de fármaco activo correspondiente, que contiene uno o más grupos protectores y se convierten a una forma activa mediante metabolismo o solvólisis. La forma de fármaco activo y cualesquier productos metabólicos liberados deben tener toxicidad aceptablemente baja. Típicamente, la formación del compuesto de fármaco activo involucra el proceso o reacción metabólica que es uno de los siguientes tipos:

1. Reacciones oxidativas, tal como oxidación de alcohol, carbonilo, y funciones ácidas, hidroxilación de carbonos alifáticos, hidroxilación de átomos de carbono alicíclicos, oxidación de átomos de carbono aromáticos, oxidación de enlaces carbono-carbono, oxidación de grupos funcionales que contienen nitrógeno, oxidación de sílice, fósforo, arsénico, y azufre, N-desalquilación oxidativa, O- y S-desalquilación oxidativa, desaminación oxidativa, así como también otras reacciones oxidativas.
2. Reacciones reductivas, tal como reducción de grupos carbonilo, reducción de grupos alcohólicos y enlaces dobles carbono-carbono, reducción de grupos funcionales que contienen nitrógenos, y otras reacciones de reducción.
3. Reacciones sin cambio en el estado de oxidación, tal como hidrólisis de ésteres y éteres, división hidrolítica de enlaces sencillos de carbono-nitrógeno, división hidrolítica de heterociclos no aromáticos, hidratación y deshidratación de múltiples enlaces, nuevos ligados atómicos que resultan de reacciones de deshidratación, deshalogenación hidrolítica, remoción de la molécula de haluro de hidrógeno, y otras tales reacciones.

Los profármacos portadores son compuestos de profármaco que contienen una unidad estructural de transporte, por ejemplo, que mejora la captación y/o el suministro localizado en un sitio de acción. Deseablemente tal fármaco portador, el ligado entre la unidad estructural de fármaco y la unidad estructural de transporte es un enlace

covalente, el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto de fármaco, y cualquier unidad estructural de transporte liberada es aceptablemente no tóxica. Para los profármacos en donde la unidad estructural de transporte está destinada a mejorar la captación, típicamente la liberación de la unidad estructural de transporte debe ser rápida. En otros casos, es deseable utilizar una unidad estructura que proporciona liberación lenta, por ejemplo, ciertos polímeros u otras unidades estructurales, tal como ciclodextrinas. Ver, Cheng et al., US20040077595, solicitud Ser. No. 10/656,838. Tales profármacos portadores son frecuentemente ventajosos para fármacos oralmente administrados. Los profármacos portadores, por ejemplo, se pueden utilizar para mejorar una o más de las siguientes propiedades: lipofilicidad aumentada, duración aumentada de los efectos farmacológicos, especificidad de sitio aumentada, toxicidad reducida y reacciones adversas, y/o mejoramiento en la formulación del fármaco (por ejemplo, estabilidad, solubilidad en agua, supresión de una propiedad fisicoquímica u organoléptica indeseable). Por ejemplo, la lipofilicidad se puede aumentar mediante esterificación de grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipófilos, o de grupos de ácidos carboxílicos con alcoholes, por ejemplo, alcoholes alifáticos. Wermuth, *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32, Ed. Werriuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001.

Los profármacos de ejemplo son, por ejemplo, ésteres de ácidos carboxílicos libres y derivados S-acilo y O-acilo de tioles, alcoholes o fenoles, en donde acilo tiene un significado como se define aquí. Se prefieren derivados de éster farmacéuticamente aceptables convertibles mediante solvólisis bajo condiciones fisiológicas al ácido carboxílico progenitor, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres alqueno inferiores, ésteres bencilo, ésteres alquilo mono- o di-sustituídos inferiores, tal como el ω -(amino, mono- o di- alquilamino inferior, carboxi, alcoxicarbonilo inferior)-ésteres alquilo inferiores, el α -(alcanoilooxi inferiores, alcoxicarbonilo inferior o di-alquilaminocarbonilo inferior)-ésteres alquilo inferiores, tal como el éster pivaloiloximetilo y similares convencionalmente utilizados en la técnica. Adicionalmente, las aminas se han enmascarado como derivados arilcarboniloximetilo sustituidos que se dividen mediante esterasas de liberación in vivo del fármaco libre y formaldehído (Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989)). Más aún, los fármacos que contienen un grupo NH ácido, tal como imidazol, imida, indol y similares, se han enmascarado con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)). Los grupos hidroxilo se han enmascarado como ésteres y éteres. (Sloan and Little) describe profármacos de ácido hidroxámico base Mannich, su preparación y uso.

En vista de la relación cercana entre los compuestos, los compuestos en la forma de sus sales y los profármacos, cualquier referencia a los compuestos de la presente invención se entiende que también se refiere a los profármacos correspondientes de los compuestos de la presente invención, según sea apropiado y conveniente.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, que incluyen sus sales, también se puede obtener en la forma de sus hidratos, o incluyen otros solventes utilizados para su cristalización.

Los compuestos de la presente invención tienen propiedades farmacológicas valiosas. Los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores para la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP). El CETP es un glucopéptido 74KD, se secreta por el hígado y es un jugador clave en facilitar la transferencia de lípidos entre las diversas lipoproteínas en plasma. La función principal del CETP es para redistribuir los ésteres colesterilo (CE) y triglicéridos entre las lipoproteínas. Ver Assmann, G et al., "HDL cholesterol and protective factors in atherosclerosis," *Circulation*, 109: 1118-1114 (2004). Debido a que la mayor parte de los triglicéridos en plasma se originan en los VLDL y la mayor parte de los CE se forma en las partículas de HDL en la reacción catalizada por aciltransferasa de lecitina:colesterol, la actividad de CETP resulta en una transferencia de masa neta de triglicéridos de los VLDL a los LDL y los HDL y una transferencia de masa neta de los CE desde los HDL a los VLDL y los LDL. Así, el CETP reduce potencialmente los niveles de HDL-C, aumenta los niveles de colesterol LDL (LDL-C) y reduce el tamaño de las partículas de HDL y LDL, y la inhibición del CETP puede ser una estrategia terapéutica para elevar el colesterol HDL (HDL-C), tienen un impacto favorable en el perfil de lipoproteína, y reduce el riesgo de enfermedades cardiovasculares. De acuerdo con lo anterior, los compuestos de la presente invención como inhibidores CETP son útiles para el retraso de la progresión y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad que está mediada por CETP o la respuesta a la inhibición de CETP. Los trastornos, afecciones y enfermedades que se pueden tratar con los compuestos de la presente invención incluyen pero no se limitan a, hiperlipidemia, arteriosclerosis, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastorno cardiovascular, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad de arteria coronaria, enfermedad vascular coronaria, angina, isquemia, isquemia cardíaca, trombosis, infarto cardíaco tal como infarto del miocardio, apoplejía, enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión, reestenosis post-angioplastia, hipertensión, falla cardíaca congestiva, diabetes tal como diabetes mellitus tipo II, complicaciones diabéticas vasculares, obesidad, infección o incubación de huevos de esquistosoma, o endotoxemia etc..

Adicionalmente, la presente invención proporciona:

- un compuesto de la presente invención como se describió aquí anteriormente para uso como un medicamento;

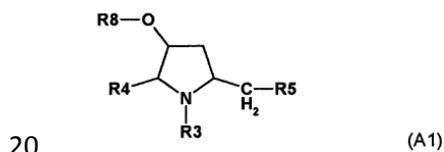
- el uso de un compuesto de la presente invención como se describió aquí anteriormente para la preparación de una composición farmacéutica para el retraso de la progresión y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediada por CETP, o la respuesta a la inhibición de CETP.

- 5 - el uso de un compuesto de la presente invención como se describió aquí anteriormente para la preparación de una composición farmacéutica para el retraso de la progresión y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionada de hiperlipidemia, arteriosclerosis, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastorno cardiovascular, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad de arteria coronaria, enfermedad vascular coronaria, angina, isquemia, isquemia cardíaca, trombosis, infarto cardíaco tal como infarto del miocardio, apoplejía, enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión, reestenosis post-angioplastia, hipertensión, falla cardíaca congestiva, diabetes tal como diabetes mellitus tipo II, complicaciones diabéticas vasculares, obesidad o endotoxemia etc.

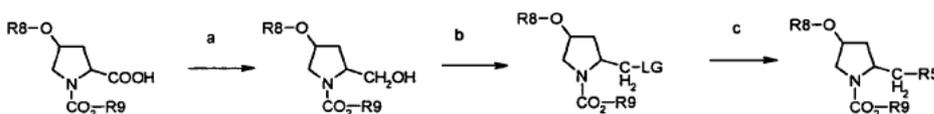
Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar mediante los procedimientos descritos en las siguientes secciones.

- 15 De manera general, los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos y esquemas generales. En todos estos Esquemas las variantes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 y R8 tienen el significado como se establece a menos que se defina otra cosa.

1. Procedimiento general A: utilizando alcoxipirrolidina A1



1.1. Ruta A1 cuando R4 es hidrógeno:



a-1: reactivo de hidruro

- 25 a-2: esterificación; luego reactivo de hidruro

a-3: cloruro ácido/ anhídrido mezclado; luego reactivo de anhídrido

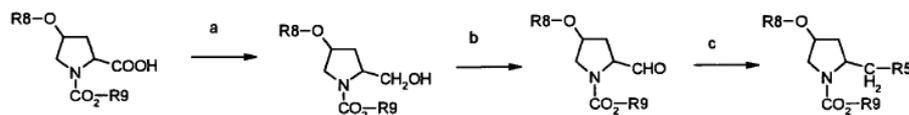
en donde R8 es como se define aquí por ejemplo H, Me, metoximetilo, t-butildimetilsililo, tetrahidrofuranilo, Bn, alilo. R9 es como se define aquí por ejemplo Me, Et, i-Pr, t-Bu, Bn, 2,2,2-tricloroetilo, alilo, 9-fluorenilmetilo.

- 30 En la etapa a) se emplean métodos estándar para reducir el ácido carboxílico, tal como el uso de un agente de hidruro, por ejemplo BH₃ o sus complejos tal como borano de picolina y borano-piridina, LiAlH₄, 9-BBN, Alpine borano®, LiB(s-Bu)₃H, LiB(Sia)₃H, o por medio de la activación del ácido carboxílico como cloruro ácido, anhídrido mezclado o éster seguido por la reducción mediante un reactivo de hidruro tal como NaBH₄.

- 35 En la etapa b) se emplean métodos estándar para la conversión del alcohol a un grupo saliente (LG; por ejemplo un mesilato, tosilato, o bromuro). Los métodos incluyen el uso de MsCl/base o TsCl/base o SOCl₂ o NBS/PPh₃ o CBr₄/PPh₃ o Tf₂O utilizando las condiciones bien conocidas en la técnica.

En la etapa c) se emplean condiciones estándar para la sustitución nucleófila, tal como R5Mx (Mx; por ejemplo Li, MgCl, MgBr, o MgI) en la presencia de CuI (R5 = alquilo), o un reactivo de anhídrido (R5 = H).

1.2. Ruta AII cuando R4 es hidrógeno:



a-1: reactivo de hidruro

a-2: esterificación; luego reactivo de hidruro

5 a-3: cloruro ácido/ anhídrido mezclado; luego reactivo de anhídrido

en donde R8 es como se define aquí por ejemplo H, Me, metoximetilo, t-butildimetilsililo, tetrahidrofuranilo, Bn, alilo. R9 es como se define aquí por ejemplo Me, Et, i-Pr, t-Bu, Bn, 2,2,2-tricloroetilo, alilo, 9-fluorenilmetilo. R10 es como se define aquí por ejemplo H, Me, Et, t-Bu, i-Bu, Ph, metoximetilo, Bn, 2,2,2-tricloroetilo, alilo, trietilsililo, t-butildimetilsililo.

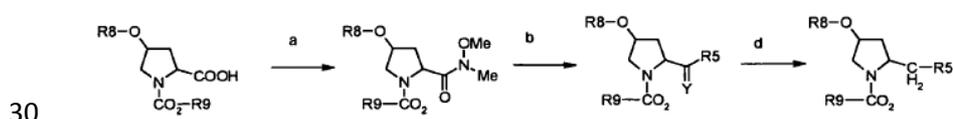
10 En la etapa a) se emplean métodos estándar para reducir el grupo carboxilo, tal como el uso de un agente de hidruro, por ejemplo BH_3 o sus complejos tal como borano de picolina y complejo de borano-piridina, $LiAlH_4$, 9-BBN, Alpine borano®, LiB(s-Bu)₃H, LiB(Sia)₃H, o por medio de la activación del ácido carboxílico como cloruro ácido, anhídrido mezclado o éster seguido por la reducción mediante un reactivo de hidruro tal como $NaBH_4$.

15 En la etapa b) se emplean métodos estándar para oxidar el alcohol, tal como el uso de un complejo de cromo (por ejemplo PDC, PCC o $Na_2Cr_2O_7$), Pr_4NRuO_4 , níquel Raney, NCS/TEMPO, un reactivo de yodo hipervalente (por ejemplo peryodinato Dess-Martin, $PhI(OAc)_2$ /TEMPO), NCS/DMS/base o un reactivo con base en DMSO (por ejemplo DMSO/DCC/ H_3PO_4 , DMSO/cloruro de oxalilo/base o DMSO/ SO_3 /piridina).

20 Alternativamente, la etapa a) y b) se puede reemplazar mediante conversión a cloruro ácido seguido por tal como reducción con $LiAl(OtBu)_3$ o hidrogenólisis con H_2 y Pd-BaSO₄, mediante conversión a éster tiol seguido por reducción de Et_3SiH /Pd-C, mediante conversión a amida seguido por la reducción con un reactivo de anhídrido por ejemplo $LiAlH_4$, DIBAL, $LiAl(O-t-Bu)_3$, disiamilborano o $Ph_2SiH_2-Ti(OiPr)_4$, mediante el tratamiento del ácido carboxílico con Li en $MeNH_2$ o NH_3 seguido por hidrólisis, o mediante reducción del éster carboxílico con un reactivo de anhídrido por ejemplo DIBAL o $LiAlH_4-Et_2NH$.

25 En la etapa c) se emplean métodos estándar para la conversión de aldehído, tal como el uso del reactivo Tebbe o del reactivo Wittig o de los reactivos Horner-Wadsworth-Emmons, y seguido por la hidrogenación del enlace doble con un reactivo de reducción adecuado (por ejemplo Pd/C, Pd(OH)₂, PtO₂, o níquel Raney utilizando las condiciones bien conocidas en la técnica).

1.3. Ruta AIII cuando R4 es hidrógeno:



30 en donde R8 es como se define aquí por ejemplo H, Me, MOM, TBS, tetrahidrofuranilo, Bn, alilo. R9 es como se define aquí por ejemplo Me, Et, i-Pr, t-Bu, Bn, 2,2,2-tricloroetilo, alilo. Y = O o S.

En la etapa a) N-metoxi-N-metil amida (llamada amida Weinreb) se preparan al emplear N,O-dimetilhidroxilamina con el uso del reactivo de activación (por ejemplo DCC, cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo) de ácido carboxílico.

35 En la etapa b) se emplean métodos estándar para alquilación, tal como R_5M_x (Mx; por ejemplo Li, MgCl, MgBr, MgI).

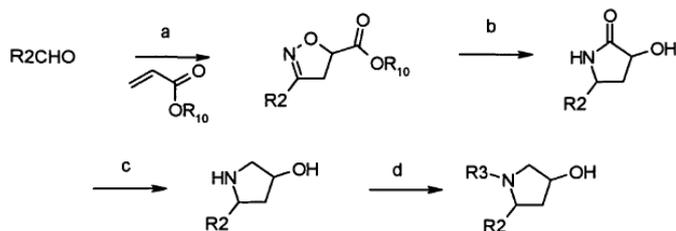
En la etapa c) se emplean métodos estándar para la desoxigenación de cetona, tal como:

i) el uso de níquel Raney luego de preparación del grupo tiocarbonilo o tioacetal

ii) condición de reacción Wolff-Kishner

iii) condición de reducción Clemmensen

1.4. Ruta AIV cuando R4 es hidrógeno:



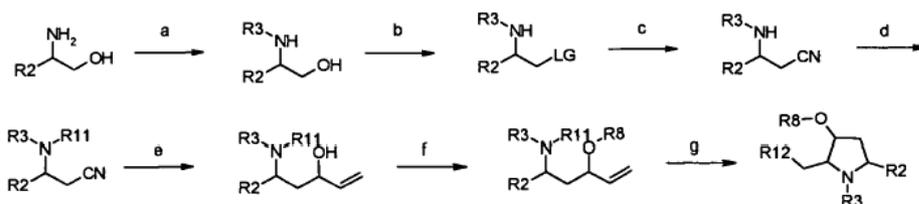
5 En la etapa a) se emplean métodos estándar durante cicloadición 1,3-dipolar de óxido de nitrilo, tal como utilizando i) HONH_2 [formación de oxima] ii) tratamiento simultáneo con o tratamiento en forma de etapas por medio de la formación de nitrilo con Cloramina T, alfa, beta-éster insaturado (ver anterior) por lo que R10 es por ejemplo Me, Et.

10 En la etapa b) los métodos estándar para la hidrogenación de isoxazolina con un reactivo de reducción adecuado (por ejemplo Pd/C, Pd(OH)₂, PtO₂, níquel Raney o Mg utilizando las condiciones bien conocidas en la técnica), seguido por ciclización para dar gamma-lactama.

En la etapa c) los métodos estándar para reducir el grupo amida se emplean para dar la amina correspondiente, tal como el uso de un agente de hidruro, por ejemplo BH_3 o sus complejos tal como borano de picolina y complejo de borano-piridina, LiAlH_4 , 9-BBN, Alpine borano®, $\text{LiB}(\text{s-Bu})_3\text{H}$, $\text{LiB}(\text{Sia})_3\text{H}$, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_3CN , NaBH_4 o LiBH_4 .

15 En la etapa d) los métodos estándar para la introducción de R3 que se definen en las reivindicaciones se emplean para proteger la parte amina de la reacción indeseada.

1.5. Ruta AV:



e-1) DIBAL; H₃O; luego vinilMx

20 e-2) Vinilmax; H₃O; luego reactivo de hidruro

en donde R8 es como se define aquí por ejemplo H, Me, MOM, TBS, tetrahidrofuranilo, Bn, alilo. R11 es como se define aquí por ejemplo H, MOM, Bn, TMS, TBS, alilo. Mx es por ejemplo MgBr, MgI, MgCl, Li, también combinación con las especies de Cu.

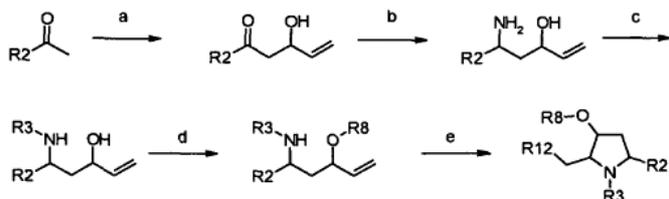
25 La conversión de R3, R8 y R11 se puede efectuar mediante la manipulación del grupo funcional estándar como se conoce bien en la técnica o como se describe específicamente aquí (excepto para H como R3, R8 o R11).

En la etapa b) se emplean métodos estándar para la conversión del alcohol a un grupo saliente (LG; por ejemplo mesilato, tosilato, o bromuro). Los métodos incluyen el uso de MsCl/base o TsCl/base o SOCl_2 o NBS/PPh_3 o $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$ o Tf_2O utilizando las condiciones bien conocidas en la técnica.

30 En la etapa c) se emplean métodos estándar para la reacción de sustitución nucleófila con especies de anión CN (por ejemplo NaCN , KCN).

En la etapa g) la reacción de ciclización con R12X (R12 es arilo sustituido o no sustituido, o alquilo sustituido o no sustituido, X = halógeno o OM, OT, OTf) se conduce en la presencia de especies de catalizador Pd., un ligando adicional y una base. Un ejemplo ilustrativo de esta química se bosqueja en Organic Letters, 2007, Vol. 9, pp. 457-460.

5 1.6. Ruta AVI:



en donde R8 es como se define aquí por ejemplo H, Me, MOM, TBS, tetrahidrofuranilo, Bn, alilo.

10 La conversión de R3 y R8 se puede efectuar mediante la manipulación del grupo funcional estándar como se conoce bien en la técnica o como se describe específicamente aquí (excepto para H como R4, R8).

En la etapa a) se emplean métodos estándar para la reacción de aldol con acroleína en la presencia de una base fuerte tal como NaH, KOtBu, LHMDS o LDA.

En la etapa b) se emplean métodos estándar para la introducción de la amina primaria, tal como utilizando:

15 • un equivalente NH_3 [por ejemplo NH_3/EtOH , NH_4Cl , NH_4OH], un reactivo de anhídrido [por ejemplo $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_3CN o una combinación de $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ con reactivos de hidruro tal como NaBH_4]

• i) tratamiento simultáneo con o tratamiento en forma de etapas por medio de la formación de imina con BnNH_2 , un reactivo de anhídrido (ver anterior), ii) hidrogenación cat.

• un tratamiento con BnNH_2 bajo condición de hidrogenación cat.

20 • i) tratamiento simultáneo con o tratamiento en forma de etapas por medio de la formación de imina con PMBNH_2 , reactivo de hidruro (ver anterior), ii) CAN o DDQ (desbencilación oxidativa) o TFA

• i) tratamiento simultáneo con o tratamiento en forma de etapas por medio de la formación de imina con Ph_2CHNH_2 (benzidrilamina), reactivo de hidruro (ver anterior), ii) desprotección con TFA/ Et_3SiH o hidrogenación cat.

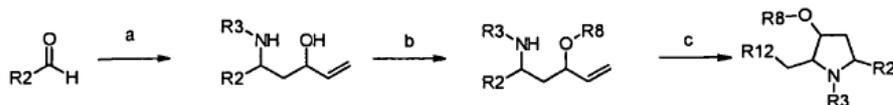
• i) RONH_2 [formación de oxima] ii) Na o BH_3 o hidrogenación cat. (por ejemplo Ra-Ni, Pd-C, Pt-C) [reducción de oxima] por lo que R es por ejemplo bencilo, p-metoxibencilo, o alilo.

25 • i) un reactivo de anhídrido [reducción a alcohol] ii) condición Mitsunobu utilizando PPh_3 , DEAD, anión N_3 o mesilación con MsCl y base luego anión N_3 o bromación con condiciones tales como NBS/PPh_3 , $\text{PBr}_3/\text{PPh}_3$, $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$ luego anión N_3 o $\text{PBr}_3/\text{PPh}_3$ luego anión N_3 iii) PR_3 o hidrogenación cat. [reducción de azida] por lo que R es por ejemplo etapa de etilo o fenilina c) se emplean métodos estándar para la reacción de sustitución nucleófila con especies de anión CN (por ejemplo NaCN , KCN).

30 En la etapa e) la reacción de ciclización con R12X (R12 es arilo sustituido o no sustituido, o alquilo sustituido o no sustituido, X = halógeno o OM, OT, OTf) se realiza en la presencia de especies de catalizador Pd., un ligando adicional y una base. Un ejemplo ilustrativo de esta química se bosqueja en Organic Letters, 2007, Vol. 9, pp. 457-460. 1.7.

Ruta AVII:

35



en donde R8 es como se define aquí por ejemplo H, Me, MOM, TBS, tetrahidrofuranilo, Bn, alilo. Mx es por ejemplo MgBr, MgI, MgCl, Li, también combinación con las especies $ZnCl_2$ o Cu.

5 La conversión de R3 y R8 se puede efectuar mediante la manipulación del grupo funcional estándar como se conoce bien en la técnica o como se describe específicamente aquí (excepto para H como R3, R8).

En la etapa a) se emplean métodos estándar para la introducción del alcohol amino, tal como utilizando:

- i) RNH2 [formación de imina: por ejemplo R = Boc, alquilsulfinilo, alcoxi] ii) AlilMx (ver anterior) iii) hidrólisis ácida (por ejemplo HCl ac) iv) protección con la fuente R3 v) oxidación de ozono seguido por reducción (por ejemplo PPh_3 o DMS) vi) VinilMx (Mx es por ejemplo MgBr, MgI, MgCl, Li, también combinación con las especies Zn o Cu).

10 • i) RNH2 [formación de imina: por ejemplo R=Boc, alquilsulfinilo, alcoxi] ii) 3-ButenilMx (ver anterior) iii) oxidación alílica (por ejemplo SeO_2).

En la etapa c) la reacción de ciclización con R12X (R12 es arilo sustituido o no sustituido, o alquilo sustituido o no sustituido, X = halógeno o OM, OT, OTf) se realiza en la presencia de especies de catalizador Pd., un ligando adicional y una base. Un ejemplo ilustrativo de esta química se bosqueja en Organic Letters, 2007, Vol. 9, pp. 457-460 1.8.

15

Ruta AVIII:



20 en donde R8 es como se define aquí por ejemplo H, Me, MOM, TBS, tetrahidrofuranilo, Bn, alilo. R13 es un grupo de extracción de electrones (por ejemplo CHO, COOMe, COOEt, COOBn, CN).

La conversión de R3 y R8 se puede efectuar mediante la manipulación del grupo funcional estándar como se conoce bien en la técnica o como se describe específicamente aquí (excepto para H como R3, R8).

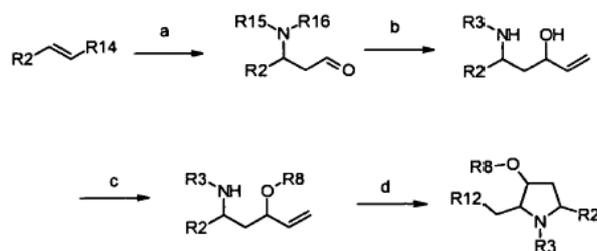
En la etapa a) se emplean métodos estándar para la introducción del alcohol amino, tal como utilizando:

25 • i) RR'NH [formación de imina: por ejemplo R = H, Bn, Boc, alquilsulfinilo, alcoxi, siloxi; R' = H, Bn, Boc, alquilsulfinilo, alcoxi, siloxi] en la presencia de un ácido Lewis ii) Reducción de R13 (excepto para R13 =CHO) para dar el aldehído correspondiente iii) VinilMx (Mx es por ejemplo MgBr, MgI, MgCl, Li, también combinación con las especies Zn o Cu).

En la etapa c) la reacción de ciclización con R12X (R12 es arilo sustituido o no sustituido, o alquilo sustituido o no sustituido, X = halógeno o OM, OT, OTf) se realiza en la presencia de especies de catalizador Pd., un ligando adicional y una base. Un ejemplo ilustrativo de esta química se bosqueja en Organic Letters, 2007, Vol. 9, pp. 457-460. 1.9.

30

Ruta AIX:



en donde R8 es como se define aquí por ejemplo H, Me, MOM, TBS, tetrahidrofurano, Bn, alilo. R14 es un grupo de extracción de electrones (por ejemplo COOMe, COOEt, COOBn, CN)

5 La conversión de R3, R8 se puede efectuar mediante la manipulación del grupo funcional estándar como se conoce bien en la técnica o como se describe específicamente aquí (excepto para H como R3, R8).

En la etapa a) se emplean métodos estándar para reacción aza-Michael, tal como utilizando:

- método de MacMillan (ver: Journal of the American Chemical Society, 2006, Vol. 128, No. 29, pp. 9328-9329) cuando R14 es CHO.

10 • Método de Badia (ver: The Journal of Organic Chemistry, 2004, Vol. 69, No. 7, 2588-2590, y referencias citadas aquí) cuando R14 es por ejemplo dialquilo o diarilo amida o alquilo éster, seguido por la reducción para la preparación del aldehído correspondiente.

En la etapa c) se emplea el método estándar para la adición de VinilMx (Mx es por ejemplo MgBr, MgI, MgCl, Li, también combinación con las especies Zn o Cu).

15 En la etapa d) la reacción de ciclización con R12X (R12 es arilo sustituido o no sustituido, o alquilo sustituido o no sustituido, X = halógeno o OM, OT, OTf) se realiza en la presencia de especies de catalizador Pd., un ligando adicional y una base. Un ejemplo ilustrativo de esta química se bosqueja en Organic Letters, 2007, Vol. 9, pp. 457-460. 1.10.

Ruta AX:

20 Los compuestos de la fórmula (A1) se pueden preparar siguiendo la ruta sintética bosquejada en WO2006002004 A1 directamente o análogamente.

1.11. Ruta AXI:

Los compuestos de la fórmula (A1) se pueden preparar siguiendo la ruta sintética bosquejada en Synlett, 2001, No. 10, 1602-1604 directamente o análogamente.

1.12. Ruta AXII:

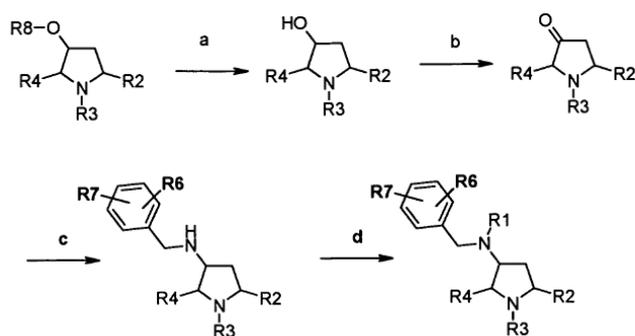
25 Los compuestos de la fórmula (A1) se pueden preparar siguiendo la ruta sintética bosquejada en The Journal of Organic Chemistry, 1194, Vol. 59, No. 8, 1958-1960 directamente o análogamente.

1.13. Ruta AXIII:

Los compuestos de la fórmula (A1) se pueden preparar siguiendo la ruta sintética bosquejada en Journal of Medicinal Chemistry, 2006, Vol. 49, No. 15, pp. 4745-4761 directamente o análogamente.

30 Utilizando cualquiera de las rutas AI a AXIII anteriores, la alcoxipirrolidina A1 se puede convertir en el compuesto de la fórmula (I) utilizando una de las rutas AXIV, AXV o AXVI mostradas adelante.

1.14. Ruta AXIV:



En la etapa a) la remoción de R8 se puede efectuar mediante la manipulación del grupo funcional estándar como se conoce bien en la técnica o como se describe específicamente aquí.

- 5 En la etapa b) se emplean métodos estándar para oxidar el alcohol, tal como el uso de un complejo de cromo (por ejemplo PDC, PCC o Na₂Cr₂O₇), Pr₄NRuO₄, níquel Raney, NCS/TEMPO, un reactivo de yodo hipervalente (por ejemplo peryodinato Dess-Martin, PhI(OAc)₂/TEMPO), NCS/DMS/base o un reactivo con base en DMSO (por ejemplo DMSO/DCC/H₃PO₄, DMSO/cloruro de oxalilo/ base o DMSO/SO₃/piridina).

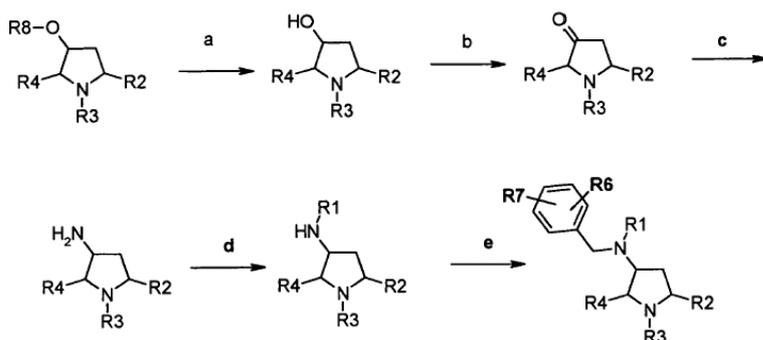
- 10 En la etapa c) se emplean métodos estándar para aminación reductiva, tal como ArCH₂NH₂, reactivo de hidruro [ex. NaBH(OAc)₃, NaBH₃ CN, NaBH₃ CN, NaBH₄, LiBH₄, BH₃, borano de picolina, complejo de borano-piridina]; o Ti(OiPr)₄; luego reactivo de hidruro tal como NaBH(OAc)₃, NaBH₃ CN, NaBH₄, LiBH₄, borano, borano de picolina, complejo de borano-piridina, LiAlH₄, 9-BBN, Alpine borano®, LiB(s-Bu)₃H, LiB(Sia)₃H; o formación de imina catalizada o no catalizada por ácido seguido por la reducción mediante reactivos de hidruro (ver anterior).

- 15 En la etapa d) el grupo R1 se introduce mediante manipulación del grupo funcional usual en la amina, tal como alquilación, formación de carbamato, formación de urea, sustitución de SRN1, aminación de arilo y aminación reductiva.

EL grupo R3 se puede modificar en una etapa apropiada que tiene la definición deseada como se establece en las reivindicaciones mediante la química del grupo protector de nitrógeno estándar como se conoce en la técnica o como se describe aquí.

1.15. Ruta AXV:

20



En la etapa a) la remoción de R8 se puede efectuar mediante la manipulación del grupo funcional estándar como se conoce bien en la técnica o como se describe específicamente aquí.

- 25 En la etapa b) se emplean métodos estándar para oxidar el alcohol, tal como el uso de un complejo de cromo (por ejemplo PDC, PCC o Na₂Cr₂O₇), Pr₄NRuO₄, níquel Raney, NCS/TEMPO, un reactivo de yodo hipervalente (por ejemplo peryodinato Dess-Martin, PhI(OAc)₂/TEMPO), NCS/DMS/base o un reactivo con base en DMSO (por ejemplo DMSO/DCC/H₃PO₄, DMSO/cloruro de oxalilo/base o DMSO/SO₃/piridina).

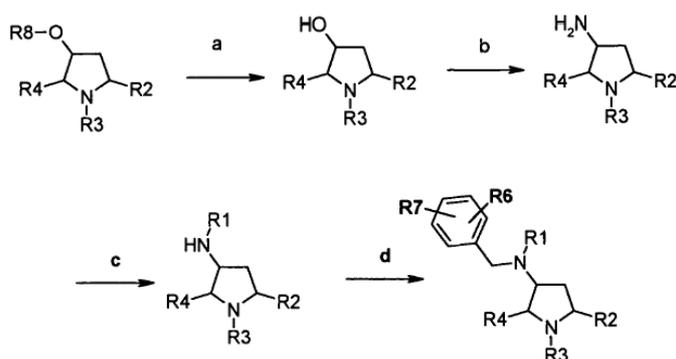
En la etapa c) se emplean métodos estándar para la introducción de la amina principal, tal como utilizando:

- un equivalente NH_3 [por ejemplo NH_3/EtOH , NH_4Cl , NH_4OH], un reactivo de anhídrido [por ejemplo $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_3CN o una combinación de $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ con reactivos de hidruro tal como NaBH_4]
 - i) tratamiento simultáneo con o tratamiento en forma de etapas por medio de la formación de imina con BnNH_2 , un reactivo de anhídrido (ver anterior), ii) hidrogenación cat.
- 5
- un tratamiento con BnNH_2 bajo condición de hidrogenación cat.
 - i) tratamiento simultáneo con o tratamiento en forma de etapas por medio de la formación de imina con PMBNH_2 , reactivo de hidruro (ver anterior), ii) CAN o DDQ (desbencilación oxidativa) o TFA
 - i) tratamiento simultáneo con o tratamiento en forma de etapas por medio de la formación de imina con Ph_2CHNH_2 (benzhidrilamina), reactivo de hidruro (ver anterior), ii) desprotección con $\text{TFA}/\text{Et}_3\text{SiH}$ o hidrogenación cat.
- 10
- i) RONH_2 [formación de oxima] ii) Na o BH_3 o hidrogenación cat. (por ejemplo Ra-Ni , Pd-C , Pt-C) [reducción de oxima] por lo que R es por ejemplo bencilo, p-metoxibencilo, o alilo.
 - i) un reactivo de anhídrido [reducción a alcohol] ii) condición Mitsunobu utilizando PPh_3 , DEAD , anión N_3 o mesilación con MsCl y base luego anión N_3 o bromación con condiciones tal como NBS/PPh_3 , $\text{PBr}_3/\text{PPh}_3$, $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$ luego anión N_3 o $\text{PBr}_3/\text{PPh}_3$ luego anión N_3 iii) PR_3 o hidrogenación cat. [reducción de azide] por lo que R es por ejemplo etilo o fenilo.
- 15

En la etapas d) y e), el grupo R1 o el anillo bencilo sustituido, respectivamente, se introducen mediante la manipulación funcional usual en la amina, tal como alquilación, formación de carbamato, formación de urea, sustitución de SRN1 , aminación de arilo y aminación reductiva para la etapa d) y preferiblemente alquilación y aminación reductiva para la etapa e).

- 20 El grupo R3 se puede modificar en una etapa apropiada por tener la definición deseada como se establece en las reivindicaciones mediante la química del grupo protector de nitrógeno estándar como se conoce en la técnica o como se describe aquí.

1.16. Ruta AXVI:

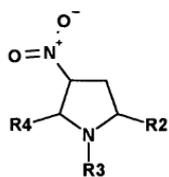


- 25 En la etapa a) la remoción de R8 se puede efectuar mediante la manipulación del grupo funcional estándar como se conoce bien en la técnica o como se describe específicamente aquí.

- 30 En la etapa b) se emplean métodos estándar para la introducción de la amina primaria, tal como utilizando: i) condición Mitsunobu utilizando PPh_3 , DEAD , anión N_3 o mesilación con MsCl y base luego anión N_3 o bromación con condiciones tal como NBS/PPh_3 , $\text{PBr}_3/\text{PPh}_3$, $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$ luego anión N_3 o $\text{PBr}_3/\text{PPh}_3$ luego anión N_3 ii) PR_3 o hidrogenación cat. [reducción de azida].

- 35 En la etapas c) y d), el grupo R1 o el anillo bencilo sustituido, respectivamente, se introducen mediante la manipulación del grupo funcional usual en la amina, tal como alquilación, formación de carbamato, formación de urea, sustitución de SRN1 , aminación de arilo y aminación reductiva para la etapa c) y preferiblemente alquilación y aminación reductiva para la etapa d).

2. Procedimiento general B: utilizando nitropirrolidina B1

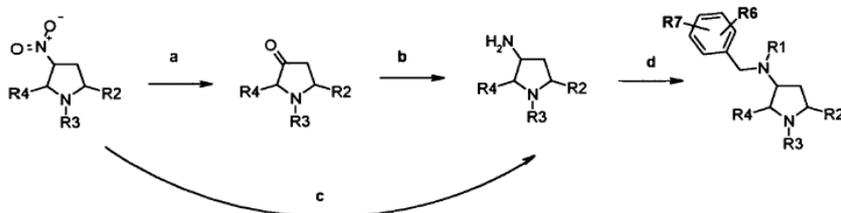


(B1)

Los compuestos de la fórmula (B1) se pueden preparar siguiendo la ruta sintética bosquejada en Synlett, 2007, No. 15, pp.2355-2358 directamente o análogamente.

- 5 Utilizando la ruta anterior, la nitropirrolidina B1 se puede convertir en el compuesto de la fórmula (I) tal como utilizando la ruta BI mostrada adelante.

2.1. Ruta BI:



- 10 En la etapa a) se emplean métodos estándar para la reacción Nef, tal como utilizando un reactivo de oxidación (por ejemplo KMNO_4 , Ozono) y H_2O o una base seguido por un ácido prótico (por ejemplo HCl , H_2SO_4 , AcOH) y H_2O .

En la etapa b) se emplean métodos estándar para la introducción de la amina primaria como se describió anteriormente en el procedimiento A.

- 15 En la etapa c) se emplean métodos estándar para la reducción del grupo nitro para dar la amina primaria correspondiente, tal como utilizando Zn/HCl , Sml_2 , $\text{NiCl}_2/\text{NaBH}_4$, $\text{Et}_3\text{SiH/RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, o Pd/C .

En la etapa d) esta pirrolidina también se puede hacer reaccionar adicionalmente para formar un compuesto de la fórmula (I) mediante métodos de alquilación y manipulaciones del grupo protector de nitrógeno como se describió anteriormente en el procedimiento A. 3.

Procedimiento general C: utilizando la química Ynoate

- 20 Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar siguiendo la ruta sintética bosquejada en Synlett, 2004, No. 1, pp. 119-121, The Journal of Organic Chemistry, 2005, Vol. 70, No. 5, pp. 1791-1795 o The Journal of Organic Chemistry, 1992, Vol. 57, No. 5, pp. 1323-1324 directamente o análogamente.

4. Procedimiento general D: utilizando la química de iones N-aciliminio

- 25 Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar siguiendo la ruta sintética bosquejada en Chemistry Letters, 1991, Vol. 20, No. 1, pp. 81-84 directamente o análogamente.

5. Procedimiento general E: preparación de pirrol sustituido

- 30 Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar de pirrol sustituido análogamente y convertir la pirrolidina obtenida mediante métodos bosquejados en por ejemplo las rutas AXIV, AXV, AXVI o BI anteriores. Un ejemplo ilustrativo de la pirrolidina sustituida de pirrol se bosqueja en Journal of Organic Chemistry, 2002, Vol. 67, No. 10, pp. 3479-3486.

6. Procedimiento general F: Utilizando la química de cicloadición 1,3-dipolar

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar a partir de iluros azometina y una enamina análogamente. Un ejemplo ilustrativo de esta química se bosqueja en Tetrahedron, 1999, Vol. 55, No. 31, pp. 9535-9558.

7. Procedimiento general G: Utilizando la química de ácido γ -diamino

5 Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar a partir de nitroolefina y - amino éster (o - amino amida) seguido por hidrogenólisis análogamente y convertir la pirrolidina obtenida mediante los métodos bosquejados en por ejemplo las rutas AXIV, AXV, AXVI o BI anteriores. Un ejemplo ilustrativo de esta química se bosqueja en Chemical Communications, 2001, No. 2, pp. 207-208.

10 Se pueden separar los racematos y las mezclas diastereoméricas en los isómeros puros o racematos en una forma conocida sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los componentes, por ejemplo mediante cristalización fraccional o mediante cromatografía quiral o separación de HPLC utilizando fases estacionarias quirales. Los racematos obtenidos se pueden resolver adicionalmente en las antípodas ópticas mediante métodos conocidos, por ejemplo mediante recristalización de un solvente ópticamente activo, cromatografía en adsorbentes quirales, con la ayuda de microorganismos adecuados, mediante división con enzimas inmovilizadas específicas, por medio de la formación de los compuestos de inclusión, por ejemplo utilizando éteres de corona quiral, solo se compleja un enantiómero, o mediante conversión en sales diastereoméricas, por ejemplo mediante la reacción de un racemato de sustancial final básico con un ácido ópticamente activo, tal como un ácido carboxílico, por ejemplo ácido tartárico o málico, o sulfónico, por ejemplo ácido canforsulfónico, y la separación de la mezcla de diastereómero obtenida en esta forma, por ejemplo sobre la base de sus diferentes solubilidades, en los diastereómeros de los que el enantiómero deseado se puede liberar mediante la acción de los agentes adecuados. El enantiómero más activo se aísla ventajosamente.

La presente invención incluye todos los compuesto marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de la fórmula (I) en donde uno o más átomos se reemplazan mediante átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa usualmente encontrada en la naturaleza.

25 Ejemplos de isótopos adecuados para inclusión en los compuestos de la invención comprenden isótopos de hidrógeno, tal como ^2H y ^3H , carbono, tal como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tal como ^{38}Cl , flúor, tal como ^{18}F , yodo, tal como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tal como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tal como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tal como ^{32}P , y azufre, tal como ^{35}S .

30 La sustitución con los isótopos más pesados tal como deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumenta la vida útil in vivo o reduce los requerimientos de dosificación, y por lo tanto se prefieren en algunas circunstancias.

35 Los compuestos marcados isotópicamente de la fórmula (I) de manera general se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en la técnica o mediante procesos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos y Secciones de Preparaciones que acompañan utilizando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

40 En los compuestos e intermedios de partida que se pueden convertir a los compuestos de la invención en una forma descrita aquí, los grupos funcionales presentes, tal como los grupos amino, tiol, carboxilo y hidroxilo, se protegen opcionalmente mediante métodos protectores convencionales que son comunes en la química orgánica preparativa. Los grupos amino, tiol, carboxilo y hidroxilo protegidos son aquellos que se pueden convertir bajo condiciones moderadas en grupos amino tiol, carboxilo e hidroxilo libres sin que se destruya la estructura molecular principal o que tengan lugar otras reacciones colaterales indeseadas.

45 El propósito de introducir los grupos protectores es para proteger los grupos funcionales de las reacciones indeseadas con los componentes de reacción bajo las condiciones utilizadas para llevar a cabo una transformación química deseada. La necesidad y elección de los grupos protectores para una reacción particular se conoce por aquellos expertos en la técnica y depende de la naturaleza del grupo funcional que se va a proteger (grupo hidroxilo, grupo amino, etc.), la estructura y estabilidad de la molécula de la que es parte el sustituyente y las condiciones de reacción.

50 Los grupos protectores bien conocidos que cumplen estas condiciones y su introducción y remoción se describen, por ejemplo, en McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, NY (1973); y Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., NY (1999).

Las reacciones mencionadas anteriormente se llevan a cabo de acuerdo con los métodos estándar, en la presencia o ausencia de diluyente, preferiblemente, tal como son inertes a los reactivos y son solventes de los mismos, de catalizadores, agentes de condensación o dichos otros agentes, respectivamente y/o atmósferas inertes, a bajas

temperaturas, temperatura ambiente o temperaturas elevadas, preferiblemente en o cerca al punto de ebullición de los solventes utilizados, y en presión atmosférica o super-atmosférica. Los solventes, catalizadores y condiciones de reacción preferidos se establecen en los Ejemplos ilustrativos adjuntos.

5 La invención incluye adicionalmente cualquier variante de los procesos actuales, en los que un producto intermedio que se puede obtener en cualquier etapa de los mismos se utiliza como material de partida y se llevan a cabo las etapas restantes, o en las que se forman los materiales de partida in situ bajo las condiciones de reacción, o en las que se utilizan los componentes de reacción en la forma de sus sales o antípodos ópticamente puros.

Los compuestos de la invención e intermedios también se pueden convertir entre sí de acuerdo con métodos de manera general conocidos per se.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formular para rutas particulares de administración tal como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, etc. Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden hacer en una forma sólida que incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios, o en una forma líquida
15 que incluye soluciones, suspensiones o emulsiones. Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes, o agentes reguladores, así como también adyuvantes, tal como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsificantes y reguladores etc.

20 Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos y cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también

25 c) ligadores, por ejemplo, silicato de aluminio y magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o povidona; si se desea

d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, sabores y endulzantes.

Los comprimidos pueden ser recubiertos con película o recubiertos entéricos de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica.

30 Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en la forma de comprimidos, lozenges, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos dispersables o gránulos, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral e preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste de
35 agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones agradables y farmacéuticamente elegantes. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tal como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, por ejemplo, almidón de
40 maíz, o ácido algínico; agentes de unión, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos son cubiertos o no cubiertos mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y por lo tanto proporcionan una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso en el tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar
45 como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

50 Las composiciones inyectables son preferiblemente soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y supositorios que se preparan ventajosamente en forma de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones se pueden esterilizar y/o contienen adyuvantes, tal como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsificantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores. Adicionalmente, ellas también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con

métodos de mezcla convencional, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente 0.1-75 %, preferiblemente aproximadamente 1-50 %, del ingrediente activo.

5 Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con el portador. Los portadores ventajosos incluyen solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para asistir el pasaje a través de la piel del anfitrión. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de una banda que comprende un miembro de respaldo, un reservorio que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente un índice que controla la barrera para suministrar el compuesto de la piel del anfitrión en un índice controlado y predeterminado durante un periodo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

10 Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones rociables, por ejemplo, para suministro mediante aerosol o similares. Tales sistemas de suministro tópico en particular serán apropiados para aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para uso profiláctico en protectores solares, lociones, rociadores y similares. Estos así son particularmente adecuados para uso en formulaciones tópicas, que incluyen formulaciones cosméticas, bien conocidas en la técnica. Estas pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes que mejoran la tonicidad, reguladores y conservantes.

20 La presente invención proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, debido a que el agua puede facilitar la degradación de algunos de los compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, 5 %) se acepta ampliamente en las técnicas farmacéuticas como un medio de estimular almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar las características tal como vida útil o la estabilidad de las formulaciones durante el tiempo. Ver, por ejemplo, Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, N.Y., 1995, pp. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos de los compuestos. Sin embargo, el efecto del agua en una formulación puede ser de gran importancia debido a que la humedad se encuentra comúnmente durante la fabricación, manipulación, empaque, almacenamiento, envío, y uso de las formulaciones.

30 Las composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación de la invención se pueden preparar utilizando humedad baja o anhidra que contiene los ingredientes y baja humedad o condiciones de baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación que comprenden lactosa y por lo menos un ingrediente activo que comprende una amina primaria o secundaria son preferiblemente anhidras si se espera el contacto sustancial con la humedad durante fabricación, empaque, y/o almacenamiento.

35 Una composición farmacéutica anhidra se debe preparar y almacenar de tal manera que se mantiene su naturaleza anhidra. De acuerdo con lo anterior, las composiciones anhidras se empaquetan preferiblemente utilizando los materiales conocidos para evitar la exposición al agua de tal manera que se pueden incluir en equipos de formulación adecuados. Ejemplos de empaque adecuado incluyen, pero no se limitan a, bolsas de aluminio selladas herméticamente, plásticos, contenedores de dosis unitaria (por ejemplo, frascos), empaques alveolado, y empaques de tiras.

40 La invención proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen el índice mediante el cual se descomponerá el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Tales agentes, que se denominan aquí como "estabilizantes," incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tal como ácido ascórbico, reguladores de pH, o reguladores de sal, etc.

La invención de forma similar se relaciona con una combinación de un compuesto de la fórmula (I), (I A) o (I B), respectivamente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos con un principio activo adicional.

La combinación se puede hacer por ejemplo con los siguientes principios activos, seleccionados del grupo que consiste de un:

45 (i) Inhibidor de reductasa HMG-Co-A o una sal farmacéuticamente aceptable de mismo,

(ii) antagonista del receptor angiotensina II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(iii) inhibidor de enzima que se convierte a angiotensina (ACE) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(iv) bloqueador del canal de calcio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(v) inhibidor de sintasa aldosterona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

50 (vi) antagonista de aldosterona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(vii) inhibidor de endopeptidasa de enzima/neutro (ACE/NEP) que se convierte a angiotensina dual o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

(viii) antagonista de entotelina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

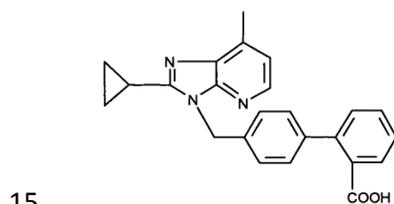
(ix) inhibidor renina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 (x) diurético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

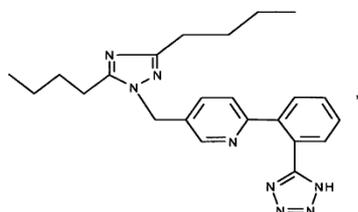
(xi) un imitador ApoA-I.

10 Un antagonista del receptor angiotensina II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se entiende que es un ingrediente activo que se une al subtipo de receptor AT1 de angiotensina II pero no resulta en la activación del receptor. Como una consecuencia de la inhibición del receptor AT1, estos antagonistas, por ejemplo, se pueden emplear como antihipertensivos o para tratar falla cardiaca congestiva.

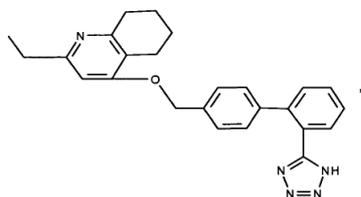
La clase de los antagonistas del receptor AT1 comprende los compuestos que tienen diferentes características estructurales, se prefieren esencialmente las no peptídicas. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste de valsartan, losartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, saprisartan, tasosartan, telmisartan, el compuesto con la designación E-1477 de la siguiente fórmula



el compuesto con la designación SC-52458 de la siguiente fórmula



y el compuesto con la designación ZD-8731 de la siguiente fórmula



20 o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

El antagonista del receptor AT1 preferido son aquellos agentes que se han comercializado, se prefiere más valsartan o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 El inhibidor de reductasa HMG-Co-As (también llamado inhibidores de β -hidroxi- β -metilglutaril-co-enzima-reductasa A) se entiende que son aquellos agentes activos que se pueden utilizar niveles de lípido inferiores que incluyen colesterol en sangre.

La clase de Inhibidor de reductasa HMG-Co-As comprende los compuestos que tienen diferentes características estructurales. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste de atorvastatina, cerivastatina, compactina, dalvastatina, dihidrocompactina, fluindostatina, fluvastatina, lovastatina,

pitavastatina, mevastatina, pravastatina, rivastatina, simvastatina, y velostatina, o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los inhibidores de reductasa HMG-Co-As preferidos son aquellos agentes que se han comercializado, se prefiere más fluvastatina y pitavastatina o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 La interrupción de la degradación enzimática de angiotensina I a angiotensina II con los inhibidores así llamados ACE (también llamados angiotensina que convierte los inhibidores de enzima) es una variante exitosa para la regulación de la presión sanguínea y también así hace disponible un método terapéutico para el tratamiento de falla cardiaca congestiva.

- 10 La clase de inhibidores ACE comprende los compuestos que tienen diferentes características estructurales. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste de alacepril, benazepril, benazeprilat, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltopril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, temocapril, y trandolapril, o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 15 Los inhibidores ACE preferidos son aquellos agentes que se han comercializado, se prefieren más benazepril y enalapril.

La clase de los CCB comprende esencialmente dihidropiridinas (DHP) y no DHP tal como los CCB del tipo diltiazem y el tipo verapamil.

- 20 Un CCB útil en dicha combinación es preferiblemente un DHP representativo seleccionado del grupo que consiste de amlodipina, felodipina, riosidina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, y nivaldipina, y es preferiblemente un no DHP representativo seleccionado del grupo que consiste de flunarizina, prenilamina, diltiazem, fendilina, galopamil, mibefradil, anipamil, tiapamil y verapamil, y en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Todos estos CCB se utilizan terapéuticamente, por ejemplo como fármacos anti-hipertensivos, antiangina pectoris o anti-arritmicos.

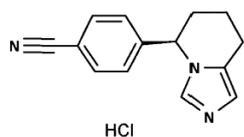
- 25 Los CCB preferidos comprenden amlodipina, diltiazem, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, y verapamil, o, por ejemplo dependiendo del CCB específico, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Especialmente el DHP preferido es amlodipina o una sal farmacéuticamente aceptable, especialmente el besilato, del mismo. Un representante especialmente preferido de los no DHP es verapamil o una sal farmacéuticamente aceptable, especialmente el clorhidrato, de los mismos.

- 30 El inhibidor de sintasa aldosterona es una enzima que convierte la corticosterona a aldosterona al hidroxilar la cortocosterona para formar 18-OH-corticosterona y 18-OH-corticosterona a aldosterona. La clase de inhibidor de sintasa aldosterona se sabe que se aplica para el tratamiento de hipertensión y aldosteronismo primario que comprende el inhibidor esteroide y no esteroide de sintasa aldosterona, el último es el más preferido.

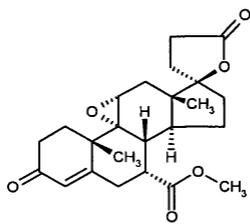
Se da preferencia a un inhibidor de sintasa aldosterona comercialmente disponible o aquellos inhibidores de sintasa aldosterona que se han aprobado por las autoridades sanitarias.

- 35 La clase de inhibidor de sintasa aldosterona comprende los compuestos que tienen diferentes características estructurales. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste de los inhibidores aromatasa no esteroides anastrozol, fadrozol (que incluyen el enantiómero (+) del mismo), así como también el exemastan o del inhibidor aromatasa esteroide, o, en cada caso donde sea aplicable, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 40 Los inhibidores de sintasa aldosterona no esteroides más preferidos son el enantiómero (+) del clorhidrato de fadrozol (patentes Estadounidenses 4617307 y 4889861) de la fórmula



Un antagonista de aldosterona esteroide más preferido es eplerenona de la fórmula

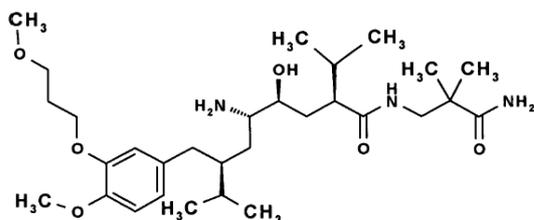


o espironolactona.

5 Un inhibidor de endopeptidasa de enzima/neutro que convierte la angiotensina dual preferido (ACE/NEP) es, por ejemplo, omapatrilato (cf. EP 629627), fasidotril o fasidotrilato, o, si es apropiado, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un antagonista de entotelina preferido es, por ejemplo, bosentan (cf. EP 526708 A), adicionalmente, tezosentan (cf. WO 96/19459), o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un inhibidor renina es, por ejemplo, un inhibidor renina no peptídico tal como el compuesto de la fórmula



10 Químicamente definido como 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(3- amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)-2,7-di(1-metiletil) -4 -hidroxi-5-amino-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)fenil]-octanamida. Este representante se describe específicamente en la EP 678503 A. Especialmente se prefiere la sal de hemi-fumarato del mismo.

Un diurético es, por ejemplo, un derivado tiazida seleccionado del grupo que consiste de clorotiazida, hidrocortiazida, metilclorotiazida, y clorotalidón. El más preferido es hidrocortiazida.

15 Un imitador ApoA-I es, por ejemplo, el péptido D4F, especialmente de la fórmula D-W-F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F

Preferiblemente, las cantidades terapéuticamente afectivas unidas de los agentes activos de acuerdo con la combinación de la presente invención se pueden administrar simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden, separadamente o en una combinación fija.

20 La estructura de los agentes activos identificados como genéricos o de nombres comerciales se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "El Índice Merck" o de las bases de datos, por ejemplo IMS LifeCycle (por ejemplo IMS World Publications). Cualquier persona experta en la técnica permite completamente identificar los agentes activos y, con base en estas referencias, de forma similar permite fabricar y probar las indicaciones y propiedades farmacéuticas en los modelos de prueba estándar, in vitro e in vivo.

25 Adicionalmente, las combinaciones como se describió anteriormente se pueden administrar a un sujeto por medio de la administración simultánea, separada o secuencial (uso). La administración simultánea (uso) puede tener lugar en la forma de una combinación fija con dos o más ingredientes activos, o al administrar simultáneamente dos o más de los compuestos que se formulan independientemente. La administración secuencial (uso) significa preferiblemente la administración de uno (o más) de los compuestos o ingredientes activos de una combinación en un punto de tiempo, otros compuestos o ingredientes activos en un punto de tiempo diferentes, que es, en una forma crónicamente en etapas, preferiblemente de tal manera que la combinación muestra más eficiencia que los compuestos únicos administrados independientemente (especialmente que muestra sinergismo). La administración separada (uso) significa preferiblemente la administración de los compuestos o ingredientes activos de la combinación independientemente entre sí en diferentes puntos de tiempo, preferiblemente significa que se administran dos compuestos de tal manera que no se superponen los niveles sanguíneos medibles de ambos compuestos que están presentes en una forma superpuesta (al mismo tiempo).

30

35

También son posibles las combinaciones de dos o más de las administraciones secuenciales, separadas y simultáneas, preferiblemente de tal manera que la combinación de fármacos-compuestos muestran un efecto terapéutico vinculado que excede el efecto encontrado cuando se utilizan la combinación de fármacos-compuesto independientemente en intervalos de tiempo tan grandes que no se puede encontrar efecto mutuo sobre su eficiencia terapéutica, se prefiere especialmente un efecto sinérgico.

Adicionalmente, la presente invención proporciona:

- una composición farmacéutica o combinación de la presente invención para uso como un medicamento;
- el uso de una composición farmacéutica o combinación de la presente invención para el retraso de la progresión y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediada por CETP o respuesta a la inhibición de CETP.

10 - el uso de una composición farmacéutica o combinación de la presente invención para el retraso de la progresión y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionada de hiperlipidemia, arteriosclerosis, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastorno cardiovascular, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad de arteria coronaria, enfermedad vascular coronaria, angina, isquemia, isquemia cardíaca, trombosis, infarto cardíaco tal como infarto del miocardio, apoplejía, enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión, reestenosis post-angioplastia, hipertensión, falla cardíaca congestiva, diabetes tal como diabetes mellitus tipo II, complicaciones diabéticas vasculares, obesidad o endotoxemia etc.

20 La composición o combinación farmacéutica d la presente invención puede estar en dosificación unitaria de aproximadamente 1-1000 mg de los ingredientes activos para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, preferiblemente aproximadamente 5-500 mg de los ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de la misma, es dependiente de las especies del sujeto, el peso corporal, la edad y condición individual, el trastorno o enfermedad o la severidad de la misma que se va a tratar. Un médico o veterinario experto puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesarios para evitar, tratar o inhibir el progreso del trastorno o la enfermedad.

25 Las propiedades de dosificación mencionadas anteriormente son demostrables en pruebas in vitro e in vivo utilizando ventajosamente los mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos o órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar in vitro en la forma de soluciones, por ejemplo, preferiblemente soluciones acuosas, e in vivo entéricamente, parenteralmente, ventajosamente intravenosamente, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación in vitro puede variar entre aproximadamente concentraciones de 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente afectiva in vivo puede variar dependiendo de la ruta de administración, entre aproximadamente 0.1-500 mg/kg, preferiblemente entre aproximadamente 1-100 mg/kg.

35 El efecto inhibidor CETP de los compuestos de la presente invención se pueden determinar al utilizando los modelos de prueba o ensayos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la EP1115695B1 describe los ensayos de actividad CETP in vitro y in vivo. En particular, se utilizan los siguientes ensayos.

(1) Ensayo in vitro CETP:

40 El Equipo de Actividad CETP (#RB-RPAK) se compra de Roar Biochemical, Inc. (New York, NY, USA). A cada pozo de una placa de mitad de área NBS de 96 pozos (costar #3686), 1.2 ng/pozo de la solución donante, 1 mL de la solución receptora y 5 mL de solución del compuesto diluido en 100 % de DMSO se agregan a 38 mL de regulador que contiene 10 mM Tris, 150 mM NaCl y 2 mM EDTA, pH 7.4. Luego, la placa se sella con Selladores Themowell™ (costar #6524) y seguido por una mezcla en un agitador de placa mediante MICROPLATE MIXER MPX-96 (IWAKI) en potencia 3 durante 10 seg a temperatura ambiente. Después de 10 min de incubación a 37° C, la reacción se inicia al agregar 5 mL de solución rhCETP (Cardiovascular Target, New York, NY, USA) y se mezcla en el agitador de placa durante 10 seg, luego la intensidad de fluorescencia a 0 min se mide mediante un ARVO SX (Perkin Elmer, USA) en longitud de onda de excitación de 465 nm y longitud de onda de emisión de 535 nm. Después de incubación de 120 min a 37° C, se mide de nuevo la intensidad de fluorescencia. La inhibición de la actividad rhCETP mediante un compuesto se calcula mediante el siguiente cálculo. % de inhibición= $\{1 - (F_{120} - F_0) / (f_{120} - f_0)\} \times 100$ F: mide la intensidad de fluorescencia con el compuesto a 0 o 120 min. f: mide la intensidad de fluorescencia sin el compuesto a 0 o 120 min. Se determinan los valores IC_{50} de la curva de efecto de dosis mediante el software Origin. Los valores IC_{50} , especialmente de aproximadamente 0.1 nM a aproximadamente 50 mM, se determinan para los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

(2) Efectos en los niveles de HDL en plasma en hámster:

Los efectos de los compuestos en el nivel de colesterol en HDL en hámsters se investigan mediante el método reportado previamente con algunas modificaciones (Eur. J. Pharmacol, 466 (2003) 147-154). En resumen, hámsters Sirios macho (10-11 semanas de edad, SLC, Shizuoka, Japón) se alimentan con dieta alta en colesterol durante dos semanas. Luego, los animales se dosifican únicamente con el compuesto suspendido con solución de carboxil metil celulosa. Los niveles de colesterol HDL se miden al utilizar el equipo comercialmente disponible (Wako Pure Chemical, Japón) después de la precipitación de lipoproteínas que contienen la apolipoproteína B (apoB) con 13 % de polietilenglicol 6000.

(3) Preparación de una pro-apolipoproteína AI humana (pro-apoAI)

El cADN de pro-apoAI humano (número de acceso NCBI: NMR_000039) se clona del cADN de hígado humano Quick- Clone™ (Clontech, CA) y se inserta en un vector pET28a (Novagen, Alemania) para expresión bacteriana. La proteína expresada como una proteína de fusión con 6xHis Tag en el terminal N en BL-21 Gold (DE3) (Stratagene, CA) se purifica utilizando HiTrap Chelating (GE Healthcare, CT).

(4) Preparación de la microemulsión donante

La microemulsión que contiene Pro-apoAI como una partícula donante se prepara luego de reportes previos (J. Biol. Chem., 280:14918-22). Se disuelven gliceril trioleato (62.5 ng, Sigma, MO), 3-sn-fosfatidilcolina (583 ng, Wako Pure Chemical Industries, Japón), y colesterol BODIPY® FL C12 (250 ng, Invitrogen, CA) en 1 mL de cloroformo. La solución se evapora, luego que se retira el solvente residual en vacío más de 1 hr. La mezcla de lípido seca se disuelve en 500 mL del regulador de ensayo (50 mM Tris-HCl (pH7.4) que contiene 150 mM NaCl y 2 mM EDTA) y se somete a sonicación a 50° C con una micropunta (MICROSON™ ULTRASONIC CELL DISRUPTOR, Misonix, Farmingdale, NY) una potencia de salida 006 durante 2 min. Después de sonicación, la solución se enfría a 40° C, se agrega a 100 mg de pro-apoAI humano, y se somete a sonicación en potencia de salida 004 durante 5 min a 40° C. La solución, la microemulsión BODIPY-CE como una molécula donante se almacena a 4° C después de filtración a través de un filtro de PVDF de 0.45 mm.

(5) Ensayo de actividad in vitro CETP en plasma humano

Muestras de plasma EDTA humano de hombres saludables se compran de NewDrug Development Research Center, Inc. Se prepara la solución donante mediante una dilución de la microemulsión de donante con regulador de ensayo. El plasma humano (50 mL), regulador de ensayo (35 mL) y el compuesto de prueba disuelto en dimetilsulfóxido (1 mL) se agregan a cada pozo de la placa de fondo plano negro de mitad de área de 96 pozos. La reacción se inicia mediante la adición de la solución donante (14 mL) en cada pozo. Las intensidades de fluorescencia se miden cada 30 min a 37° C con longitud de onda de excitación de 485 nm y longitud de onda de emisión de 535 nm. La actividad CETP (FI/min) se define como los cambios de la intensidad de fluorescencia de 30 a 90 min. El valor IC₅₀ se obtienen mediante ecuación logística (Y= Fondo + (Superior-Fondo)/(1+(x/IC₅₀)^pendiente Hill)) utilizando el software Origin, versión 7.5 SR3. Los compuestos de la fórmula I exhiben actividad inhibitora con un valor IC₅₀ en el rango de aproximadamente de 0.001 a 100 mM, especialmente de 0.01 a 10 mM.

Los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos tiene actividad inhibitora CETP superior en mamíferos (por ejemplo, humano, mono, bovino, caballo, perro, gato, conejo, rata, ratón y similares), y se puede utilizar como inhibidores de actividad CETP. Adicionalmente, utilizando la actividad inhibitora CETP superior de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, los compuestos de la presente invención son útiles como agentes farmacéuticos efectivos para la profilaxis o el tratamiento de o retraso de la progresión palpable de las enfermedades en las que está implicado el CETP (por ejemplo, hiperlipidemia, arteriosclerosis, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastorno cardiovascular, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad de arteria coronaria, enfermedad vascular coronaria, angina, isquemia, isquemia cardíaca, trombosis, infarto cardíaco tal como infarto del miocardio, apoplejía, enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión, reestenosis post-angioplastia, hipertensión, falla cardíaca congestiva, diabetes tal como diabetes mellitus tipo II, complicaciones diabéticas vasculares, obesidad o endotoxemia etc.), particularmente como agentes terapéuticos o profilácticos para hiperlipidemia o enfermedades arterioscleróticas.

Tabla 1: Actividad Inhibidora de los Compuestos

Ejemplo No	IC50 (nM)
5-3	92
6	23

(continuación)

Ejemplo No	IC50 (nM)
6-1	69
6-2	47
7-4	60
7-6	46
9	53
9-1	41
9-2	59
9-3	70
9-4	21
9-5	54
9-6	70
11	72
14	34
16	39
16-2	25
17	32
18	63
23-6	110
23-10	30
32	77
33-2	130

Abreviaturas

Ac: Acetilo

5 ac: acuoso

Ar: aromático

BBN: borabicyclo[3.3.1]nonano

dba: dibencilidenoacetona

- Bn: bencilo
- Boc: tert-butoxicarbonilo
- Bu: n-butilo
- CAN: nitrato de amonio cérico
- 5 DDQ: 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona
- DEAD: dietil azodicarboxilato
- DIPEA: N,N-diisopropiletilamina
- DMAP: N,N-dimetilaminopiridina
- DME: 1,2-dimetoxietano
- 10 DMF: N,N-dimetilformamida
- DMSO: dimetil sulfóxido
- dppf: 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno
- EDTA: ácido etilenodiaminatetraacético
- ESI: ionización de electrorociado
- 15 Et: etilo
- EtOAc: acetato de etilo
- h: horas
- HCl: cloruro de hidrógeno
- HOAt: 1-hidroxi-7-azabenzotriazol
- 20 HOBt: 1-hidroxibenzotriazol
- HPLC: cromatografía líquida de alta presión
- IPA: 2-propanol
- iPr: isopropilo
- IR: infrarojo
- 25 KHMDS: hexametildisilazanida de potasio
- LC: cromatografía líquida
- LDA: diisopropilamida de litio
- LHMDS: hexametildisilazanida de litio
- Me: metilo
- 30 min: minutos
- MS: espectrometría de masa

Ms: mesilo, metanosulfonilo

NBS: N-bromosuccinimida

RMN: resonancia magnética nuclear

Ph: fenilo

5 PMB: p-metoxibencilo

RP: fase inversa

TA: temperatura ambiente

s-Bu: sec-butilo

Sia: siamilo

10 SFC: cromatografía fluida supercrítica

Tf: triflato

TFA: ácido trifluoroacético

THF: tetrahidrofurano

TLC: Cromatografía de capa delgada

15 Ts: tosilo

tBu: tert-butilo

tol: tolilo

WSCD: carbodiimida soluble en agua, 1-etil-3-(3-dimetilamino propil) carbodiimida

EJEMPLOS

- 20 Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la invención y no se construyen como limitaciones de los mismos. Las temperaturas se dan en grados centígrados. Si no se menciona otra cosa, todas las evaporaciones se realizan bajo presión reducida, preferiblemente entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son aquellas convencionales en la técnica. Se ha encontrado que los compuestos en los siguientes ejemplos tienen valores IC_{50} en el rango de aproximadamente 0.1 nM a aproximadamente 10,000 nM para CETP.
- 25

Las condiciones para medir los tiempos de retención son como sigue:

Condición A (HPLC)

Columna: ACQUITY UPLCTM BEH C18 1.7 μ m, 50 x 2.1 mm.

30 Índice de flujo: 0.5 ml/min

Fase móvil: A) TFA / agua (0.1 / 100, v / v), B) TFA / acetonitrilo (0.1 / 100, v / v)

Gradiente: 5 % de B en 0.5 min, luego gradiente lineal de 5 % de B a 100 % de B en 1.5 min luego 100 % de B en 1 min

Detección: UV a 215 nm

Condición B (HPLC)

Columna: ACQUITY UPLCTM BEH C18 1.7 μ m, 50 x 2.1 mm.

Índice de flujo: 0.5 ml / min

Fase móvil: A) TFA / agua (0.1 / 100, v / v), B) TFA / acetonitrilo (0.1 / 100, v / v)

- 5 Gradiente: 5 % de B en 0.5 min, luego gradiente lineal de 5 % de B a 100 % de B en 5.0 min luego 100 % de B en 1.5 min

Detección: UV a 215 nm Condición C (HPLC) Columna: CombiScreen ODS-AM, 50 x 4.6 mm.

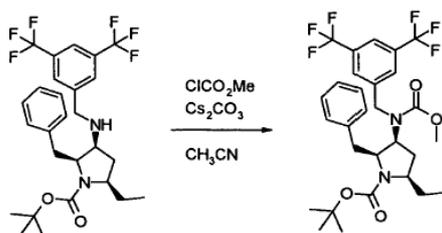
Índice de flujo: 2.0 ml / min

Fase móvil: A) TFA / agua (0.1 / 100, v / v), B) TFA / acetonitrilo (0.1 / 100, v / v)

- 10 Gradiente: gradiente lineal de 5 % de B a 100 % de B en 5 min luego 100 % de B en 2 min

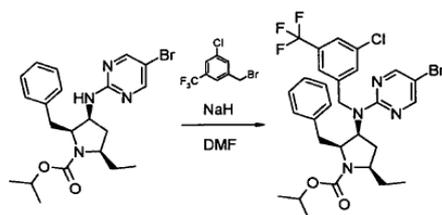
Detección: UV a 215 nm

Ejemplo 1: Síntesis de tert- butil éster de ácido (2S, 3S, 5R) -2 -Bencil-3-[(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-metoxycarbonil- amino]- 5-etil-pirrolidina -1 -carboxílico



- 15 A una solución de tert- butil éster de ácido (2S, 3S, 5R) -2 -bencil-3-(3,5- bis -trifluorometil- bencilamino)-5-etilpirrolidina -1 -carboxílico (0.0377 mmol; 20 mg) y carbonato de cesio (0.113 mmol; 36.8 mg) en acetonitrilo (0.38 mL) se agrega cloroformiato de metilo (0.0754 mmol; 5.9 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta a 80°C y se agita durante 3.5 horas. Se agrega cloroformiato de metilo adicional (0.0754 mmol; 5.9 mg) a la mezcla, y la mezcla se agita durante 0.5 horas adicionales, y luego se enfría a temperatura ambiente. A la mezcla se agrega solución salina y EtOAc. La capa orgánica se separa, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía preparativa de capa delgada sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano / EtOAc) para dar tert- butil éster de ácido (2S, 3S, 5R) -2 -Bencil-3-[(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-metoxycarbonil- amino]-5-etil-pirrolidina -1 -carboxílico (11.5 mg, 52 %); ESI-MS m/z: 589 [M+1]⁺, Tiempo de retención 2.63 min (condición A).

- 25 **Ejemplo 2: Síntesis de isopropil éster de ácido (2S, 3S, 5R) -2 -Bencil-3-[(5-bromo-pirimidin -2 -il)-(3-cloro-5 -trifluorometil- bencil)- amino]-5-etil-pirrolidina -1 -carboxílico**

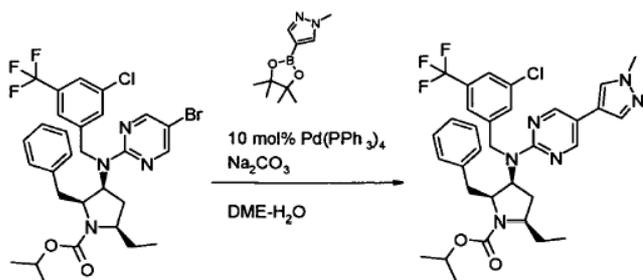


- 30 A una suspensión de isopropil éster de ácido (2S, 3S, 5R) -2 -bencil-3-(5-bromo-pirimidin -2 -ilamino)-5-etil-pirrolidina -1 -carboxílico (0.064 mmol; 28.6 mg) e hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral, 0.19 mmol; 7.6 mg) en DMF (0.6 mL) se agrega bromuro de 3-cloro-5-trifluorometilbencilo (0.13 mmol; 35.6 mg) a temperatura ambiente bajo N₂. Después de 3.5 horas, se agrega hidruro de sodio adicional (60% de dispersión en aceite mineral, 0.19 mmol; 7.6 mg) a la suspensión. La mezcla de reacción se agita durante 20 minutos, y se detiene con agua y solución

de cloruro de amonio acuosa saturada. El producto se extrae tres veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con solución salina, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/EtOAc) para dar isopropil éster de ácido (2S, 3S, 5R) -2 -Bencil-3-[(5-bromo-pirimidin -2 -il)-(3-cloro-5 -trifluorometil- bencil)- amino]-5-etil-pirrolidina -1 -carboxílico (30.0 mg, 73 %); ESI-MS m/z: 639 $[\text{M}+1]^+$, Tiempo de retención 2.68 min (condición A).

5

Ejemplo 3: Síntesis de isopropil éster de ácido (2S, 3S, 5R) -2 -Bencil-3-[(3-cloro-5 -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4-il)-pirimidin -2 -il]- amino]-5-etil-pirrolidina -1 -carboxílico



Se disuelven isopropil éster de ácido (2S, 3S, 5R) -2 -Bencil-3-[(5-bromo-pirimidin -2 -il)-(3-cloro-5 -trifluorometil- bencil)- amino]-5-etil-pirrolidina- 1-carboxílico (0.042 mmol; 27 mg), tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0.0042 mmol; 4.9 mg), pinacol éster de ácido 1-metilpirazol -4 -borónico (0.063 mmol; 13 mg) y carbonato de sodio (0.084 mmol; 8.9 mg) en 1,2-dimetoxietano (0.8 mL) y agua (0.08 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a 90°C durante 17 horas, y luego se enfría a temperatura ambiente. A la mezcla se agrega solución salina y la solución se extrae tres veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con solución salina, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/EtOAc) para dar isopropil éster de ácido (2S, 3S, 5R) -2 -Bencil-3-[(3-cloro-5 -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino]- 5-etil-pirrolidina -1 -carboxílico (13.6 mg, 51 %); ESI-MS m/z: 641 $[\text{M}+1]^+$, Tiempo de retención 2.62 min (condición A).

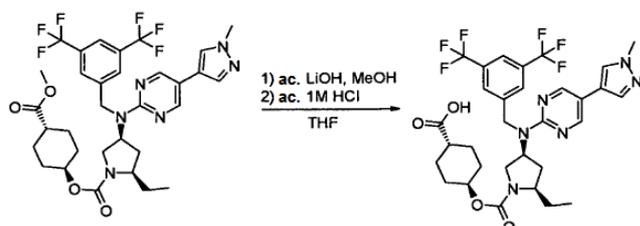
15

Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

20 Ejemplo 3-1: tert- butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -[(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1-methy)-1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino] -2 -etilpirrolidina -1-carboxílico

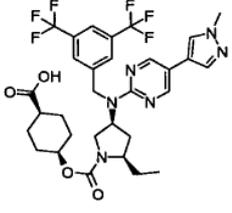
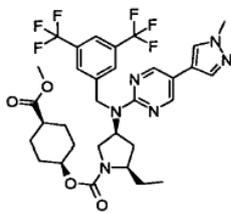
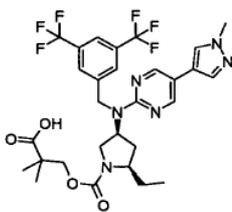
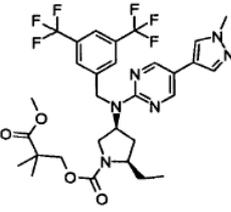
No	Producto	ESI-MS m/z $[\text{M}+1]^+$	Tiempo de retención (min)	Material de Partida
3-1		599	2.37 (condición A)	

Ejemplo 4: Síntesis de 4-carboxi-ciclohexil éster de ácido (2R, 4S) -4 -[(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2-il]- amino] -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico

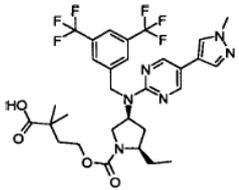
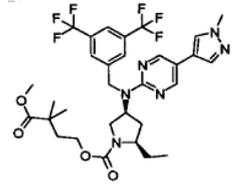
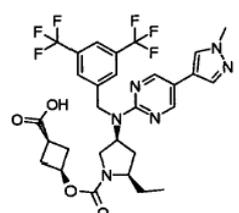
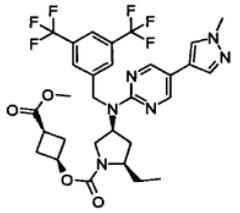
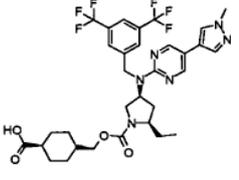
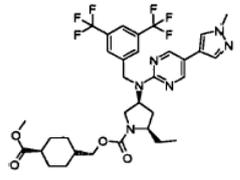
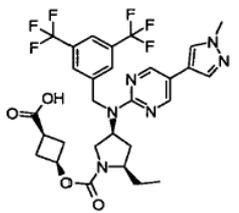
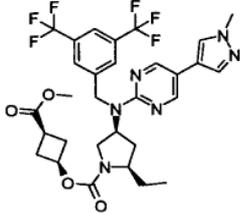
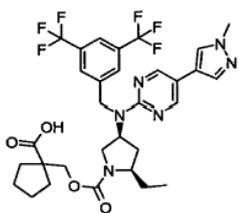
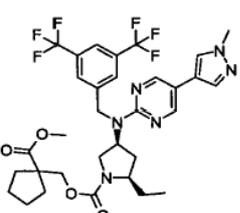


25

- Se disuelven trans -4 -metoxicarbonil -1 -ciclohexil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidina- 1-carboxílico (0.101 mmol; 69 mg) y monohidrato de hidróxido de sodio (0.381 mmol; 16 mg) en THF (1mL), agua (0.5 mL) y MeOH (0.1 mL). La solución se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detiene con HCl 1M acuoso (0.95 mL) y se agita durante 15 minutos. A la mezcla se agrega diclorometano y la capa orgánica se separa y luego se concentra bajo presión reducida. El producto deseado, 4-carboxi-ciclohexil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin- 2-il]- amino} -2 -etilpirrolidina -1 -carboxílico, se obtiene en 90% de rendimiento (60 mg); ESI-MS m/z: 669 [M+1]⁺, Tiempo de retención 2.13 min (condición A).
- Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4.
- 10 **Ejemplo 4-1: 4-carboxi-ciclohexil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina- 1-carboxílico**
- Ejemplo 4-2: 2-carboxi- 2- metil-propil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina- 1-carboxílico**
- 15 **Ejemplo 4-3: 3-carboxi- 3- metil-butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina- 1-carboxílico**
- Ejemplo 4-4: 3-carboxi-ciclobutil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina- 1-carboxílico**
- Ejemplo 4-5: 4-carboxi-ciclohexilmetil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazo) -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina- 1-carboxílico**
- 20 **Ejemplo 4-6: 3-carboxi-ciclobutil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina- 1-carboxílico**
- Ejemplo 4-7: 1-carboxi-ciclobpntilmetil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina- 1-carboxílico**
- 25 **Ejemplo 4-8: ácido 4-[[[(2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1 -carbonil)-etil- amino]-metil]-ciclohexanocarboxílico**
- Ejemplo 4-9: 4-carboximetil-ciclohexilmetil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina- 1-carboxílico**
- Ejemplo 4-10: ácido (S) -1 -[(2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino}- 2-etil-pirrolidina -1 -carbonil)-pirrolidina -2 -carboxílico**
- 30 **Ejemplo 4-11: ácido (S) -1 -[(2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino}- 2-etil-pirrolidina -1 -carbonil)-piperidina -2 -carboxílico**
- Ejemplo 4-12: ácido 4-[[[(2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1 -carbonil)- amino]-ciclohexanocarboxílico**
- 35 **Ejemplo 4-13: ácido 4-[[[(2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1 -carbonil) -metil - amino]-ciclohexanocarboxílico**

No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] ⁺	Tiempo retención (min)	Material de Partida
4-1		669	2.09 (condición A)	
4-2		643	2.11 (condición A)	

(continuación)

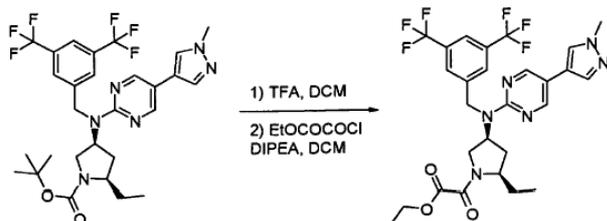
No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] ⁺	Tiempo Retención (min)	Material de Partida
4-3		657	4.26 (condición B)	
4-4		641	2.06 (condición A)	
4-5		683	2.19 (condición A)	
4-6		641	4.01 (condición B)	
4-7		669	4.85 (condición B)	

(continuación)

No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] ⁺	Tiempo retención (min)	Material de Partida
4-8		710	4.20 (condición B)	
4-9		697	2.20 (condición A)	
4-10		639	2.01 (condición A)	
4-11		654	2.06 (condición A)	
4-12		668	3.83 (condición B)	

No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] ⁺	Tiempo retención (min)	Material de Partida
4-13		682	3.89 (condición B)	

5 Ejemplo 5: Síntesis de etil éster de ácido ((2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino)- 2-etil-pirrolidin -1 -il)-oxo-acético



5 A una solución de tert- butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino}- 2-etil-pirrolidina -1 -carboxílico (0.117 mmol; 70 mg) en diclorometano (1.2 mL) se agrega ácido trifluoroacético (0.4 mL). La mezcla se agita durante 1 hora, y luego se concentra bajo presión reducida. A una solución del residuo obtenido y N,N-diisopropiletilamina (0.468 mmol; 60.5 mg) en diclorometano (0.4 mL) se agrega cloroglixilato de etilo (0.234 mmol; 31.9 mg). La mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, y luego se diluye con agua y diclorometano. La capa orgánica se separa para concentrar bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/EtOAc) para dar etil éster de ácido ((2R, 4S) -4 -{(3,5- Bistrifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidin -1 -il)-oxo-acético (51 mg, 73 %); ESI-MS m/z: 599 [M+1]⁺, Tiempo de retención 2.15 min (condición A).

10 Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5 utilizando los cloruros de ácido correspondientes.

15 **Ejemplo 5-1: 1-((2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 - etil-pirrolidin -1 -il)-etanona**

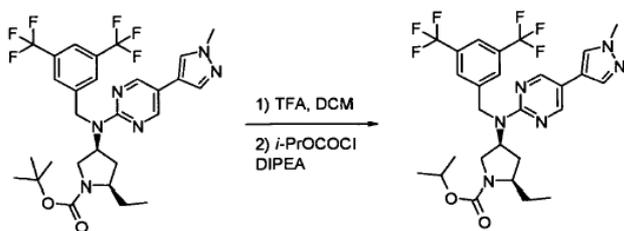
Ejemplo 5-2: 1-((2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 - etil-pirrolidin -1 -il)-3 -metil -butan -1 -ona

Ejemplo 5-3: ((2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidin- 1-il)-ciclohexil-metanona

No	Producto	ESI-MS m/z [M+1] ⁺	Tiempo retención (min) (condición A)	Material de Partida	Material de Partida
5-1		541	2.02 (condición A)		
5-2		583	2.32 (condición A)		
5-3		609	2.08 (condición A)		

20

Ejemplo 6: Síntesis de isopropil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2-il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico



5 A una solución de tert- butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -((3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-
 pirimidin -2 -il]- amino)- 2-etil-pirrolidina -1 -carboxílico (0.200 mmol; 120 mg) en diclorometano (2.0 mL) se agrega
 ácido trifluoroacético (0.7 mL). La mezcla se agita durante 1 hora, y luego se concentra bajo presión reducida. A una
 10 mezcla del residuo obtenido y N,N-diisopropiletilamina (1.6 mmol; 207 mg) se agrega cloroformiato de isopropilo (0.4
 mmol; 49 mg). La mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, y luego se diluye con agua y
 diclorometano. La capa orgánica se separa para concentrar bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica
 mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/EtOAc) para dar isopropil éster de ácido
 (2R, 4S) -4 -((3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1Hpirazol -4-il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1 -
 15 carboxílico (51 mg, 73 %); ESI-MSm/z: 599 [M+1]⁺, Tiempo de retención 2.15 min (condición A). 1H RMN (400 MHz,
 CLOROFORMO-d) ppm 0.82 (t, J=7.30 Hz, 3 H), 1.23 (d, J=5.54 Hz, 6 H), 1.47 - 1.58 (m, 1 H), 1.66 - 1.74 (m, 1 H),
 1.97 (br. s., 1 H), 2.26 - 2.33 (m, 1 H), 3.13 (t, J=10.58 Hz, 1 H), 3.78 - 3.85 (m, 1 H), 3.89 - 4.00 (m, 4 H), 4.87 - 4.98
 (m, 3 H), 5.17 - 5.26 (m, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.66 (s, 3 H), 7.76 (s, 1 H), 8.44 (s, 2 H).

Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6 utilizando cloroformiatos
 15 correspondientes.

**Ejemplo 6-1: isobutil éster de ácido (2R, 4S) -4 -((3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-
 pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina -1-carboxílico**

**Ejemplo 6-2: 2,2-dimetil-propil éster de ácido (2R, 4S) -4 -((3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-
 pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina -1-carboxílico**

No	Producto	ESI-MS m/z [M+1] ⁺	Tiempo retención (min)	Material Partida	Material Partida
6-1		599	4.84 (condición B)		
6-2		613	2.66 (Condición A)		

20

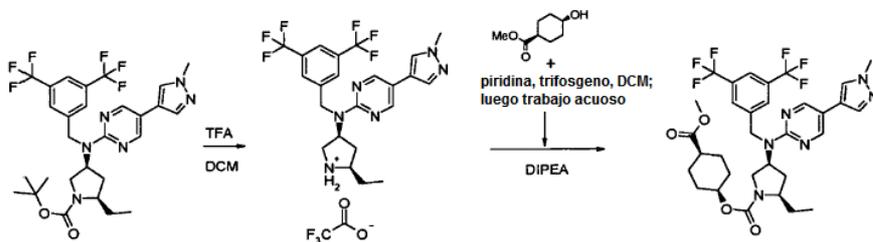
Ejemplo 6-1

1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 0.83 (t, J=7.56 Hz, 3 H), 0.92 (d, J=6.52 Hz, 6 H), 1.48 - 1.60 (m, 1 H),
 1.68 - 1.76 (m, 1 H), 1.88 - 2.10 (m, 2 H), 2.28 - 2.34 (m, 1 H), 3.15 (t, J=10.58 Hz, 1 H), 3.82 - 3.86 (m, 7 H), 4.89 -
 4.98 (m, 2 H), 5.17 - 5.26 (m, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.67 (br. s., 3 H), 7.76 (s, 1 H), 8.44 (s, 2 H)

25 Ejemplo 6-2

1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 0.84 (t, J=7.55 Hz, 3 H), 0.93 (br. s., 9 H), 1.47 - 1.60 (m, 1 H), 1.68 -
 1.84 (m, 2 H), 1.91 - 2.10 (m, 1 H), 2.27 - 2.39 (m, 1 H), 3.16 (t, J=10.58 Hz, 1 H), 3.71 - 3.89 (m, 3 H), 3.95 (s, 3 H),
 4.94 (s, 2 H), 5.15 - 5.28 (m, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.67 (s, 3 H), 7.76 (s, 1 H), 8.44 (s, 2 H)

Ejemplo 7: Síntesis de cis -4 -metoxicarbonilciclohexil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2-il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico



5 A una solución de tert- butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2-etil-pirrolidina -1 -carboxílico (0.117 mmol; 70 mg) en diclorometano (1.2 mL) se agrega ácido trifluoroacético (0.4 mL). La mezcla se agita durante 1 hora, y luego se concentra bajo presión reducida para dar el trifluoroacetato de amonio crudo; ESI-MS m/z: 499 [M-CF₃COO+]⁺, Tiempo de retención 1.82 min (condición A).

10 A una solución de metil éster de ácido cis -4 -Hidroxiciclohexanocarboxílico (4.05 mmol; 640 mg) y trifosgeno (2.70 mmol; 801 mg) en diclorometano (20 mL) se agrega lentamente una solución de piridina (4.25 mmol; 336 mg) en diclorometano (20 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas a temperatura ambiente, y luego se detiene con solución de cloruro de amonio acuosa saturada, se extrae dos veces con diclorometano. La capa orgánica combinada se lava con solución salina, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, se concentra bajo presión reducida para dar el material crudo (848 mg).

15 Luego, una mezcla de 52 mg del residuo obtenido y el volumen completo del trifluoroacetato de amonio crudo y N,N -diisopropiletilamina (0.936 mmol; 121 mg) se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con diclorometano y agua. La capa orgánica después de secado se separa para concentrar bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/EtOAc) para dar cis- 4-metoxicarbonilciclohexil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina -1 -carboxílico (76 mg, 95 %); ESI-MS m/z: 683 [M+]⁺, Tiempo de retención 2.26 min (condición A).

Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7 utilizando los alcoholes correspondientes.

25 **Ejemplo 7-1: 2-metoxicarbonil -2 -metilpropil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina- 1-carboxílico**

Ejemplo 7-2: 1-etoxicarbonil-1 -metil -etil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina- 1-carboxílico

Ejemplo 7-3: 3-etoxicarbonil-3 -metil -butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina- 1-carboxílico

30 **Ejemplo 7-4: tetrahidro-piran -4 -il éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina- 1-carboxílico**

Ejemplo 7-5: 3-metoxicarbonil-fenil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina- 1-carboxílico

35 **Ejemplo 7-6: tetrahidro-piran -4 -ilmetil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina- 1-carboxílico**

Ejemplo 7-7: 3-metoxicarbonil-ciclobutil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina- 1-carboxílico

Ejemplo 7-8: 3-metoxicarbonil-ciclobutil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina- 1-carboxílico

40 **Ejemplo 7-9: 4-metoxicarbonil-ciclohexilmetil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina- 1-carboxílico**

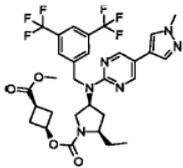
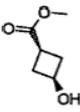
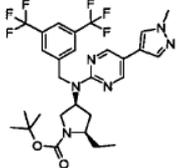
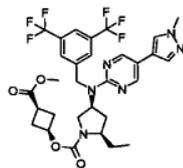
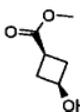
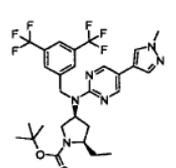
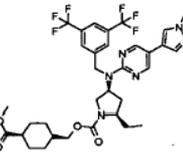
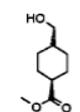
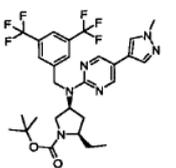
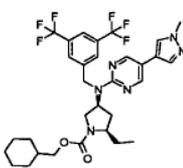
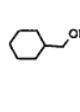
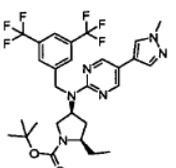
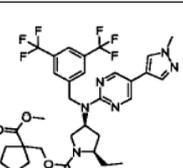
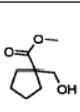
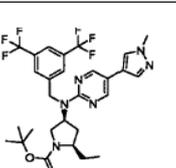
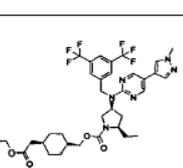
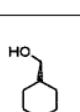
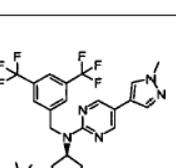
Ejemplo 7-10: ciclohexilmetil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina- 1-carboxílico

Ejemplo 7-11: 1-metoxicarbonil-ciclopentilmetil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina- 1-carboxílico

5 Ejemplo 7-12: 4-etoxicarbonilmetil-ciclohexilmetil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina- 1-carboxílico

No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] ⁺	Tiempo retención (min)	alcohol	Material de Partida
7-1		657	2.26 (condición A)		
7-2		657	2.32 (condición A)		
7-3		685	4.83 (condición B)		
7-4		627	2.18 (condición A)		
7-5		677	2.28 (condición A)		
7-6		641	4.39 (condición B)		

(continuación)

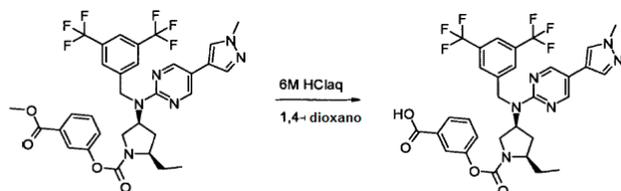
No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] ⁺	Tiempo retención (min)	alcohol	Material de Partida
7-7		655	2.21 (condición A)		
7-8		655	4.45 (condición B)		
7-9		697	2.36 (condición A)		
7-10		639	2.66 (condición A)		
7-11		683	5.13 (condición B)		
7-12		725	2.47 (condición A)		

Ejemplo 7-4

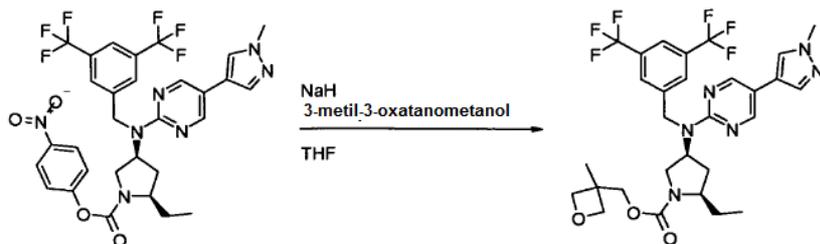
5 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 0.84 (t, J=7.30 Hz, 3 H), 1.51 - 1.77 (m, 4 H), 1.92 - 2.12 (m, 3 H), 2.29 - 2.31 (m, 1 H), 3.16 (t, J=10.58 Hz, 1 H), 3.53 - 3.58 (m, 2 H), 3.80 - 4.00 (m, 7H), 4.88 - 4.99 (m, 3 H), 5.17 - 5.26 (m, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.67 (s, 3 H), 7.77 (s, 1 H), 8.45 (s, 2 H)

Ejemplo 7-6

10 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 0.83 (t, J=7.56 Hz, 3 H), 1.32 - 1.43 (m, 2 H), 1.47 - 1.63 (m, 3 H), 1.69 - 1.77 (m, 1 H), 1.82 - 2.12 (m, 2 H), 2.27 - 2.34 (m, 1 H), 3.15 (t, J=10.32 Hz, 1 H), 3.36 - 3.41 (m, 2 H), 3.81 - 4.00 (m, 9 H), 4.85 - 5.06 (m, 2 H), 5.16 - 5.25 (m, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.66 (s, 3 H), 7.77 (s, 1 H), 8.44 (s, 2 H)

Ejemplo 8: Síntesis de 3-carboxifenil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2-il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico

- 5 Una mezcla de 3-metoxicarbonilfenil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino}- 2-etil-pirrolidina -1 -carboxílico (0.037 mmol; 25 mg), HCl 6M acuoso (0.5 mL) y 1,4-dioxano (0.1 mL) se agita a 100° C durante 19 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, luego se diluye con agua y Et₂O. El producto se extrae tres veces con Et₂O. La capa orgánica combinada se lava con solución salina, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol) para dar 3-carboxifenil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico (8.0 mg, 33 %); ESIMS m/z: 663 [M+1]⁺, Tiempo de retención 2.14 min (condición A).

Ejemplo 9: Síntesis de 3 -metil -oxetan-3-ilmetil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2-il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico

- 15 A una mezcla de 3 -metil -3-oxetanometanol (0.202 mmol; 20.6 mg) e hidruro de sodio (60% de dispersión de aceite en aceite mineral, 0.202 mmol; 8.1 mg) en THF(0.5 mL) se agrega una solución de 4-nitro-fenil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico (0.101 mmol; 67 mg) en THF (0.5 mL). La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, luego se detiene con cloruro de amonio acuoso saturado. El producto se extrae tres veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con solución salina, se seca sobre Na₂S₄, se filtra, se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/EtOAc), seguido por otra cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol) para dar 3 -metil -oxetan-3-ilmetil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2-il]- amino}-etilpirrolidina -1 -carboxílico (40.7 mg, 64 %); ESI-MS m/z: 626 [M+1]⁺, Tiempo de retención 2.19 min (condición A).

1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 0.84 (t, J=7.30 Hz, 3 H) 1.32 (br s, 3 H), 1.50 - 1.60 (m, 1 H), 1.71 - 1.79 (m, 1 H) 1.84 - 2.15 (m, 1 H) 2.31 (br s, 1 H) 3.16 - 3.21 (m, 1 H) 3.81 - 3.95 (m, 5 H), 4.15 (br s, 2 H) 4.36 - 4.39 (m, 2 H) 4.51 - 4.54 (m, 2 H) 4.89 - 4.99 (m, 2 H) 5.17 - 5.26 (m, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.66 (s, 3 H) 7.77 (s, 1 H) 8.44 (s, 2 H)

- 30 Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9 utilizando los alcoholes correspondientes.

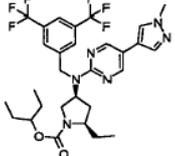
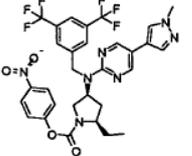
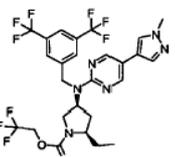
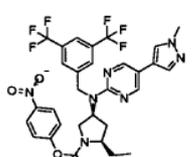
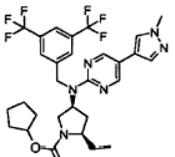
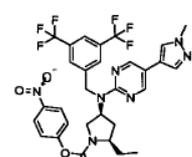
Ejemplo 9-1: 1-etil-propil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina- 1-carboxílico**Ejemplo 9-2: 2,2,2-trifluoro-etil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina- 1-carboxílico**

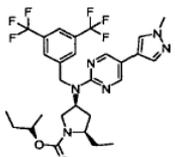
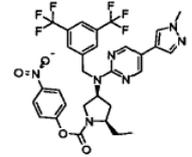
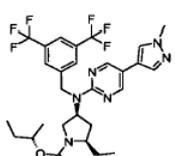
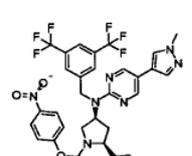
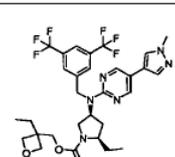
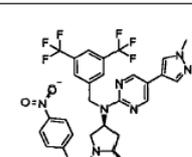
- 35 **Ejemplo 9-3: ciclopentil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina- 1-carboxílico**

Ejemplo 9-4: (R)-sec-butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina- 1-carboxílico

Ejemplo 9-5: (S)-sec-butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina- 1-carboxílico

5 **Ejemplo 9-6:** 3-etil-oxetan-3-ilmetil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina- 1-carboxílico

No	Producto	ESI-MS m/z [M+1] ⁺	Tiempo retención (min)	Material Partida	Material Partida
9-1		613	2.46 (condición A)		
9-2		625	2.30 (condición A)		
9-3		611	2.42 (condición A)		

No	Producto	ESI-MS m/z [M+1] ⁺	Tiempo retención (min)	Material Partida	Material Partida
9-4		599	2.41 (condición A)		
9-5		599	4.89 (condición B)		
9-6		641	2.24 (condición A)		

Reacciones (No. 1, 4, & % en la tabla anterior) se realiza a 60° C

Ejemplo 9-1

1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 0.83 (t, J=7.56 Hz, 3 H), 0.89 (t, J=7.56 Hz, 6 H), 1.56-1.61 (m, 5 H), 1.70 - 1.74 (m, 1 H), 1.96 (br s, 1H), 2.27 - 2.34 (m, 1 H), 3.15 (t, J=10.58 Hz, 1 H), 3.79 - 3.98 (m, 5 H), 4.65 (br s, 1 H), 4.89 - 4.98 (m, 2 H), 5.17 - 5.26 (m, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.66 (s, 3 H), 7.76 (s, 1 H), 8.44 (s, 2 H)

Ejemplo 9-2

5 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d): 2 rotámeros a 23°C ppm 0.84 (t, J=7.56 Hz, 3 H), 1.56 (br s, 1 H), 1.74 - 1.82 (m, 1 H), 1.88 y 2.04 (m, 1 H, rotámeros), 2.31 (br s, 1 H), 3.21 - 3.24 (m, 1 H), 3.86 - 4.00 (m, 5 H), 4.44 y 4.58 (m, 2 H, rotámeros) 4.86 - 5.02 (m, 2 H), 5.20 (br s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.67 (s, 3 H), 7.77 (s, 1 H), 8.45 (s, 2 H)

Ejemplo 9-3

10 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 0.82 (t, J=7.54 Hz, 3 H), 1.48 - 1.74 (m, 8 H), 1.80 - 1.85 (m, 3 H), 2.25 - 2.32 (m, 1 H), 3.12 (t, J=10.32 Hz, 1 H), 3.78 - 4.00 (m, 5 H), 4.87 - 4.97 (m, 2 H) 5.11 (br. s., 1 H) 5.16 - 5.25 (m, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.66 (s, 3 H) 7.76 (s, 1 H) 8.44 (s, 2H)

Ejemplo 9-4

15 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 0.82 (t, J=7.54 Hz, 3 H), 0.88 - 0.91 (m, 3 H), 1.21 (d, J=6.56 Hz, 3 H), 1.50 - 1.61 (m, 3 H), 1.67 - 1.75 (m, 1 H), 1.83 - 2.12 (m, 1 H), 2.27 - 2.33 (m, 1 H), 3.14 (t, J=10.32 Hz, 1 H), 3.78 - 4.00 (m, 5 H), 4.72 - 4.77 (m, 1 H), 4.88 - 4.98 (m, 2 H), 5.18 - 5.27 (m, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.66 (s, 3 H), 7.76 (s, 1 H), 8.44 (s, 2 H)

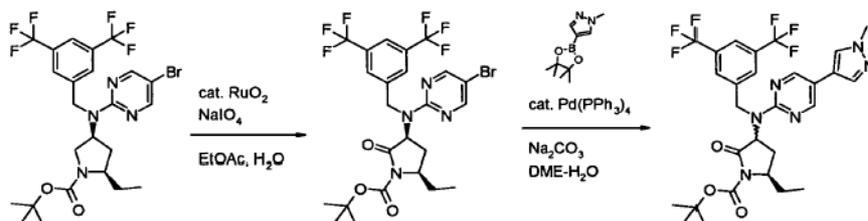
Ejemplo 9-5

20 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 0.83 (t, J=7.30 Hz, 3 H), 0.90 (t, J=7.54 Hz, 3 H), 1.21 (d, J=6.56 Hz, 3 H), 1.48 - 1.64 (m, 3 H), 1.67 - 1.75 (m, 1 H), 1.83 - 2.10 (m, 1 H), 2.27 - 2.33 (m, 1 H), 3.14 (t, J=10.56 Hz, 1 H), 3.78 - 4.00 (m, 5 H), 4.72 - 4.80 (m, 1 H), 4.88 - 4.98 (m, 2 H), 5.17 - 5.26 (m, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.66 (s, 3 H), 7.76 (s, 1 H), 8.44 (s, 2 H)

Ejemplo 9-6

25 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 0.84 (t, J=7.30 Hz, 3 H), 0.91 (t, J=7.56 Hz, 3 H), 1.51 - 1.58 (m, 1 H), 1.70 - 1.79 (m, 3 H), 1.84 - 2.16 (m, 1 H), 2.31 (br s, 1 H), 3.18 (t, J=10.32 Hz, 1 H), 3.81 - 4.00 (m, 5 H), 4.20 (br s, 2 H), 4.34 - 4.39 (m, 2 H), 4.47 - 4.49 (m, 2 H), 4.89 - 4.99 (m, 2 H), 5.17 - 5.26 (m, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.67 (s, 3 H), 7.77 (s, 1 H), 8.44 (s, 2 H)

Ejemplo 10: Síntesis de diastereómeros de tert- butil éster de ácido (5R)-3-((3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol- 4-il)-pirimidin -2 -il]- amino)-5-etil -2 -oxo-pirrolidina -1 -carboxílico



30 A una suspensión de hidrato de óxido de rutenio (IV) (10 mg) y peryodato de sodio (3.0 mmol; 642 mg) en agua (12 mL) se agrega una solución de tert- butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -[(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-(5-bromo-pirimidin -2 -il)- amino] -2 -etil-pirrolidina- 1-carboxílico (0.5 mmol; 300 mg) en EtOAc (12 mL) a 0 °C. Después de agitación durante 2 horas a 0°C y luego se agita durante 1.5 horas a temperatura ambiente, se agrega a la mezcla otro peryodato de sodio (3.0 mmol; 642 mg). Después de agitación durante 16.5 horas adicionales a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y agua. El producto se extrae tres veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con solución salina, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol) para dar tert- butil éster de ácido (3S,5R) -4 -[(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-(5-bromo-pirimidin -2 -il)- amino]- 2-etil -2 -oxopirrolidina -1 -carboxílico (28 mg, 9 %); ESI-MS m/z: 511 [M-tBuOCO+]⁺, Tiempo de retención 2.43 min (condición A).

35

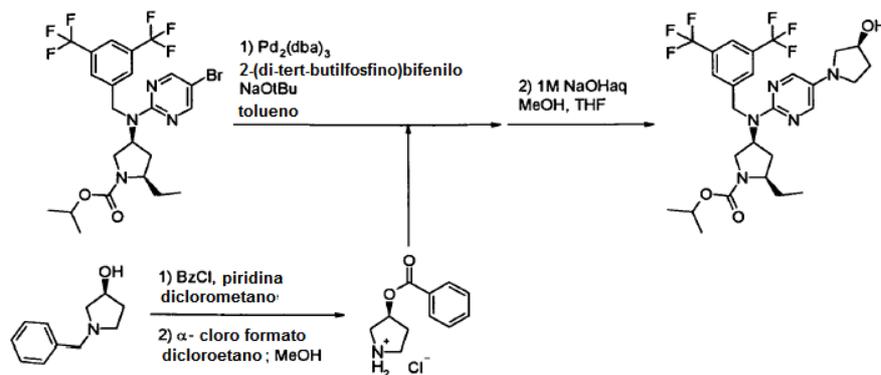
40

Se disuelven tert- butil éster de ácido (3S,5R) -4 -[(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-(5-bromo-pirimidin -2 -il)- amino] -2 -etil -2 -oxopirrolidina -1 -carboxílico (0.043 mmol; 26 mg), tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0.0043 mmol; 5.0 mg),

pinacol éster de ácido 1- metilpirazol -4 -borónico (0.060 mmol; 12.5 mg) y carbonato de sodio acuoso 2M (0.043 mL) en 1,2-dimetoxietano (0.2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a 90°C durante 7 horas, y luego se enfría a temperatura ambiente. A la mezcla se agrega solución salina y la solución se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se somete a cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/EtOAc) para dar una mezcla de pinacol y diastereómeros de tert- butil éster de ácido (5R)-3-((3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino)-5-etil -2 -oxopirrolidina- 1-carboxílico.

A una suspensión del gel de sílice y crudo (0.81 g) en EtOAc (3.9 mL) se agrega solución acuosa de peryodato de sodio 0.65 M (0.78 mL). Después de agitación durante 17 horas, se agrega otro gel de sílice (4.05 g) y EtOAc (5.6 mL). Después de agitación durante 10 min., la mezcla se somete a cromatografía de columna corta sobre gel de sílice para dar tert- butil éster de ácido (5R)-3-((3,5- bistrifluorometilbencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino)-5-etil -2 -oxo-pirrolidina -1 -carboxílico puro (16 mg, 61 %) como una mezcla diastereomérica (dr= 62:38); ESI-MS m/z: 613 [M+1]⁺, Tiempo de retención 4.59 min (condición B).

Ejemplo 11: Síntesis de isopropil éster de ácido (2R, 4S) -4 -((3,5- Bis-trifluorometil-bencil)-[5-((S)-3-hidroxi-pirrolidin -1 -il)-pirimidin -2-il]- amino) -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico



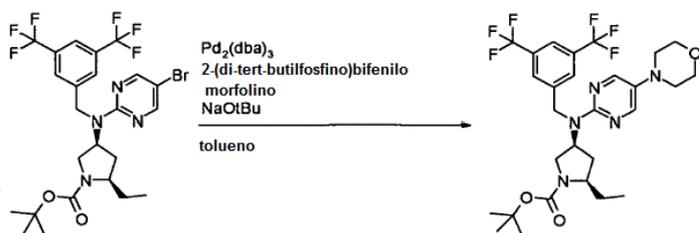
A una mezcla de (S)-(-) -1 -bencil-3-pirrolidinol (2.84 mmol; 0.50 g) en diclorometano (5 ml) y piridina (5.68 mmol; 449 mg) se agrega cloruro de benzoilo (3.41 mmol; 479 mg) a 0°C, y la mezcla se agita durante 1 hora mientras se calienta a temperatura ambiente. Después de la adición de solución de NaHCO₃ acuosa saturada, el producto se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada después de se seca sobre MgSO₄ se concentra bajo presión reducida. El (S) -1 - bencil-pirrolidina-3-il éster de ácido benzoico resultante se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución del producto crudo (0.45 mmol; 127 mg) en 1,2-dicloroetano (1.5 mL) se agrega cloroformiato de α-cloroetilo (0.59 mmol; 84 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se calienta a 90°C durante 3 horas. Después de la adición de otro cloroformiato de α-cloroetilo (1.18 mmol; 168 mg), la mezcla se agita durante 8 horas adicionales a la misma temperatura. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra, y luego la mezcla resultante se diluye con MeOH (1 ml). La mezcla de reacción se pone en reflujo durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, los solventes se concentran. El (S)-pirrolidin-3-il éster de ácido benzoico resultante se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

El (S)-pirrolidin-3-il éster de ácido benzoico resultante (0.45 mmol), isopropil éster de ácido (2R, 4S) -4 -((3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[5-(S)-3-hidroxi-pirrolidin -1 -il)-pirimidin -2-il]- amino] -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico (0.196 mmol; 114 mg), tris(dibencilidneacetona)dipaladio(0) (0.0098 mmol; 9.0 mg), 2-(di-tert-butilfosfina)bifenil (0.0196 mmol; 5.8 mg) y tert-butóxido de sodio (0.784 mmol; 75.3 mg) se disuelven en tolueno (1 mL). La mezcla se agita durante 2.5 horas a 100 °C. A la mezcla se agregan NaOH acuoso 1 M (5 mL), MeOH (10 mL) y THF (3 mL) a temperatura ambiente. Después de agitación durante 5 horas, la mezcla de reacción se detiene con solución de cloruro de amonio acuosa saturada. El producto se extrae tres veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con solución salina, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/EtOAc) para dar isopropil éster de ácido (2R, 4S) -4 -((3,5- bis-trifluorometilbencil)-[5-((S)-3-hidroxi-pirrolidin -1 -il)-pirimidin -2-il]- amino) -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico (82 mg, 71 %); ESI-MS m/z: 590 [M+1]⁺, Tiempo de retención 2.15 min (condición A).

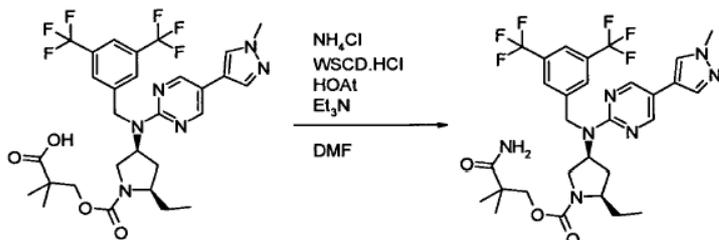
¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 0.81 (t, J=7.56 Hz, 3 H), 1.23 (d, J=6.04 Hz, 6 H), 1.45 - 1.56 (m, 1 H), 1.61 - 1.69 (m, 1 H), 1.87 - 2.08 (m, 3 H), 2.14 - 2.22 (m, 1 H), 2.23 - 2.30 (m, 1 H), 3.08 (t, J=10.6 Hz, 1 H), 3.20 - 3.28 (m, 2 H), 3.41 - 3.49 (m, 2 H), 3.76 - 3.82 (m, 1 H), 3.89 (br s, 1 H), 4.58 - 4.65 (m, 1 H), 4.78 - 4.93 (m, 3 H), 5.07 - 5.16 (m, 1 H), 7.66 (s, 2 H), 7.73 (s, 1 H), 7.85 (s, 2 H)

Ejemplo 12: Síntesis de tert- butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -[(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-(5-morfolin -4 -il- pirimidin -2 -il)- amino]- 2-etil-pirrolidina -1 -carboxílico



5 Se disuelven tert- butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -[(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-(5-bromo-pirimidin -2 -il)- amino] -2 -etilpirrolidina -1 -carboxílico (0.50 mmol; 299 mg), morfolino (1.0 mmol; 87 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0.025 mmol; 22.9 mg), 2-(di-tert-butilfosfino)bifenilo (0.05 mmol; 14.9 mg) y tert-butóxido de sodio (1.0 mmol; 96 mg) en tolueno (2.5 mL). La mezcla se agita durante 3 horas a 100 °C, y luego se enfría a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detiene con solución de cloruro de amonio acuosa saturada. El producto se extrae tres veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con solución salina, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/EtOAc) para dar tert- butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -[(3,5- Bis-trifluorometilbencil)-(5-morfolin -4 -il-pirimidin -2 -il)- amino] -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico (247 mg, 82 %); ESI-MS m/z: 604 [M+1]⁺, Tiempo de retención 4.91 min (condición C).

15 **Ejemplo 13: Síntesis de 2-carbamoilo-2 -metil -propil éster de ácido (2R, 4S) -4 -[(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico**

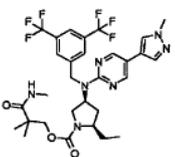
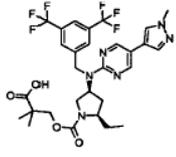
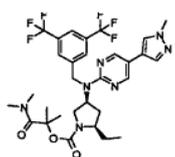
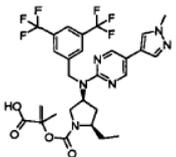


20 A una solución de 2-carboxi -2 -metilpropil éster de ácido (2R, 4S) -4 -[(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H- pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} 2-etil-pirrolidina -1 -carboxílico (0.016 mmol; 10 mg), cloruro de amonio (0.032 mmol; 1.7 mg), clorhidrato de WSCD (0.032 mmol; 7.3 mg), HOAt (0.032 mmol; 4.4 mg) en DMF (0.4 ml) se agrega trietilamina (0.080 mol; 8.1 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 18.5 horas a la misma temperatura, y luego se detiene con agua. El producto se extrae tres veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con solución salina, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía preparativa de capa delgada sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano / MeOH) para dar 2-carbamoilo-2 -metil -propil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{ (3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina -1 -carboxílico (4.1 mg, 40 %); ESI-MS m/z: 642 [M+1]⁺, Tiempo de retención 2.04 min (condición A).

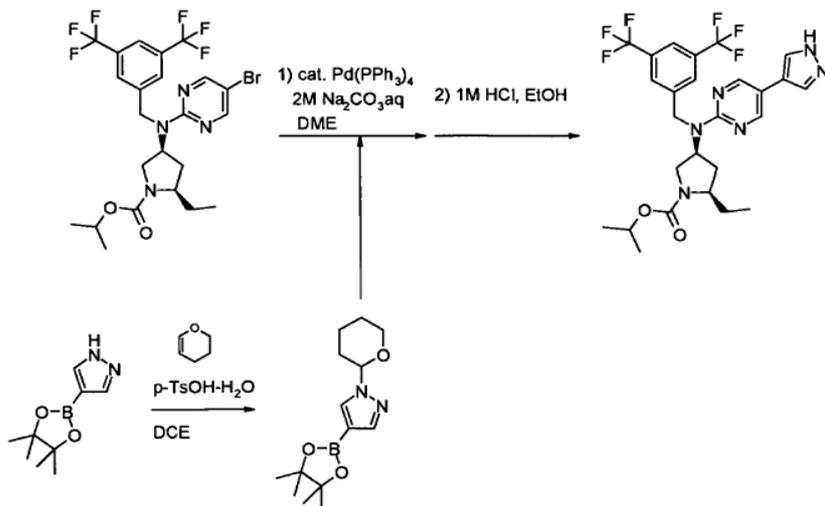
Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13 utilizando las aminas correspondientes.

30 **Ejemplo 13-1: 2 -metil -2 -metilcarbamoilo-propil éster de ácido (2R, 4S) -4 -[(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)- [5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina- 1-carboxílico**

Ejemplo 13-2: 1-dimetilcarbamoilo -1 -metiletil éster de ácido (2R, 4S) -4 -[(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina- 1-carboxílico

No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] ⁺	Tiempo retención (min)	Material Partida	Material Partida
13-1		656	2.08 (Condición A)	H ₂ N-	
13-2		656	4.20 (Condición B)		

Ejemplo 14: Síntesis de isopropil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino)- 2-etil-pirrolidina -1 -carboxílico



5 Una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan -2 -il)-1H-pirazol (5 mmol; 970 mg) y 3,4-dihidro- 2H-piran (10 mmol; 841 mg) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0.5 mmol; 95 mg) en 1,2-dicloroetano (25 mL) se agita a 40° C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y luego se detiene con solución de NaHCO₃ acuosa saturada. El producto se extrae con diclorometano. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, se concentra bajo presión reducida. El material resultante se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

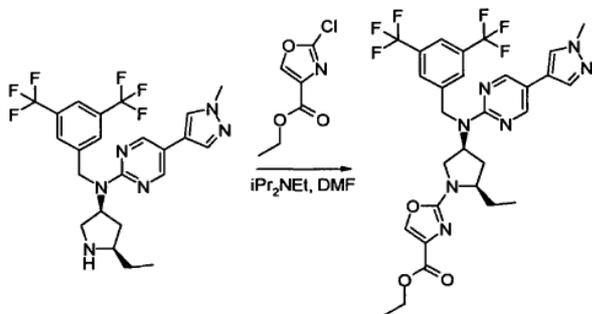
10 El 1-(tetrahidro-piran -2 -il) -4 -(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan -2 -il)-1H-pirazol obtenido (ca. 0.269 mmol; 112 mg), isopropil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-(5-bromo-pirimidin -2 -il)- amino] -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico (0.192 mmol; 112 mg), tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0.019 mmol; 21.9 mg), y carbonato de sodio acuoso 2M (0.2 mL) se disuelven en 1,2-dimetoxietano (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a 90° C durante 13 horas, y luego se enfría a temperatura ambiente. A la mezcla se agrega solución salina y la solución se extrae tres veces con EtOAc. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se somete a cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/ EtOAc) para dar una mezcla diastereomérica de isopropil éster de ácido (2R, 4S) -4 -((3,5- bis-trifluorometilbencil)-[5-[1-(tetrahidro-piran -2 -il)-1H-pirazol- 4-il]-pirimidin -2 -il]- amino) -2 -etilpirrolidina -1 -carboxílico (99 mg).

15 Una solución del material obtenido y HCl 1M (2 mL) en etanol se agita durante 4 horas. Otro HCl 1M (2 mL) en etanol se agrega a la mezcla para agitación adicional de 40 minutos. La solución se concentra bajo presión reducida, y se agrega Et₂O al residuo. Los sólidos se aíslan mediante filtración, se lavan con Et₂O y se secan bajo vacío para proporcionar isopropil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino) -2 -etil-pirrolidina -1 - carboxílico como una sal HCl (80 mg, 69 %); ESI-MSm/z: 571 [M+1]⁺, Tiempo de retención 2.28 min (condición A).

25

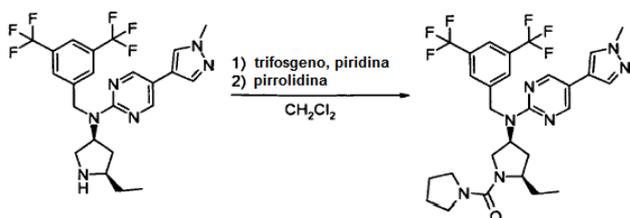
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): sal HCl ppm 0.75 (t, J=7.55 Hz, 3 H), 1.16 (d, J=6.04 Hz, 6 H), 1.49 (br s, 1 H), 1.68 - 2.00 (m, 2 H), 2.14 - 2.25 (m, 1 H), 3.03 - 3.19 (m, 1 H), 3.62 - 4.80 (m, 5 H), 4.96 - 5.19 (m, 3 H), 7.88 (s, 2 H), 7.98 (s, 1 H), 8.04 - 8.12 (m, 2 H), 8.71 (s, 2 H)

5 **Ejemplo 15: Síntesis de etil éster de ácido 2-((2R, 4S) -4 -((3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin- 2-il]- amino) -2 -etil-pirrolidin -1 -il)-oxazole -4 -carboxílico**



10 Una solución de [3,5- bis(trifluorometil)bencil]-[5-etil-pirrolidin-3-il]-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]-amina (0.025 mmol, 12.5 mg), etil éster de ácido 2-cloro-oxazol-5-carboxílico (0.03 mmol, 5 mg) y N,N -diisopropiltilamina (0.03 mmol, 5 uL) en DMF (0.1 mL) se deja calentar a 120° C y se agita durante 3 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, luego se agrega con agua. La mezcla se extrae con CH₂Cl₂. La capa orgánica combinada se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano / EtOAc) para dar etil éster de ácido 2-((2R, 4S) -4 -((3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino) -2 -etil-pirrolidin -1 -il)-oxazole -4 -carboxílico (7.4 mg, 46 %); ESI-MS m/z: 638 [M+1]⁺, Tiempo de retención 2.20 min (condición A).

15 **Ejemplo 16: Síntesis de ((2R, 4S) -4 -((3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin- 2 -il]- amino) -2 -etil-pirrolidin -1 -il)-pirrolidin -1 -il-metanona**



20 Se disuelven [3,5- Bis(trifluorometil)bencil]-((3S,5R)-5-etil-pirrolidin-3-il)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]-amina (84 mg, 0.17 mmol) y trifosgeno (71 mg, 0.24 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora después de la adición de piridina (15 mg, 0.19 mmol). Se agregan NH₄Cl acuoso saturado y EtOAc, luego se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se seca sobre Na₂SO₄ luego se concentra bajo presión reducida. El residuo resultante se disuelve en CH₂Cl₂ (1.5 mL) y luego se agrega pirrolidina (60 mg, 0.85 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. Se agregan NH₄Cl acuoso saturado y CH₂Cl₂, luego se extrae con CH₂Cl₂. La capa orgánica combinada se seca sobre MgSO₄, luego se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano / EtOAc) para dar ((2R, 4S) -4 -((3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino) -2 -etil-pirrolidin -1 -il)-pirrolidin- 1-il-metanona (45 mg, 36 %); ESI-MS m/z: 596 [M+1]⁺, Tiempo de retención 4.52 min (condición B).

30 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 0.82 (t, J=7.55 Hz, 3 H) 1.31 - 1.44 (m, 1 H) 1.61 - 1.68 (m, 1 H) 1.69 - 1.78 (m, 2 H) 1.80 - 1.93 (m, 2 H) 2.13 - 2.22 (m, 1 H) 3.16 - 3.26 (m, 3 H) 3.31 - 3.39 (m, 2 H) 3.49 (d, J=4.03 Hz, 1 H) 3.58 - 3.63 (m, 1 H) 3.95 (s, 3 H) 4.00 - 4.09 (m, 1 H) 4.84 - 5.06 (m, 2 H) 5.17 - 5.28 (m, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.66 (s, 1 H) 7.69 (s, 2 H) 7.77 (s, 1 H) 8.44 (s, 2 H)

Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo 16 utilizando las aminas correspondientes.

35 **Ejemplo 16-1: metil éster de ácido 4-(((2R, 4S) -4 -((3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino) -2 -etil-pirrolidina -1 -carbonil)-etil- amino]-metil)-ciclohexanocarboxílico**

Ejemplo 16-2: ((2R, 4S) -4 -((3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino) -2 - etil-pirrolidin -1 -il)-piperidin -1 -il-metanona

Ejemplo 16-3: etil éster de ácido (S) -1 -((2R, 4S) -4 -((3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil-1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino) -2 -etil-pirrolidina -1 -carbonil)-piperidina-3-carboxílico

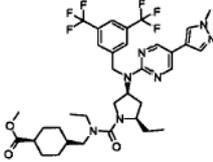
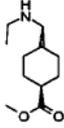
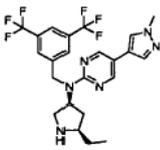
5 Ejemplo 16-4: metil éster de ácido (S) -1 -((2R, 4S) -4 -((3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino) -2 -etil-pirrolidina -1 -carbonil)-piperidina -2 -carboxílico

Ejemplo 16-5: ((2R,4S) -4 -((3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino) -2 - etil-pirrolidin -1 -il)-ciclohexil-metanona

10 Ejemplo 16-6: 1-[4-((2R, 4S) -4 -((3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino) -2 - etil-pirrolidina -1 -carbonil)-piperazin -1 -il]-etanona

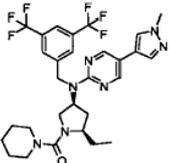
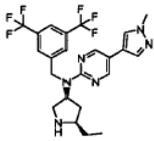
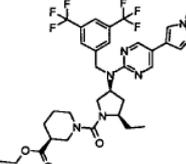
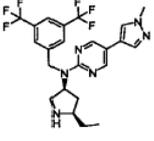
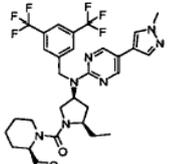
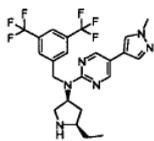
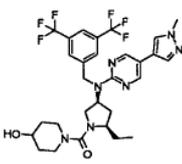
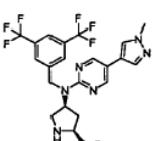
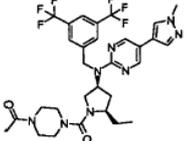
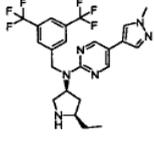
Ejemplo 16-7: ((2R, 4S) -4 -((3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil-1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino) -2 -etil-pirrolidin -1 -il)-(2-ciclohexil-pirrolidin -1 -il)-metanona

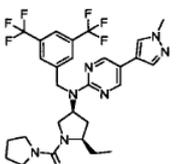
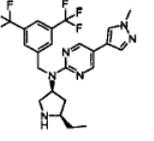
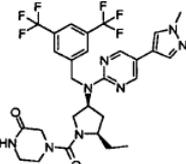
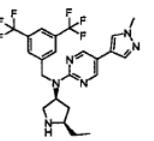
Ejemplo 16-8: 4-((2R, 4S) -4 -((3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino) -2 - etil-pirrolidina -1 -carbonil)-piperazin -2 -ona

No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] ⁺	Tiempo retención (min)	amina	Material de Partida
16-1		724	4.56 (condición B)		

15

(continuación)

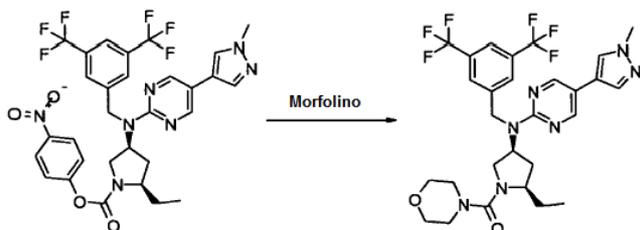
No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] ⁺	Tiempo retención (min)	amina	Material de Partida
16-2		609	2.24 (condición A)		
16-3		682	2.24 (condición A)		
16-4		668	2.22 (condición A)		
16-5		626	1.95 (condición A)		
16-6		653	1.95 (condición A)		

No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] ⁺	Tiempo retención (min)	amina	Material de Partida
16-7	 Mezcla diastereomérica	678	2.49, 2.57 (condición A)		
16-8		625	3.56 (condición B)		

Ejemplo 16-2

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 0.82 (t, J=7.45 Hz, 3 H) 1.35 - 1.53 (m, 7 H) 1.62 - 1.72 (m, 1 H) 1.74 - 1.81 (m, 1 H) 2.13 - 2.22 (m, 1 H) 3.14 - 3.19 (m, 4 H) 3.20 - 3.26 (m, 1 H) 3.95 (s, 3 H) 4.05 - 4.15 (m, 1 H) 4.87 - 5.04 (m, 2 H) 5.16 - 5.26 (m, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.66 (s, 1 H) 7.68 (s, 2 H) 7.77 (s, 1 H) 8.44 (s, 2 H)

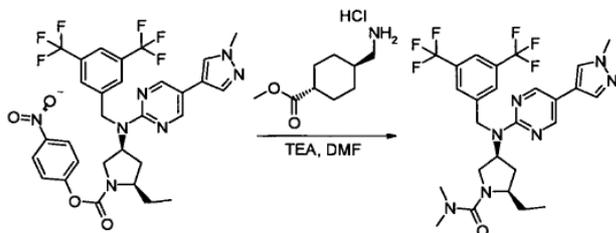
5 **Ejemplo 17: Síntesis de ((2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin- 2-il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1 -il)-morfolin -4 -il-metanona**



10 Una mezcla de 4-nitro-fenil éster de ácido ((2R, 4S) -4 -{(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino}- 2-etil-pirrolidina -1 -carboxílico (0.1 mmol; 66 mg) y morfolino (1.15 mmol; 1.00 g) se agita durante 20 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano / EtOAc) para dar ((2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1-il)-morfolin -4 -il-metanona (45 mg; 73 %); ESI-MS m/z: 612 [M+1]⁺, Tiempo de retención 2.07 min (condición A).

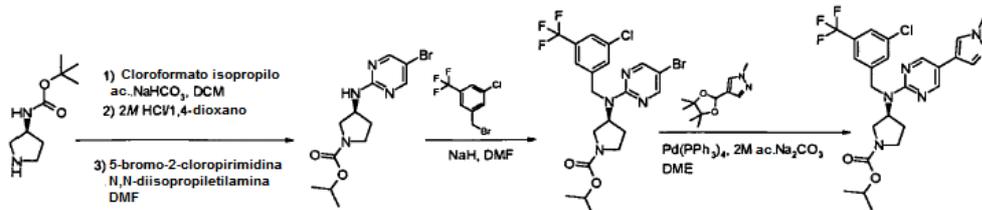
15 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 0.83 (t, J=7.56 Hz, 3 H), 1.35 - 1.46(m, 1 H), 1.67 - 1.75 (m, 1 H), 1.76 - 1.85 (m, 1 H), 2.15 - 2.21 (m, 1 H), 3.15 - 3.34 (m, 5 H), 3.57 - 3.70 (m, 5 H), 3.95 (s, 3 H), 4.08 - 4.15 (m, 1 H), 4.88 - 5.04 (m, 2 H), 5.13 - 5.22 (m, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.67 - 7.68 (m, 3 H), 7.78 (s, 1 H), 8.45 (s, 2 H)

Ejemplo 18: Síntesis de dimetilamida de ácido ((2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin- 2-il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico



20 A una solución de 4-nitro-fenil éster de ácido ((2R, 4S) -4 -{(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino}- 2-etil-pirrolidina -1 -carboxílico (0.03 mmol, 20 mg) en 1 mL de DMF se agregan clorhidrato de metil éster de ácido trans -4 -(aminometil) ciclohexanocarboxílico (0.04 mmol, 8 mg) y trietilamina (0.07 mmol, 0.01 mL). La mezcla se agita bajo irradiación por microondas (150° C, 5 bar), luego se enfría a temperatura ambiente. La mezcla se vierte en un cloruro de amonio acuoso saturado y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y solución salina, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporan. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano-acetato de etilo) para obtener 12.3 mg (59 %) de dimetilamida de ácido ((2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico como aceite incoloro. ESI-MS m/z: 570 [M+1]⁺, Tiempo de retención 4.05 min (condición B).

30 **Ejemplo 19: Síntesis de isopropil éster de ácido ((S)-3-((3-Cloro-5 -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin- 2-il]- amino)-pirrolidina -1 -carboxílico**

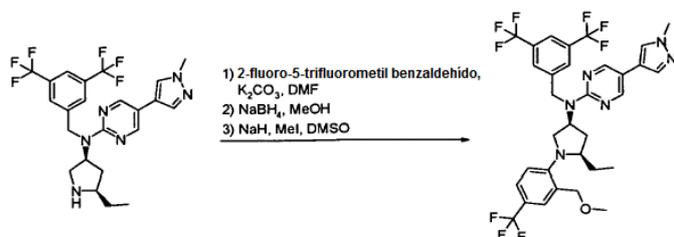


A una mezcla de tert-butil éster de ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico (5.37 mmol, 1 g) en CH_2Cl_2 (5 mL) y solución de NaHCO_3 acuosa (5 mL) se agrega cloroformiato de isopropilo (6.44 mmol, 0.74 mL) a 0°C y la mezcla se agita durante 1 horas a temperatura ambiente. La fase orgánica se separa, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, y se concentra bajo presión reducida para dar un aceite amarillo pálido (1.6 g). A una solución del aceite obtenido en 1,4-dioxano (15 mL) se agrega solución HCl 4M en 1,4-dioxano (15 mL) a 0°C y la mezcla se agita durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentra bajo presión reducida, luego se basicifica con NaOH acuoso 1 M. La mezcla se extrae con CH_2Cl_2 . La capa orgánica combinada se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, y se concentra bajo presión reducida para dar un aceite marrón pálido (1.05 g). Una mezcla del aceite obtenido, 5-bromo-2-cloropirimidina y N,N-diisopropiletilamina (6.44 mmol, 1.1 mL) en DMF (16 mL) se deja calentar a 120°C y se agita durante 3 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, luego se agrega agua. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para dar isopropil éster de ácido (S)-3-(5-bromo-pirimidin-2-ilamino)-pirrolidina-1-carboxílico (1.41 g, 80 %); ESI-MS m/z: 329 $[\text{M}+1]^+$, Tiempo de retención 1.82 min (condición A).

A una solución de isopropil éster de ácido (S)-3-(5-bromo-pirimidin-2-ilamino)-pirrolidina-1-carboxílico (4.3 mmol, 1.41 g) en DMF (20 mL) se agrega hidruro de sodio (60 % de suspensión de aceite, 8.6 mmol, 344 mg) a 0°C y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla se agrega 1-bromometil-3,5-bis-(trifluorometil)benceno (6.45 mmol, 0.87 mL) a 0°C y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se agrega agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano / EtOAc) para dar isopropil éster de ácido (S)-3-((5-bromo-pirimidin-2-il)-[3-cloro-5-(trifluorometil)bencil]-amino)-pirrolidina-1-carboxílico (1.9 g, 85 %); ESI-MS m/z: 521 $[\text{M}+1]^+$, Tiempo de retención 2.43 min (condición A).

A una mezcla de isopropil éster de ácido (S)-3-((5-bromo-pirimidin-2-il)-[3-cloro-5-(trifluorometil)bencil]-amino)-pirrolidina-1-carboxílico (0.19 mmol, 100 mg), 1-metilpirazol-3-il-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (0.23 mmol, 48 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.02 mmol, 22 mg) y hidrogen carbonato de sodio acuoso 2 M (0.19 mL) en 1,2-dimetoxi-etano (0.6 mL) se deja calentar a 95°C y se agita durante 3 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y luego se agrega agua. La mezcla se extrae con CH_2Cl_2 . La capa orgánica combinada se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2 / EtOAc). A la mezcla obtenida en CH_2Cl_2 (1 mL) se agrega carbonato de sodio acuoso saturado (0.04 mL) y NaIO_4 (82 mg). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano / EtOAc) para dar isopropil éster de ácido (S)-3-((3-cloro-5-trifluorometilbencil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino)-pirrolidina-1-carboxílico (67 mg, 67 %); ESI-MS m/z: 523 $[\text{M}+1]^+$, Tiempo de retención 2.16 min (condición A).

Ejemplo 20: Síntesis de 2-((3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-1-((3R,5R)-5-etil-1-(2-metoximetil-4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-3-il)-etil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidina



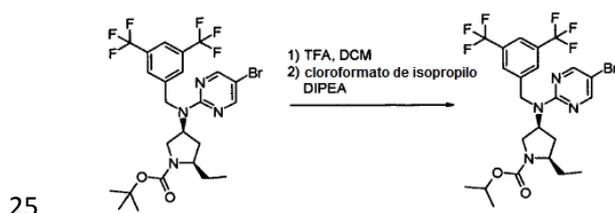
Una mezcla de [3,5-bis(trifluorometil)bencil]-((3S,5R)-5-etil-pirrolidin-3-il)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (75 mg, 0.15 mmol), 2-fluoro-5-trifluorometil-benzaldehído (44 mg, 0.23 mmol) y K_2CO_3 (42 mg, 0.30 mmol) en DMF (1.5 mL) se calienta a 130°C y se agita durante 2 horas. Después que la mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se agrega H_2O y EtOAc y luego se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se seca

sobre MgSO₄, luego se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano / EtOAc) para dar 2-((2R, 4S) -4 -{[3,5- bis(trifluorometil)bencil]-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidin -1 -il)-5 -trifluorometil- benzaldehído como un aceite incoloro (77 mg, 74 %). ESI-MS m/z: 670 [M+1]⁺, Tiempo de retención 2.75 min (condición A).

5 A una mezcla de 2-((2R, 4S) -4 -{[3,5- bis(trifluorometil)bencil]-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino}- 2 -etil-pirrolidin -1 -il)-5 -trifluorometil- benzaldehído (75 mg, 0.11 mmol) en MeOH (2.0 mL) se agrega borohidruro de sodio (6 mg, 0.17 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de la adición de hidrogen carbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se seca sobre MgSO₄ luego se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano / EtOAc) para dar [2-((2R, 4S) -4 -{[3,5- bis(trifluorometil)bencil]-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidin -1 -il)-5 -trifluorometil- fenil]-metanol como un aceite incoloro (72 mg, 96 %). ESIMS m/z: 672 [M+1]⁺, Tiempo de retención 2.36 min (condición A).

15 A una solución de [2-((2R, 4S) -4 -{[3,5- bis(trifluorometil)bencil]-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidin -1 -il)-5 -trifluorometil- fenil]-metanol (67 mg, 0.10 mmol) en DMSO (1.5 mL) se agrega NaH (60 % en aceite, 6 mg, 0.15 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después de la adición de yoduro de metilo (9.6 uL 0.15 mmol), la mezcla se agita durante 30 minutos. Se agregan H₂O y EtOAc, luego se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se seca sobre MgSO₄, y luego se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano / EtOAc) para dar 2-(2-(3,5- Bis-trifluorometilfenil) -1 -[(3R,5R)-5-etil -1 -(2-metoximetil-4 -trifluorometil- fenil)-pirrolidin-3- il]-etil)-5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidina como un aceite incoloro (52 mg, 75 %). ESI-MS m/z: 686 [M+1]⁺, Tiempo de retención 2.72 min (condición A).

Ejemplo 21: Síntesis de isopropil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{[3,5- Bis -trifluorometil- bencil]-[5-bromo-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina- 1-carboxílico



A una solución de tert- butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{[3,5- bis -trifluorometil- bencil]-[5-bromo-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidina- 1-carboxílico (0.20 mmol; 120 mg) en diclorometano (2.0 mL) se agrega TFA (0.7 mL). La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 10 ml de diclorometano, seguido por neutralización con 2 ml de solución NaHCO₃ acuosa saturada. Después de agitación durante 15 minutos, el producto se extrae con diclorometano. La capa orgánica después de secado se separa y se concentra bajo presión reducida.

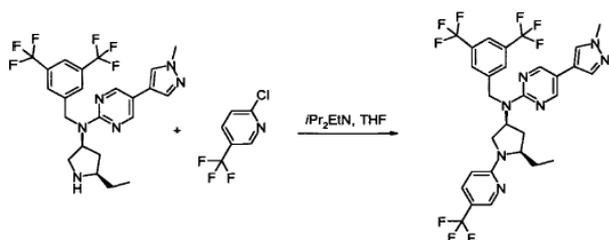
35 Una mezcla del residuo obtenido, se agita N,N -diisopropiletilamina (1.6 mmol; 207 mg) y cloroformiato de isopropilo (0.4 mmol; 49.0 mg) durante 11.5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano y luego se detiene con solución de cloruro de amonio saturada. El producto se extrae con diclorometano. La capa orgánica después de secado se separa y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano / EtOAc) para dar isopropil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{[3,5- Bis -trifluorometil- bencil]-[5- bromo-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina -1 -carboxílico (112 mg, 96 %).

Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21.

40 **Ejemplo 21-1: isopropil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{[3,5- Bis -trifluorometil- bencil]-[5-morfolin -4 -il]-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidina- 1-carboxílico**

No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] ⁺	Tiempo retención (min)	Material de Partida
21-1		590	2.31 (condición A)	

Ejemplo 22: Síntesis de (3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-((3S,5R)-5-etil-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amina



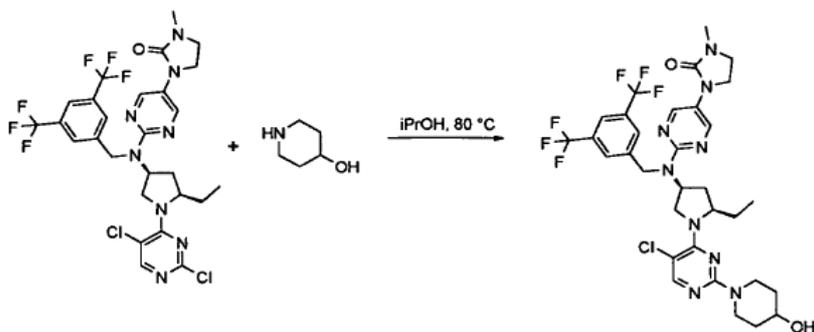
- 5 Una mezcla de [3,5-bis(trifluorometil)benzil]-((3S,5R)-5-etil-pirrolidin-3-il)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (45 mg, 0.09 mmol), 2-cloro-5-trifluorometilpiridina (50 mg, 0.27 mmol) y *iPr*₂EtN (45 μ L 0.27 mmol) en THF (1.5 mL) se agita a 120°C bajo irradiación por microwondas. La mezcla se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para dar (3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-((3S,5R)-5-etil-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amina como un aceite incoloro (38 mg, 66 %). ESI-MS m/z: 643 [M+1]⁺, Tiempo de retención 2.45 min (condición A).

Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo 22 utilizando los cloroformatos correspondientes.

- 15 **Ejemplo 22-1: (3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-((3S,5R)-1-(6-cloro-pirimidin-4-il)-5-etil-pirrolidin-3-il)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amina**

No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] ⁺	Tiempo retención (min)	Material de Partida	Material de Partida
22-1		611	2.26 (condición A)		

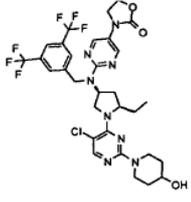
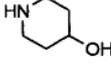
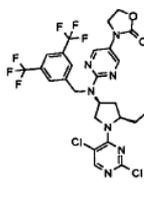
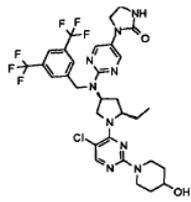
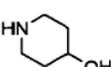
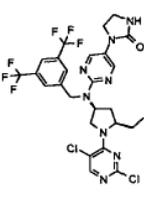
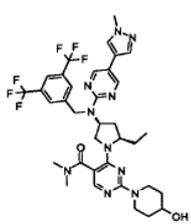
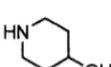
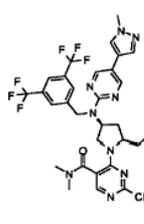
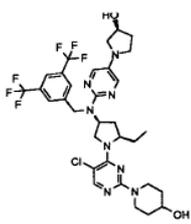
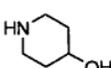
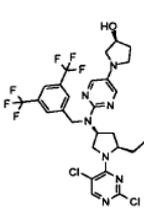
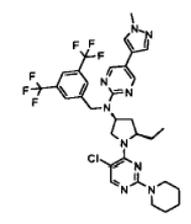
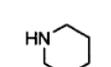
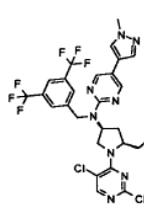
Ejemplo 23: Síntesis de 1-[2-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-((3S,5R)-1-(5-cloro-2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il)-5-etil-pirrolidin-3-il)-amino)-pirimidin-5-il]-3-metil-imidazolidin-2-ona



- 5 A una mezcla de 1-(2-((3,5- bis -trifluorometil- bencil)-((3S,5R) -1 -(2,5-dicloro-pirimidin -4 -il)-5-etil-pirrolidin-3-il]- amino)- pirimidin-5-il)-3 -metil -imidazolidin -2 -ona (30 mg, 0.05 mmol) en i-PrOH (1 mL) se agrega piperidin -4 -ol (23 mg, 0.23 mmol). La mezcla de reacción se agita a 80°C durante 12 horas. Después de la remoción de l solvente, la mezcla se lava con solución salina y se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se seca sobre MgSO₄ luego se concentra bajo presión reducida para dar 1-[2-((3,5- bis -trifluorometil- bencil)-((3S,5R) -1 -[5-cloro -2 -(4-hidroxi-piperidin -1 -il)-pirimidin -4 -il]- 5-etil-pirrolidin-3-il)- amino)-pirimidin-5-il]-3 -metil -imidazolidin -2 -ona (26 mg, 79 %) después de purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc: MeOH = 20 :1).
- 10 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0.84 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.4-1.8 (m, 6H), 1.85-2.01 (m, 4H), 2.28 (dt, J = 5.8, 11.6 Hz, 1 H), 2.89 (s, 3H), 3.14-3.23 (m, 2H), 3.5 (dt, J = 2.3, 7.3 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 10.5 Hz, 1 H), 3.74 (dt, J = 2.3, 7.3 Hz, 2H), 3.85-3.90 (m, 1 H), 3.95 (dd, J = 7.6, 10.5 Hz, 1H), 4.20-4.40 (m, 3H), 4.90 (d, J =17.0 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.15-5.30 (m, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.76(s, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.54 (s, 2H); ESI-MS m/z: 728 [M]⁺, Tiempo de retención 3.62 min (condición A).
- 15 Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo 23 utilizando la amina correspondiente.

No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] ⁺	Tiempo retención (min)	Material de Partida	Material de Partida
23-1		689	1.88 (condición A)		
23-2		715	1.93 (condición A)		

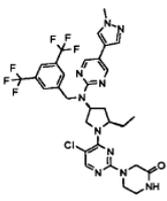
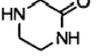
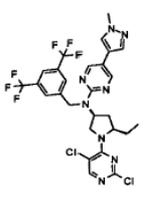
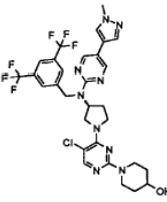
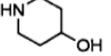
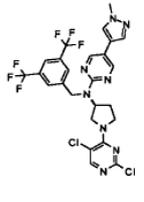
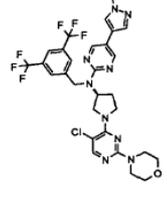
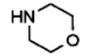
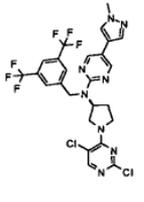
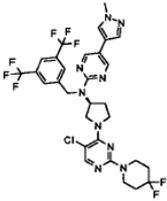
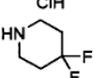
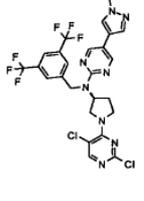
(continuación)

No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] ⁺	Tiempo retención (min)	Material de Partida	Material de Partida
23-3		715	3.60 (condición B)		
23-4		714	3.47 (condición B)		
23-5		747	3.42 (condición B)		
23-6		715	3.51 (condición B)		
23-7		694	2.12 (condición A)		

(continuación)

No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] ⁺	Tiempo retención (min)	Material de Partida	Material de Partida
23-8		737	1.93 (condición A)		
23-9		717	4.10 (condición B)		
23-10		710	1.94 (condición A)	 sec-BuOH se utiliza en lugar de i-PrOH	
23-11		699	1.97 (condición A)		

(continuación)

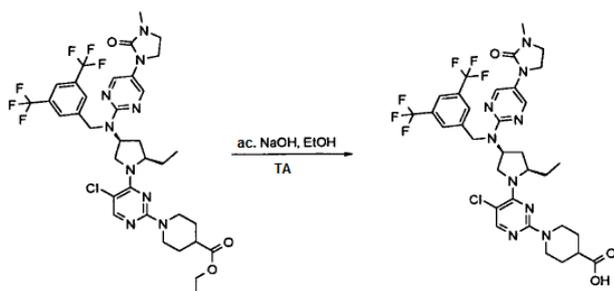
No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] ⁺	Tiempo retención (min)	Material de partida	Material de partida
23-12		709	2.12 (condición A)	 sec-BuOH se utiliza en lugar de i-PrOH	
23-13		683	1.75 (condición A)		
23-14		669	1.88 (condición A)		
23-15		730	2.12 (condición A)	 sec-BuOH se utiliza en lugar de i-PrOH	

(continuación)

No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] ⁺	Tiempo retención (min)	Material de Partida	Material de Partida
23-16		697	1.93 (condición A)		
23-17		716	1.99 (condición A)		
23-18		727	1.882 (condición A)		
23-19		635	1.91 (condición A)		

Ejemplo 24: Síntesis de ácido 1-[4-((2R, 4S) -4 -{(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[5-(3 -metil -2 -oxo-imidazolidin- 1-il)-pirimidin- 2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidin -1 -il)-5-cloro-pirimidin -2 -il]-piperidina -4 -carboxílico

5

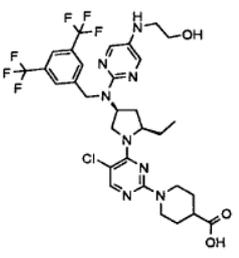
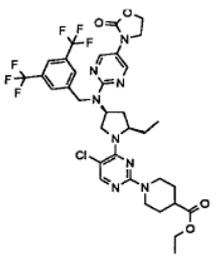


A una mezcla de etil éster de ácido 1-[4-((2R, 4S) -4 -{(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[5-(3 -metil -2 -oxo-imidazolidin- 1 -il)-pirimidin- 2-il]- amino} -2 -etil-pirrolidin -1 -il)-5-cloro-pirimidin -2 -il]-piperidina -4 -carboxílico (70 mg, 0.09 mmol) en EtOH (1 mL) se agrega 1 N NaOH (0.45 mL, 0.45 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de apagar con 1 N HCl (0.45 mL, 0.45 mmol), la mezcla se lava con solución salina y se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se seca sobre MgSO₄ luego se concentra bajo presión reducida para dar ácido 1-[4-((2R, 4S) -4 -{(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[5-(3 -metil -2 -oxo-imidazolidin- 1 -il)-pirimidin- 2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidin -1 -il)-5- cloro-pirimidin -2 -il]-piperidina -4 -carboxílico (66 mg, 97 %).

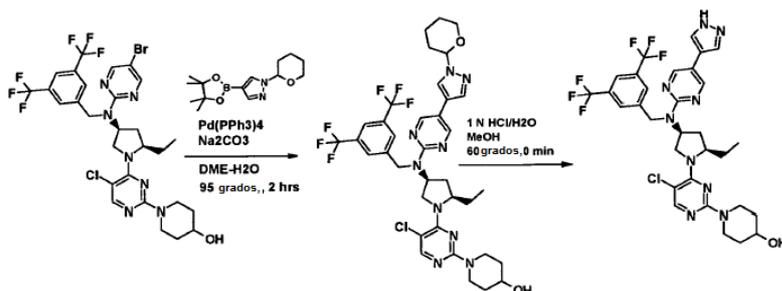
10

1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0.84 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.40-1.46 (m, 2H), 1.61-1.80 (m, 4H), 1.85-1.95 (m, 4H), 2.28 (dt, J = 5.8, 11.6 Hz, 1 H), 2.58 (ddt, J = 4.3, 7.1, 10.5 Hz, 1 H), 2.89 (s, 3H), 2.95-3.03 (m, 2H), 3.50 (dt, J = 2.8, 7.6 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 10.5 Hz, 1 H), 3.73 (dt, J = 2.8, 7.3 Hz, 2H), 3.95 (dd, J = 2.8, 7.6 Hz, 1H), 4.32-4.40 (m, 1H), 4.44-4.51 (m, 2H), 4.90 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 17.2 Hz, 1 H), 5.16-5.27 (m, 1 H), 7.69 (s, 2H), 7.76 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 8.54 (s, 2H); ESI-MS m/z: 717 [M]⁺, Tiempo de retención 3.20 min (condición A).

Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo 24.

No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] ⁺	Tiempo retención (min)	Material de Partida
24-1		717	1.74 (condición B)	

Ejemplo 25: Síntesis de 1-[4-((2R, 4S) -4 -((3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1H-pirazol -4 -il)-pirimidin- 2-il]- amino) -2 -etil-pirrolidin -1 -il]-5-cloro-pirimidin -2 -il]-piperidin -4 -ol

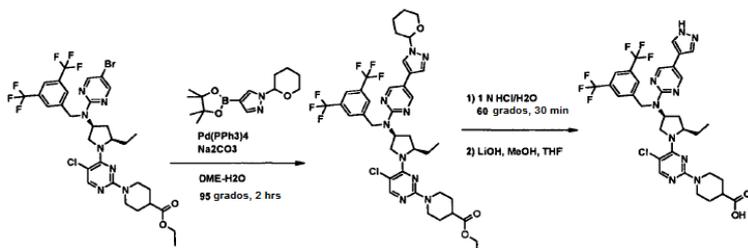


Un matraz de fondo redondo de 25 ml se carga con 1-(tetrahydro-piran -2 -il) -4 -((4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan- 2-il)-1H-pirazol (56 mg, 0.2 mmol), 1-(4-((2R, 4S) -4 -((3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[5-bromo-pirimidin -2 -il]- amino)- 2-etil-pirrolidin -1 -il]-5-cloro-pirimidin -2 -il)-piperidin -4 -ol (110 mg, 0.15 mmmol) bajo N₂. Se agrega rápidamente Pd(PPh₃)₄ (34 mg, 0.03 mmol) y el matraz se vuelve a cargar con N₂. Luego se agregan DME (0.5 ml), Na₂CO₃ (1 Min H₂O, 0.3 ml, 0.3 mmol). La mezcla luego se calienta a 95 grados durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agrega NaIO₄ (103 mg, 0.48 mmol) dentro de la mezcla de reacción. Se continúa la agitación durante 1 h para dar la suspensión blanca. Se agregan H₂O y diclorometano, luego la capa orgánica se recolecta con el separador de fase. La remoción del solvente da 1-{4-[(2R, 4S) -4 -((3,5- bistrifluorometil-bencil)-{5-[1-(tetrahydro-piran -2 -il)-1H-pirazol -4 -il]-pirimidin -2 -il]- amino) -2 -etil-pirrolidin -1 -il]-5- cloro-pirimidin -2 -il]-piperidin -4 -ol que se utiliza sin purificación adicional.

Un matraz de fondo redondo de 25 ml se carga con 1-{4-[(2R, 4S) -4 -((3,5- bis -trifluorometil- bencil)-{5-[1-(tetrahidropiran -2-il)-1H-pirazol -4 -il]-pirimidin -2 -il]- amino) -2 -etil-pirrolidin -1 -il]-5-cloro-pirimidin -2 -il]-piperidin -4 -ol (0.15 mmmol), 1N HCl (0.8 ml, 0.8 mmol) y MeOH (2 ml). La mezcla luego se calienta a 60 grados durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregan NaHCO₃ sat. y diclorometano, luego la capa orgánica se recolecta. La remoción del solvente y la purificación con cromatografía de columna de fase inversa da 1-[4-((2R, 4S) -4 -((3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino) -2 -etil-pirrolidin -1 -il]-5-cloro-pirimidin -2 -il]-piperidin -4 -ol (11.3 mg, 0.015 mmol, 10 % durante 2 etapas).

1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0.84 (t, J = 8 Hz, 3H), 1.43-1.54 (m, 2H), 1.62-1.67 (m, 1 H), 1.79 (q, J = 12 Hz, 2H), 1.92-1.97 (m, 2H), 2.26-2.33 (m, 1H), 3.44-3.50 (m, 1H), 3.55-3.66 (m, 2H), 3.71-3.84 (m, 2H), 3.91-4.04 (m, 2H), 4.37-4.41 (m, 1H), 4.92- 5.09 (m, 2H), 5.24-5.30 (m, 1H), 7.71(s, 2H), 7.77 (s, 3H), 7.86 (s, 1H), 8.48 (s, 2H). ESIMS m/z: 696 [M+1]⁺, Tiempo de retención 1.89 min (condición A).

Ejemplo 26: Síntesis de ácido 1-[4-((2R, 4S) -4 -((3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1H-pirazol -4 -il)-pirimidin- 2-il]- amino) -2 -etil-pirrolidin -1 -il]-5-cloro-pirimidin -2 -il]-piperidina -4 -carboxílico



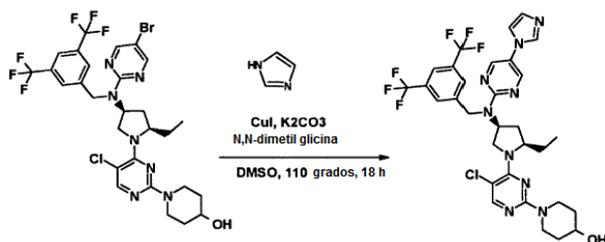
Un matraz de fondo redondo de 25 ml se carga con 1-(tetrahidro-piran -2 -il) -4 -(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan- 2-il)-1H-pirazol (83 mg, 0.3 mmol), etil éster de ácido 1-4-((2R, 4S) -4 -[(3,5- bis -trifluorometil-bencil)-(5-bromo-pirimidin -2 -il)- amino]- 2-etil-pirrolidin -1 -il)-5-cloro-pirimidin -2 -il)-piperidina -4 -carboxílico (178 mg, 0.23 mmmol) bajo N₂. Se agrega rápidamente Pd(PPh₃)₄ (57 mg, 0.05 mmol) y el matraz se vuelve a cargar con N₂. Luego se agregan DME (1 ml), Na₂CO₃ (1 M en H₂O, 0.45 ml, 0.45 mmol). La mezcla luego se calienta a 95 grados durante 2 hrs. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agrega NaIO₄ (140 mg, 0.72 mmol) dentro de la mezcla de reacción. Se continúa la agitación durante 1 h para dar la suspensión blanca. Se agregan H₂O y diclorometano, y luego la capa orgánica se recolecta. La remoción del solvente da etil éster de ácido 1-4-((2R, 4S) -4 -[(3,5- bistrifluorometil- bencil)-5-[1-(tetrahidro-piran -2 -il)-1H-pirazol -4 -il]-pirimidin -2 -il)- amino] -2 -etil-pirrolidin -1 -il)-5- cloro-pirimidin -2 -il)-piperidina -4 -carboxílico que se utiliza sin purificación adicional.

Un matraz de fondo redondo de 25 ml se carga con etil éster de ácido 1-4-[(2R, 4S) -4 -[(3,5- bis-trifluorometilbencil)-{5-[1-(tetrahidropiran- 2-il)-1H-pirazol -4 -il]-pirimidin -2 -il)- amino] -2 -etil-pirrolidin -1 -il)-5-cloro-pirimidin -2 -il)-piperidina -4 -carboxílico (70 mg, 0.084 mmmol), 1 N HCl (0.8 ml, 0.8 mmol) y MeOH (2 ml). La mezcla luego se calienta a 60 grados durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregan NaHCO₃ saturado y diclorometano, luego la capa orgánica se recolecta. La remoción del solvente da etil éster de ácido 1-4-((2R, 4S) -4 -[(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-5-(1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il)- amino] -2 -etil-pirrolidin -1 -il)-5-cloro-pirimidin -2 -il)-piperidina -4 -carboxílico y este se utiliza para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Un matraz de fondo redondo de 15 ml se carga con etil éster de ácido 1-4-((2R, 4S) -4 -[(3,5- bis -trifluorometil-bencil)-5-(1H-pirazol -4 - il)-pirimidin -2 -il)- amino] -2 -etil-pirrolidin -1 -il)-5-cloro-pirimidin -2 -il)-piperidina -4 -carboxílico, 2N Li- OH (0.4 ml, 0.8 mmol) THF (0.5 ml) y MeOH (1 ml). La mezcla luego se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. El pH se ajusta a 6 utilizando 1 N HCl y la solución resultante se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y la remoción del solvente, la purificación con columna de fase inversa da ácido 1-4-((2R, 4S) -4 -[(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-5-(1H-pirazol -4 - il)-pirimidin -2 -il)- amino] -2 -etil-pirrolidin -1 -il)-5-cloro-pirimidin -2 -il)-piperidina -4 -carboxílico (13 mg, 0.017 mmol, 20 % durante 3 etapas).

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0.84 (t, J = 8 Hz, 3H), 1.41-1.46 (m, 1H), 1.67-1.82 (m, 3H), 1.95-1.97 (m, 3H), 2.28-2.31 (m, 1H), 2.57-2.63 (m, 1H), 2.97-3.04 (m, 3H), 3.63 (t, J = 8 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 8 Hz, 8 Hz, 1 H), 4.37-4.40 (m, 1 H), 4.50 (d, J = 12 Hz, 2H), 4.91-5.09 (m, 2H), 5.25-5.31 (m, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.77 (s, 3H), 7.88 (s, 1 H), 8.47 (s, 2H). ESI-MS m/z: 724 [M+1]⁺, Tiempo de retención 1.87 min (condición A).

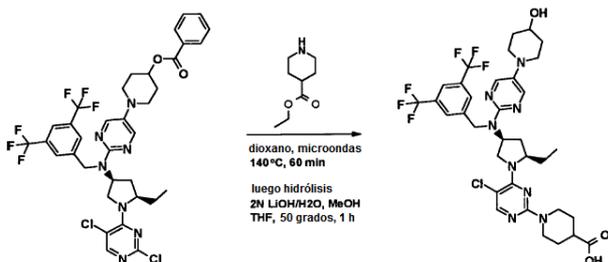
Ejemplo 27: Síntesis de 1-4-((2R, 4S) -4 -[(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-(5-imidazol -1 -il)-pirimidin -2 -il)- amino]- 2-etil-pirrolidin -1 -il)-5-cloro-pirimidin -2 -il)-piperidin -4 -ol



Un tubo de fondo redondo de 15 ml se carga con 1-4-((2R, 4S) -4 -[(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-(5-bromo-pirimidin -2 -il)- amino] -2 -etil-pirrolidin -1 -il)-5-cloro-pirimidin -2 -il)-piperidin -4 -ol (32 mg, 0.044 mmol), imidazol (6 mg, 0.088 mmol), CuI (9 mg, 0.044 mmol), K₂CO₃ (12 mg, 0.088 mmol), N,N -dimetil glicina (5 mg, 0.044 mmol) y DMSO (0.5 ml). Luego el tubo se sella y se calienta a 110 grados durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agrega NH₃/H₂O saturado, EtOAc y luego se filtra a través de almohadilla de Celita. La solución se extrae con EtOAc y la capa orgánica se seca sobre MgSO₄. La remoción del solvente y la purificación con columna de fase inversa da 1-4-((2R, 4S) -4 -[(3,5- bis-trifluorometilbencil)-(5-imidazol -1 -il)-pirimidin -2 -il)- amino] -2 -etil-pirrolidin -1 -il)-5-cloro-pirimidin -2 -il)-piperidin -4 -ol (6.5 mg, 0.009 mmol, 20 %).

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0.86 (dt, J = 4 Hz, 8 Hz, 3H), 1.43-1.54 (m, 2H), 1.81 (q, J = 12 Hz, 3H), 1.90-1.98 (m, 3H), 2.29-2.35 (m, 1 H), 3.44-3.50 (m, 1H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.63-3.69 (td, 1 H), 3.79-3.82 (m, 2H), 3.83-4.10 (m, 2H), 4.39-4.43 (m, 1 H), 4.94-5.10 (m, 2H), 5.23-5.29 (m, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.24 (s, 1H), 7.70 (s, 3H), 7.80 (s, 1 H), 7.87 (s, 1H), 8.40 (s, 2H). ESI-MS m/z: 696 [M+1]⁺, Tiempo de retención 1.73 min (condición A).

5 Ejemplo 28: Síntesis de ácido 1-[4-((2R, 4S) -4 -((3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[5-(4-hidroxi-piperidin -1 -il)-pirimidin- 2-il]- amino) -2 -etil-pirrolidin -1 -il)-5-cloro-pirimidin -2 -il]-piperidina -4 -carboxílico



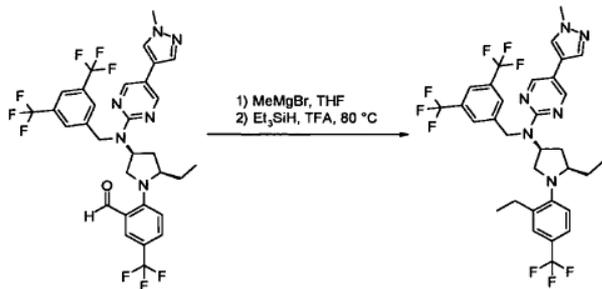
Un tubo de prueba de 5 ml para reactor de microondas se carga con piperidina 4-carboxilato de etilo (104 ul, 0.68 mmol), éster de ácido 1-(2-((3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[(3S,5R) -1 -(2,5-dicloro-pirimidin -4 -il)-5-etil-pirrolidin-3-il]-amino)- pirimidin-5-il)-piperidin -4 -il benzoico (110 mg, 0.17 mmol) y dioxano (1.5 ml). Luego el tubo de prueba se fija en el reactor de microondas a 140 grados durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfiere en un matraz de fondo redondo de 25 ml y el solvente se retira bajo evaporador. Luego dentro del matraz se agrega 2N LiOH (0.8 ml, 1.6 mmol) THF (2 ml) y MeOH (4 ml). La mezcla se calienta a 50 grados durante 1 h. El pH se ajusta a 6-7 utilizando 1 N HCl y la solución resultante se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄ y la remoción del solvente, la purificación con columna de fase inversa da ácido 1-[4-((2R, 4S) -4 -((3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[5-(4-hidroxi-piperidin -1 -il)-pirimidin -2 -il]- amino) -2 -etil-pirrolidin -1 -il)-5-cloro-pirimidin -2 -il]-piperidina -4 -carboxílico (36.6 mg, 0.048 mmol, 30 % durante 2 etapas).

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0.91 (t, J = 8 Hz, 3H), 1.62-1.72 (m, 2H), 1.75-1.81 (m, 3H), 1.91-1.96 (m, 1 H), 2.03-2.11 (m, 5H), 2.38 (br, 1 H), 2.68-2.72 (m, 1 H), 3.06-3.19 (m, 2H), 3.31-3.36 (m, 3H), 3.43-3.46 (m, 1 H), 3.53-3.56 (m, 1 H), 3.87 (br, 1 H), 3.99-4.02 (m, 1 H), 4.19-4.21 (br, 1 H), 4.35 (br, 1 H), 5.13-5.19 (m, 3H), 7.86 (s, 3H), 7.91 (s, 1 H), 8.48-8.49 (m, 2H). ESI-MS m/z: 757 [M+1]⁺, Tiempo de retención 1.84 min (condición A).

Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo 28 utilizando la amina correspondiente.

No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] ⁺	Tiempo retención (min)	Material de partida	Material de partida
28-1		724	1.73 (condición A)		
28-2		729	1.86 (condición A)		

25 Ejemplo 29: Síntesis de (3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[(3S,5R)-5-etil -1 -(2-etil-4 -trifluorometil- fenil)-pirrolidin-3-il]-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]-amina

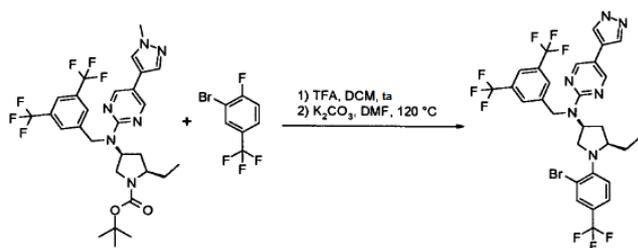


5 A una mezcla de 2-((2R, 4S) -4 -((3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino)-2-etil-pirrolidin -1 -il)-5 -trifluorometil- benzaldehído (120 mg, 0.17 mmol) en THF (3 mL) se agrega MeMgBr (0.24 mL, 0.23 mmol) en solución de THF (0.97M). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 0.5 horas. Después de la adición de NH_4Cl acuoso saturado, la mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se seca sobre MgSO_4 luego se concentra bajo presión reducida para dar 1-[2-((2R, 4S) -4 -((3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino)-2-etil-pirrolidin -1 -il)-5 -trifluorometil- fenil]-etanol como un aceite incoloro (122 mg, cuant.). ESI-MS m/z: 687 $[\text{M}+1]^+$, Tiempo de retención 2.05 min (condición A).

10 A una mezcla de 1-[2-((2R, 4S) -4 -((3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino)-2-etil-pirrolidin -1 -il)-5 -trifluorometil- fenil]-etanol (29 mg, 0.04 mmol) en TFA (1 mL) y DCE (1 mL) se agrega trietilsilano (1 mL, 6.3 mmol) La mezcla de reacción se agita a 80° C durante 4 horas. Después de la remoción del solvente y trietilsilano, la mezcla se lava con solución salina y se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se seca sobre MgSO_4 luego se concentra bajo presión reducida para dar (3,5- bis-trifluorometilbencil)-[3S,5R]-5-etil -1 -(2-etil -4 -trifluorometil-fenil)-pirrolidin-3-il]-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]-amina como un aceite incoloro (2 mg, 7%.) después de purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano / EtOAc);

20 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0.81 (t, 3H), 1.13 (t, 3H), 1.24-1.27 (m, 1H), 1.60-1.71 (m, 2H), 2.41-2.50 (m, 2H), 2.61-2.67 (m, 1H), 3.12 (t, 1H), 3.39 (dd, 1H), 3.60-3.63 (m, 1 H), 3.94 (s, 3H), 5.05 (d, 1 H), 5.08 (d, 1 H), 5.49-5.52 (m, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.71 (s, 2H), 7.77 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H). ESI-MS m/z: 672 $[\text{M}+1]^+$, Tiempo de retención 2.38 min (condición A).

Ejemplo 30: Síntesis de (3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[(3S,5R) -1 -(2-bromo-4 -trifluorometil- fenil)- 5-etil-pirrolidin-3-il]-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]-amina

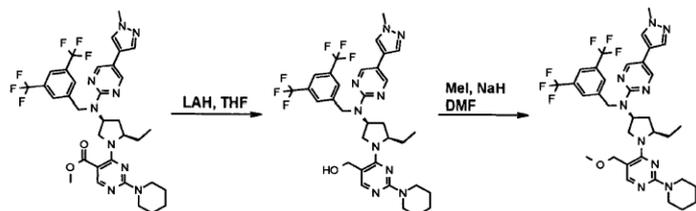


25 A una mezcla de tert- butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -((3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il) -pirimidin -2 -il]- amino)- 2-etil-pirrolidina -1 -carboxílico (1.40 g, 6 mmol) en diclorometano (28mL) se agrega TFA (9 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 0.5 horas, y se diluye con diclorometano. Después de la adición de NaHCO_3 acuoso saturado, las capas se separan, y la capa acuosa se extrae con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas (se secan con MgSO_4) se concentran. Se utiliza el (3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[(3S,5R)-5-etil-pirrolidin- 3-il]-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]-amina crudo resultante en la siguiente etapa sin purificación.

35 Una mezcla de [3,5- bis(trifluorometil)bencil]-[(3S,5R)-5-etil-pirrolidin-3-il]-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2-il]-amina (45 mg, 0.27 mmol), 2-cloro-5-trifluorometilpiridina (196 mg, 0.81 mmol) y K_2CO_3 (111 mg, 0.81 mmol) en THF (2.0 mL) en un tubo sellado se agita a 120° C duran te 2 horas. La mezcla se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para dar (3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[(3S,5R) -1 -(2-bromo-4 -trifluorometil- fenil)-5-etil-pirrolidin-3-il]-[5-(1 -metil -1H-pirazol- 4-il)-pirimidin -2 -il]-amina como un aceite incoloro (36 mg, 18 %).

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0.81 (t, 3H), 1.31-1.35 (m, 1H), 1.63-1.69 (m, 1H), 1.74 (q, 1 H), 2.40-2.43 (m, 1 H), 3.20 (dd, 1 H), 3.76-3.83 (m, 1 H), 3.88 (dd, 1H), 3.95 (s, 3H), 5.02 (d, 1 H), 5.16 (d, 2H), 5.45-5.50 (m, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 7.46 (dd, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.66 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.75 (d, 2H), 8.42 (s, 2H). ESI-MS m/z: 722 [M+1]⁺, Tiempo de retención 2.48 min (condición A).

5 **Ejemplo 31: Síntesis de (3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[(3S,5R)-5-etil -1 -(5-metoximetil -2 -piperidin- 1-il-pirimidin -4 -il)-pirrolidin-3-il]-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]-amina**

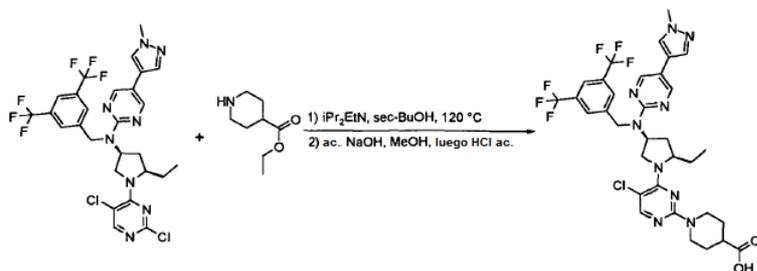


10 A una solución de metil éster de ácido 4-((2R, 4S) -4 -{(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidin -1 -il) -2 -piperidin -1 -il-pirimidin-5-carboxílico (250 mg, 0.33 mmol) en 1.5 mL de THF se agrega LAH (24mg, 0.66 mmol). Después de que se agita a temperatura ambiente durante 3.5 horas, la reacción se detiene mediante sal de Glauber. La mezcla se filtra en celita, y el filtrado se concentra. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/EtOAc) para dar [4-((2R, 4S) -4 -{(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidin -1 -il) -2 -piperidin -1 -il-pirimidin-5-il]-metanol (40 mg, 20 % de rendimientos); ESI-MS m/z: 690 [M+1]⁺, Tiempo de retención 5.79min (condición B).

15 A una solución de [4-((2R, 4S) -4 -{(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidin -1 -il) -2 -piperidin -1 -il-pirimidin-5-il]-metanol (40 mg, 0.06 mmol) y yoduro de metilo (0.004 mL, 0.7 mmol) en 1 mL de DMF se agrega hidruro de sodio (2.8 mg, 0.07 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 1 día. La solución acuosa de NH₄Cl saturada se agrega a temperatura ambiente y luego se extrae dos veces con 50 mL de EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con solución salina, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. La cromatografía de columna (eluyente: hexano/EtOAc) da (3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[(3S,5R)-5-etil -1 -(5-metoximetil -2 -piperidin -1 -il-pirimidin -4 -il)-pirrolidin-3-il]-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]-amina (15 mg, 37 % de rendimientos) como sólido blanco.

20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.84 (s, 3H), 1.45-1.70(m, 5H), 1.93-2.05(m, 2H), 1.93-2.05(s, 2H), 2.28-2.35(m, 2H), 3.10(s, 3H), 3.45-3.55(m, 1H), 3.65-3.75 (m, 4H), 3.95(s, 3H), 4.09(s, 2H), 4.13-4.23(s, 1 H), 4.33-4.45(s, 1 H), 4.99(d, 2H), 5.15-5.25(m, 1 H), 7.54(s, 1 H), 7.66(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.82(s, 1H), 8.43(s, 2H). ESI-MS m/z: 704 [M+1]⁺, Tiempo de retención 4.17 min (condición B).

25 **Ejemplo 32: Síntesis de ácido 1-[5-cloro -4 -((2R, 4S) -4 -{(3,5- bis(trifluorometil)-bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidin -1 -il)-pirimidin -2 -il]-piperidina -4 -carboxílico**

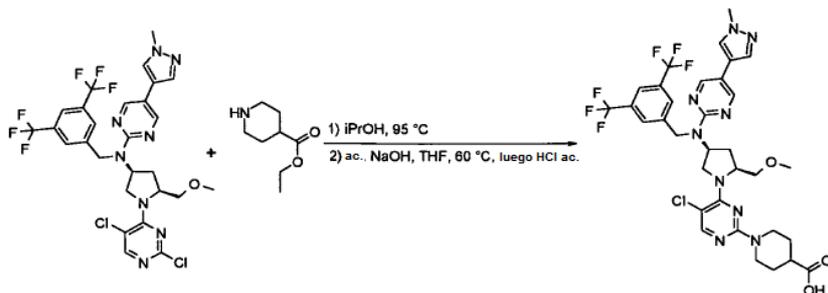


30 Una mezcla de 3,5- bis(trifluorometil)bencil-[(3S,5R) -1 -(2,5-dicloro-pirimidin -4 -il)-5-etil-pirrolidin-3- il]-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]-amina (50.6 mg, 0.0784 mmol), isonipecoato de etilo (31 mL, 0.196 mmol) y diisopropil-etilamina (21 mL, 0.118 mmol) en sec-butanol (2 mL) se agita a 120° C durante 10 horas. Después de la adición de isonipecoato de etilo (12 mL, 0.0784 mmol) y diisopropil-etilamina (27mL, 0.157 mmol), la mezcla se agita durante 8 horas adicionales. La mezcla se diluye con diclorometano y se lava con HCl ac. waterm 1N, y la solución salina, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra in vacuo. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (n-hexano: AcOEt = 1:2 a 5 % de MeOH en AcOEt) para dar éster de ácido (1-[5-cloro -4 -((2R, 4S) -4 -{(3,5- bis(trifluorometil)-bencil)-[5-(1- metil-1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidin -1 -il)-pirimidin -2 -il]-piperidina -4 -carboxílico, 34.7 mg). El sólido obtenido se disuelve en MeOH (2.5 mL), 1N NaOH ac (225 mL, 0.225 mmol) y agua (0.3 mL), y la mezcla resultante se agita a temperatura

ambiente durante 18 horas. Se agregan 1N HCl (225 mL, 0.225 mmol) y luego MeOH a la mezcla y el solvente se retira mediante evaporación. El residuo se disuelve en diclorometano y luego se filtra. El filtrado se evapora para dar ácido 1-[5-cloro-4-((2R, 4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)-bencil]-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino}-2-etil-pirrolidin-1-il)-pirimidin-2-il]-piperidina-4-carboxílico (29.2 mg, 51 %).

- 5 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 0.84 (t, 3H), 1.38-1.50 (m, 1H), 1.61-1.80 (m, 4H), 1.90-2.01 (m, 3H), 2.24-2.34 (m, 1 H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.94-3.06 (m, 2H), 3.57-3.67 (m, 1 H), 3.93-4.01 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.2-4.43 (m, 1 H), 4.44-4.53 (m, 2H), 4.94 (d, 1H), 5.06 (d, 1 H), 5.22-5.33 (m, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.71 (s, 2H), 7.78 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 8.44 (s, 2H). ESI-MS m/z: 738 [M+1]⁺, Tiempo de retención 1.96 min (condición A).

10 **Ejemplo 33: Síntesis de ácido 1-[4-((2S,4S)-4-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil]-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino}-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-5-cloro-pirimidin-2-il]-piperidina-4-carboxílico**



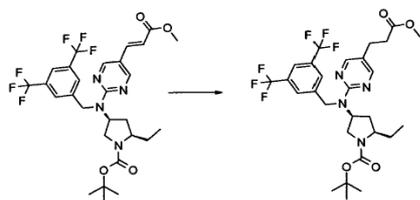
- 15 Un tubo de prueba de 5 ml para reactor de microondas se carga con piperidina 4-carboxilato de etilo (202 mg, 1.28 mmol), (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[(3S,5S)-1-(2,5-dicloro-pirimidin-4-il)-5-metoximetil-pirrolidin-3-il]-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amina (170 mg, 0.26 mmol) e isopropanol (1.5 ml). Luego, el tubo de prueba se fija en el reactor de microondas a 95 grados durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfiere a un matraz de fondo redondo de 25 ml y el solvente se retira bajo presión reducida. Luego, dentro del matraz se agrega 1N NaOH (1.28 ml, 1.28 mmol). La mezcla se agita durante 1 hora, y el pH se ajusta a 6-7 utilizando 1.5 N HCl. La solución resultante se extrae con EtOAc y la capa orgánica se seca sobre MgSO₄. El solvente se retira bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purifica con columna de fase inversa para dar ácido 1-[4-((2S,4S)-4-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil]-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino}-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-5-cloro-pirimidin-2-il]-piperidina-4-carboxílico (78 mg, 0.74 mmol, 58 % durante 2 etapas).

- 25 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.73-1.79 (m, 2H), 1.96-2.06 (m, 2H), 2.13-2.21 (m, 1 H), 2.25-2.31 (m, 1 H), 2.61-2.66 (m, 1H), 3.14-3.19 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.53-3.62 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.20-4.25 (m, 1 H), 4.43-4.49 (m, 2H), 4.70 (bs, 1 H), 4.95 (d, 1 H), 5.09 (d, 1 H), 5.34-5.38 (m, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.70 (s, 2H), 7.77 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 8.44 (s, 2H). ESI-MS m/z: 755 [M+1]⁺, Tiempo de retención 1.90 min (condición A).

Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo 33 utilizando la amina correspondiente.

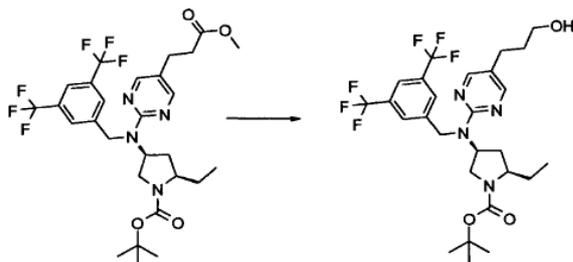
No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] ⁺	Tiempo retención (min)	Material de Partida	Material de Partida
33-1		663	1.91 (condición A)		
33-2		744	1.99 (condición A)		
33-3		717	1.90 (condición A)		

Ejemplo 34: Síntesis de tert- butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- bis -trifluorometil- benzil)-[5-(2- metoxycarbonil-etil)-pirimidin- 2-il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico



- 5 Se disuelve tert- butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- benzil)-[5-(E) -2 -metoxycarbonil-vinil)-pirimidin- 2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina- 1-carboxílico (200 mg, 0.33 mmol) en EtOH (5 mL) y la reacción de hidrogenación con 10 % de Pd/C. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/EtOAc) para dar tert- butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- bis -trifluorometil- benzil)-[5-(2- metoxycarbonil-etil)-pirimidin- 2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina -1 -carboxílico (198 mg, 99 %).
- 10 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0.80 (t, 3H), 1.44-1.49 (m, 1H), 1.60-1.68 (m, 1H), 1.90 (bs, 1H), 2.25-2.28 (m, 1H), 2.58 (t, 2H), 2.79 (t, 2H), 3.05 (t, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.72-3.90 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 5.17-5.21 (1H), 7.63 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 8.20 (s, 2H). ESI-MS m/z: 605 [M+1]⁺, Tiempo de retención 2.47 min (condición A).

Ejemplo 35: Síntesis de tert- butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- bis -trifluorometil- benzil)-[5-(3-hidroxi-propil)-pirimidin- 2 -il]- amino}- 2-etil-pirrolidina -1 -carboxílico

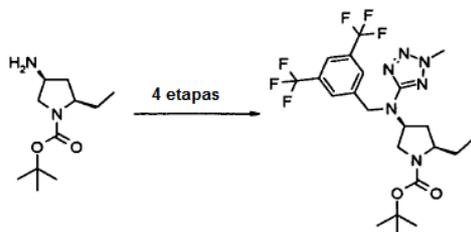


- 15 Se agrega solución 1.0 M de LAH (1.7 ml, 1.7 mmol) en solución de éter de dietilo a tert- butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- bis-trifluorometilbenzil)-[5-(2-metoxycarbonil-etil)-pirimidin- 2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina -1 -carboxílico (350 mg, 0.58 mmol) en éter de dietilo (8 ml) a 0° C, y esta mezcla se agita durante 0.5 horas a la misma

temperatura. La mezcla de reacción se detiene con solución de cloruro de amonio saturada. El producto se extrae tres veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con 1N HCl, NaHCO₃ acuoso saturado y solución salina, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/EtOAc) para dar tert- butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[5-(3-hidroxi-propil)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina -1 -carboxílico (0.25 g, 74 %).

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0.81 (t, 3H), 1.30 (t, 1H), 1.44-1.49 (m, 1H), 1.60-1.66 (m, 1H), 1.79-1.86 (m, 2H), 2.24-2.29 (m, 1H), 2.57 (t, 2H), 3.06 (t, 1H), 3.66-3.71 (m, 2H), 3.74-3.85 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 5.15-5.23 (m, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.74 (s, 1 H), 8.20 (s, 2H). ESI-MS m/z: 577 [M+1]⁺, Tiempo de retención 2.33 min (condición A).

10 Ejemplo 36: Síntesis de tert- butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -[(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-(2 -metil -2H-tetrazol-5-il)- amino]- 2-etil-pirrolidina -1 -carboxílico



A una solución de tert- butil éster de ácido (2R, 4S) -4 - amino -2-etil-pirrolidina -1 -carboxílico (150 mg, 0.7 mmol) en metanol (2 mL) se agrega a 3,5- bis -trifluorometil- benzaldehído (340 mg, 1.4 mmol), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Después de agitación durante la noche, se agrega borohidruro de sodio (53 mg, 1.4 mmol). Después de agitación durante 1 hora adicional, el producto se extrae tres veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con solución salina, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida para dar tert- butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -(3,5- bis-trifluorometilbencilamino)- 2-etil-pirrolidina -1 -carboxílico crudo (250 mg).

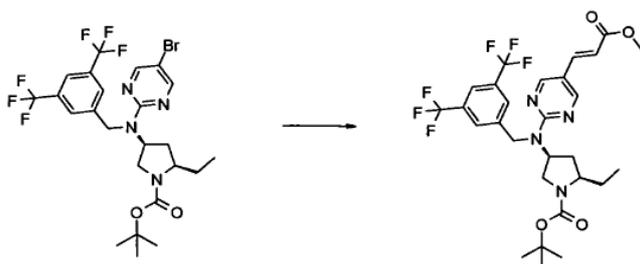
Una solución del producto crudo (82 mg 0.18 mmol), bromonitrilo (60 mg, 0.56 mmol) y carbonato de sodio (59 mg, 0.56 mmol) en metanol (2 mL) se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se detiene con solución de cloruro de amonio saturada. El producto se extrae tres veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con solución salina, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se pasa a través de un lecho de sílice (eluyente: n-hexano / EtOAc) para dar tert-butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -[(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-cianoamino]- 2-etil-pirrolidina -1 -carboxílico crudo (52 mg).

una solución de tert-butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -[(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-ciano- amino] -2 -etilpirrolidina -1 -carboxílico crudo (52 mg, 0.11 mmol), azida de sodio (72 mg, 1.11 mmol) cloruro de amonio (60 mg, 1.11 mmol) en DMF (2 mL) se agita a 90°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua después de dejarla enfriar a temperatura ambiente. El producto se extrae dos veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con agua y solución salina, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se pasa a través de un lecho de sílice (eluyente: n-hexano / EtOAc) para dar tert- butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -[(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-(2H-tetrazol-5-il)- amino] -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico crudo (52 mg).

Una solución de tert- butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -[(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-(2H-tetrazol-5-il)- amino] -2 -etil-pirrolidina -1-carboxílico crudo (52 mg, 0.10 mmol), yoduro de metilo (90 mg, 0.51 mmol) y carbonato de potasio (28 mg, 0.20 mmol) en DMF(1.3 mL) se agita a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se detiene con solución de cloruro de amonio saturada. El producto se extrae tres veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con solución salina, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/EtOAc) para dar tert- butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -[(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-(2 -metil -2H-tetrazol-5-il)- amino]- 2-etilpirrolidina -1 -carboxílico (45 mg, 44 % de rendimiento general en 4 etapas).

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0.83 (t, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.47-1.53 (m, 1H), 1.75-1.83 (m, 1 H), 1.95 (bs, 1 H), 2.27-2.34 (m, 1 H), 3.19 (t, 1 H), 3.73-3.75 (m, 1 H), 3.89 (bs, 1 H), 4.16 (s, 3H), 4.48-4.53 (m, 1H), 4.74 (t, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.78 (s, 1H). ESI-MS m/z: 523 [M+1]⁺, Tiempo de retención 2.26 min (condición A).

45 Ejemplo 37: Síntesis de tert- butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[5-((E)-2metoxicarbonil-vinil)-pirimidin -2-il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico

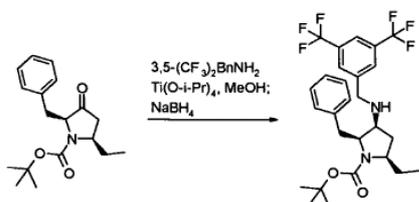


5 Se disuelven tert- butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -[(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-(5-bromo-pirimidin -2 -il)- amino] -2 -etilpirrolidina -1 -carboxílico (300 mg, 0.5 mmol), acetato de paladio (II) (15 mg, 0.05 mmol), tri(o-tolil)fosfina (36 mg, 0.1 mmol), trietilamina (0.2 mL, 1.5 mmol), y metil acrilato (0.15 mL, 1.5 mmol) en DMF (5 mL) y se calientan en un microondas a 150° C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtra a través de Celita con EtOAc y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/EtOAc) para dar tert- butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[5-((E) -2metoxicarbonil-vinil)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina- 1-carboxílico (225 mg, 75 %).

10 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0.81 (t, 3H), 1.44-1.51 (m, 1H), 1.64-1.67 (m, 1H), 1.94 (bs, 1 H), 2.26-2.32 (m, 1 H), 3.10 (t, 1 H), 3.73-3.86 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.94 (t, 2H), 5.20-5.26 (m, 1 H), 6.34 (d, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.62 (s, 2H), 7.77 (s, 1 H), 8.50 (s, 2H). ESI-MS m/z: 603 [M+1]⁺, Tiempo de retención 2.51 min (condición A).

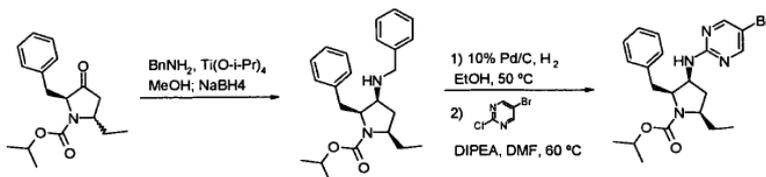
La preparación de los materiales de partida se puede hacer como sigue.

15 **Ejemplo 38: Síntesis de tert- butil éster de ácido (2S, 3S, 5R) -2 -bencil-3-(3,5- bis -trifluorometil- bencilamino)-5-etil-pirrolidina- 1-carboxílico**



20 A una solución de tert- butil éster de ácido (2S, 5R) -2 -bencil-5-etil-3-oxo-pirrolidina -1 -carboxílico (0.038 mmol; 25.1 mg) y 3,5- bis(trifluorometil)bencilamina (0.166 mmol; 40.4 mg) en MeOH (0.4 mL) se agrega isopropóxido de titanio (IV) (0.1 mmol; 28.4 mg). Después de agitación durante 6 horas, se agrega NaBH₄ (0.125 mmol; 4.8 mg) a la mezcla de reacción a 0 °C. Después de agitación durante 1.5 horas a temperatura ambiente, se agrega otro NaBH₄ (0.041 mmol; 1.6 mg) a la mezcla a la misma temperatura. Después de agitación durante 45 minutos adicionales, se agrega H₂O a la mezcla. La mezcla se filtra y se concentra bajo presión reducida. Se agregan agua y diclorometano al residuo. La capa orgánica después de secado se separa, se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/EtOAc) para dar tert- butil éster de ácido (2S, 3S, 5R) -2 -bencil-3-(3,5- bis -trifluorometil- bencilamino)-5-etil-pirrolidina- 1-carboxílico (25.8 mg, 59 %); ESI-MS m/z: 531 [M+1]⁺, Tiempo de retención 4.55 min (condición B).

Ejemplo 39: Síntesis de isopropil éster de ácido (2S, 3S, 5R)- 2-bencil-3-(5-bromo-pirimidin -2 -ilamino)-5-etil-pirrolidina -1 -carboxílico



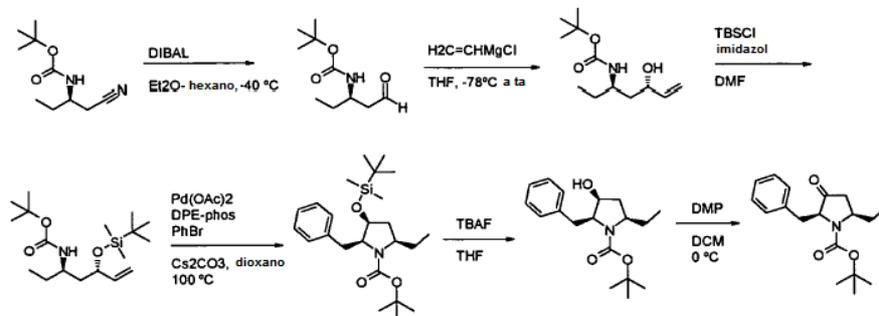
30 A una solución de una mezcla diastereomérica de isopropil éster de ácido (2S) -2 -bencil-5-etil-3-oxo-pirrolidina -1 -carboxílico (0.29 mmol; 84 mg) y bencilamina (0.58 mmol; 62.1 mg) en MeOH (1.5 mL) se agrega isopropóxido de titanio (IV) (0.58 mmol; 165 mg) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de agitación durante 5 horas, se agrega NaBH₄ (0.58 mmol; 22 mg) a la mezcla a 0 °C. La mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se diluye con agua y solución de NaOH 0.1 M acuosa. La solución se filtra y se concentra bajo presión reducida. Al residuo se agrega agua y diclorometano. El producto se extrae dos veces con diclorometano. La capa

35

orgánica combinada se lava con solución salina, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (n-hexano/EtOAc) para dar isopropil éster de ácido (2S, 3S, 5R) -2 -bencil-3-bencilamino-5-etil-pirrolidina -1 -carboxílico (61 mg, 55 %); ESI-MS m/z: 381 $[\text{M}+ 1]^+$, Tiempo de retención 1.77 min (condición A).

- 5 Una solución de isopropil éster de ácido (2S, 3S, 5R) -2 -bencil-3-bencilamino-5-etil-pirrolidina -1 -carboxílico (0.16 mmol; 61 mg) en etanol (5 mL) se hidrogena sobre 10 % de paladio sobre carbono (6 mg) a 50° C y presión atmosférica. Después de 9.5 horas, la suspensión se enfría a temperatura ambiente y se purga con nitrógeno. La mezcla de reacción se filtra y se concentra bajo presión reducida. Una mezcla del material obtenido (46 mg), 5-bromo -2 -cloropirimidina (0.18 mmol; 34.8 mg) y DIPEA (0.32 mmol; 41.4 mg) en DMF (0.8 mL) se agita a 100° C durante 4 horas y luego a 120° C durante 8.5 horas, y se enfría a temperatura ambiente. La solución se diluye con solución salina y EtOAc. El producto se extrae tres veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con solución salina, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (n-hexano/EtOAc) para dar isopropil éster de ácido (2S, 3S, 5R)- 2-bencil-3-(5-bromo-pirimidin -2 -ilamino)-5-etil-pirrolidina -1 -carboxílico (28.6 mg, 40 % en 2 etapas); ESI-MS m/z: 447 $[\text{M}+ 1]^+$, Tiempo de retención 2.36 min (condición A).

Ejemplo 40: Síntesis de tert- butil éster de ácido (2S, 5R) -2 -bencil-5-etil-3-oxo-pirrolidina -1 -carboxílico

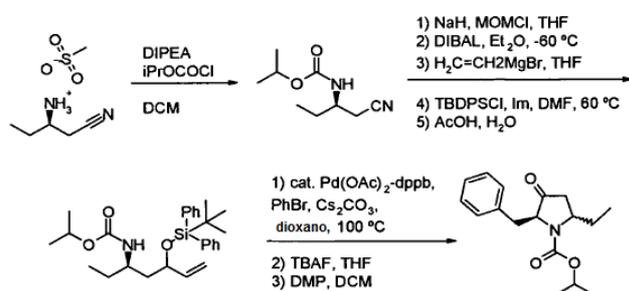


- 20 A una solución de tert-butil éster de ácido ((R) -2 -ciano -1 -etil-etil)-carbámico (10 mmol; 1.98 g) en Et₂O (50 mL) se agrega lentamente a 0.97 M solución de n-hexano (40 mmol; 41 mL) de DIBAL bajo nitrógeno a -78 °C. La mezcla de reacción se calienta a -40° C y se agita durante 3.5 horas adicionales. Otra solución 1.00 M de n-hexano (30 mmol; 30 mL) de DIBAL se agrega a la suspensión a la misma temperatura. Después de agitación durante 1.5 horas adicionales, la solución se detiene mediante la adición cuidadosa de 1 ml de MeOH luego se vierte inmediatamente en 25 ml de solución de cloruro de amonio acuosa saturada en un embudo de separación. La mezcla se agita y se deja hasta que alcanza temperatura ambiente. Se agrega HCl 1M acuoso para alcanzar un pH de 3-4. La solución se extrae tres veces con EtOAc y la capa orgánica combinada se lava con 1M solución de HCl acuoso/solución salina (1:1) y dos veces con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada/solución salina (1:1), se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra bajo presión reducida y se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente; n-hexano/EtOAc) para dar tert-butil éster de ácido ((R) -1 -etil-3-oxo-propil)-carbámico (590 mg, 29 %); ESI-MS m/z: 146 $[\text{M}+ \text{-tBu}+2]$, Tiempo de retención 2.17 min (condición A).

- 30 A una solución de tert-butil éster de ácido ((R) -1 -etil-3-oxo-propil)carbámico (2.9 mmol; 584 mg) en THF (20 mL) se agrega a 1.44 M solución de THF (11.6 mmol; 8.1 mL) de cloruro vinilmagnesio bajo nitrógeno a -78 °C. Después de agitación durante 30 minutos, la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 1.5 horas adicionales. Otra solución de THF 1.44 M (2.9 mmol; 2 mL) de cloruro vinilmagnesio se agrega a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Después de agitación durante 15 minutos adicionales, la solución se detiene mediante solución de cloruro de amonio acuosa saturada y se extrae tres veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con solución salina, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente; n-hexano/ EtOAc) para dar tert-butil éster de ácido ((1R, 3S) -1 -etil-3-hidroxi-pent -4 -enil)-carbámico (130mg, 20 %); ESI-MS m/z: 174 $[\text{M}+ \text{-tBu}+2]$, Tiempo de retención 4.13 min (condición B).

- 40 A una solución de tert-butil éster de ácido ((1R,3S) -1 -etil-3-hidroxi-pent -4 -enil)-carbámico (0.541 mmol; 124 mg) e imidazol (2.164 mmol; 147 mg) en DMF (1.8 mL) se agrega cloruro tertbutildimetilsililo (1.623 mmol; 245 mg) a temperatura ambiente bajo N₂. Después de 12horas, la mezcla de reacción se detiene con agua, se extrae tres veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con solución salina, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente; n-hexano/EtOAc) para dar tert-butil éster de ácido [(1R,3S)- 3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi) -1 -etil-pent -4 -enil]-carbámico (160 mg, 86 %); ESI-MS m/z: 288 $[\text{M}+ \text{-tBu}+2]$, Tiempo de retención 5.77 min (condición B).

- Se disuelven tert-butil éster de ácido [(1R,3S)-3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi) -1 -etil-pent -4 -enil]-carbámico (0.38 mmol; 138 mg), acetato de paladio (II) (0.038 mmol; 8.5 mg), (Oxidi-2,1-fenilene)bis(difenilfosfino) (0.076 mmol; 41 mg), bromobenceno (0.57 mmol; 89 mg), y Cs_2CO_3 (1.14 mmol; 371 mg) en 1,4-dioxano (1.9 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a 100°C durante 15 horas, y se enfría a temperatura ambiente. A la mezcla se agrega solución de cloruro de amonio acuosa saturada y la solución se extrae tres veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con solución salina, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice para dar tert- butil éster de ácido (2S, 3S, 5R) -2 -bencil-3-(tert-butildimetil-silaniloxi)-5- etil-pirrolidina -1 -carboxílico (102 mg, 64 %); ESI-MS m/z: 364 [M+ -tBu+2] Tiempo de retención 6.22 min (condición B).
- 5
- A una solución de tert- butil éster de ácido (2S, 3S, 5R) -2 -bencil-3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-5-etil-pirrolidina -1 -carboxílico (0.243 mmol; 102 mg) en THF se agrega solución de THF 1.0 M (0.36 mL) de fluoruro de tetra-n-butilamonio bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se detiene con solución de cloruro de amonio acuosa saturada, se extrae tres veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con solución salina, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente; n-hexano/EtOAc) para dar tert- butil éster de ácido (2S, 3S, 5R) -2 -bencil-5-etil-3-hidroxi-pirrolidina -1 -carboxílico (74.4 mg, 99 %); ESI-MS m/z: 250 [M+ -tBu+2], Tiempo de retención 2.34 min (condición A).
- 10
- 15
- A una solución de tert- butil éster de ácido (2S, 3S, 5R) -2 -bencil-5-etil-3-hidroxi-pirrolidina -1 -carboxílico (0.138 mmol; 42 mg) en diclorometano (1.4 mL) se agrega peryodinano Dess-Martin (0.166 mmol; 70.4 mg) a 0 °C. La mezcla se agita a la misma temperatura durante 1.5 horas. A la mezcla, se agregan solución salina y EtOAc. La capa orgánica se separa, se lavan con solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuosa saturada, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente; n-hexano/EtOAc) para dar tert- butil éster de ácido (2S, 5R) -2 - bencil-5-etil-3-oxo-pirrolidina -1 -carboxílico (29.8 mg, 71 %); ESI-MS m/z: 248 [M+ -tBu+2], Tiempo de retención 2.49 min (condición A).
- 20
- 25 **Ejemplo 41: Síntesis de diastereómeros de isopropil éster de ácido (2S) -2 -bencil-5-etil-3-oxo-pirrolidina -1 -carboxílico**



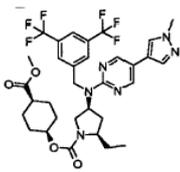
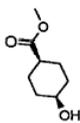
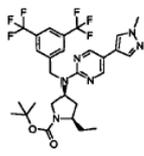
- A una solución de (R) -2 -ciano -1 -etiletilamonio metanosulfonato (50 mmol; 9.72 g) y DIPEA (105 mmol; 13.6 g) en diclorometano (100 mL) se agrega cloroformiato de isopropilo (52.5 mmol; 6.43 g) a 0 °C. La solución se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 4 horas. La mezcla de reacción se detiene con solución salina y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se lava con HCl 0.1 M acuoso, solución de NaHCO_3 acuosa saturada y luego solución salina, se seca sobre MgSO_4 , se filtra se concentra bajo presión reducida para dar isopropil éster de ácido ((R) -2 -ciano -1 -etil-etil)-carbámico (8.75 g, 95 %); ESI-MS m/z: 185 [M+ +1], Tiempo de retención 1.60 min (condición A).
- 30
- A una suspensión de isopropil éster de ácido ((R) -2 -ciano -1 -etil-etil)-carbámico (20 mmol; 3.68 g) e hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral, 40 mmol; 1.60 g) en THF (80 mL) se agrega clorometil metil éter a 0 °C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se detiene con solución salina y solución de cloruro de amonio acuosa saturada, y se extrae tres veces con Et₂O. La capa orgánica combinada se lava con solución salina, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, se concentra bajo presión reducida. A una solución del residuo obtenido (5.75 g) en Et₂O (200 ml) se agrega solución de n-hexano 1.0 M de DIBAL (25 mmol; 25 ml) en forma de gotas durante 10 minutos a -78° C bajo N₂. La solución se agita durante 1 hora a la misma temperatura, luego se calienta a -60° C durante 3 horas. Otros 15 mL de DIBAL (1.0Min n-hexano) se agrega después de 18.5 horas. Después de agitación durante 2 horas adicionales, la mezcla de reacción se detiene mediante la adición cuidadosa de 2 ml de MeOH luego se vierte inmediatamente en solución de cloruro de amonio acuosa saturada en un embudo de separación. La mezcla se agita y se deja hasta que alcanza temperatura ambiente. Se agrega HCl 1M acuoso para alcanzar un pH de 2. La solución se extrae tres veces con Et₂O y la capa orgánica combinada se lava con solución de HCl acuoso/solución salina 1 M (1:1) y solución de NaHCO_3 /solución salina acuosa saturada (1:1), se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra bajo presión reducida. A una solución
- 35
- 40
- 45

5 del residuo obtenido (4.27 g) en THF (87 ml) se agrega solución de THF 1.44 M (19 mmol; 13.2 mL) de cloruro vinilmagnesio bajo N₂ a -78 °C. Después de agitación durante 1.5 horas, se agrega otra solución de THF 1.44 M (38 mmol; 26.4 ml) de cloruro vinilmagnesio en 1.5 horas a la mezcla de reacción a la misma temperatura. Después de agitación durante 1 hora adicional, otra solución de THF 1.44 M (19 mmol; 13.2 mL) de cloruro vinilmagnesio se
 10 agrega a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La solución se detiene mediante agua, solución de cloruro de amonio acuosa saturada, HCl 0.1 M acuoso y luego HCl acuoso 1 M, y se extrae dos veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con solución salina, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. A una solución del residuo obtenido (4.44 g) e imidazol (42.5 mmol; 2.89 g) en DMF (50 mL) se agrega cloro tert-butildifenilclorosilano (34 mmol; 9.35 g) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de agitación
 15 durante 2 horas a 60 °C, la reacción se enfría a temperatura ambiente, luego se detiene con solución de cloruro de amonio acuosa saturada y se extrae dos veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con solución salina, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. Una mezcla del residuo obtenido (13.4 g), ácido acético (100 mL) y agua (20 mL) se agita a 60° C durante 3 horas. La mezcla se concentra bajo presión reducida y luego se diluye con Et₂O y solución de hidróxido de sodio acuosa. El producto se extrae tres veces con Et₂O. La capa orgánica combinada se lava con solución salina, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (n-hexano/EtOAc) para dar isopropil éster de ácido [(1R)-3-(tert-butil-difenil-silaniloxi) -1 -etil-pent -4 - enil]-carbámico (3.43 g, 42 % en 5 etapas) como una mezcla diastereomérica; ESI-MS m/z: 454 [M+ +1], Tiempo de retención 5.51 min (condición C).

20 La mezcla diastereomérica de isopropil éster de ácido [(1R)-3-(tert-butil-difenil-silaniloxi) -1 -etil-pent -4 -enil]-carbámico (1.54 mmol; 840 mg), acetato de paladio (II) (0.154 mmol; 34.5 mg), 1,4-bis(difenilfosfino)butano (0.308 mmol; 131 mg), bromobenceno (2.31 mmol; 363 mg), Cs₂CO₃ (4.62 mmol; 1.51 g) se disuelven en 1,4-dioxano (7.7 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a 100°C durante 28 horas, y se enfría a temperatura ambiente. A la mezcla se agrega agua y el producto se extrae tres veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con solución salina, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (n-hexano/EtOAc) para dar el producto deseado. A una solución del producto obtenido en THF (15 mL) se agrega a solución de THF 1.0 M de fluoruro de tetrabutilamonio (1.5 mL) bajo N₂. La mezcla se agita durante 13 horas a temperatura ambiente y se detiene con solución de cloruro de amonio acuosa saturada. El producto se extrae tres veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con solución salina, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. A una solución del residuo en diclorometano (15 mL) se agrega peryodinano Dess-Martin (1.54 mmol; 653 mg) a 0 °C. Después de agitación durante 1 hora a la misma temperatura, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla, otra porción de peryodinano Dess-Martin (3.08 mmol; 1.31 g) se agrega en 2 horas. La mezcla se agita durante 2 horas adicionales, y luego se detiene con solución salina. El producto se extrae dos veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con solución de Na₂S₂O₃ acuosa saturada y solución salina, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (n-hexano/EtOAc). Las fracciones del producto se recolectan y se lavan con solución de Na₂S₂O₃ acuosa saturada, solución de NaHCO₃ acuosa saturada y solución salina, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran, y se concentran bajo presión reducida para dar isopropil éster de ácido (2S) -2 -bencil-5-etil-3-oxo-pirrolidina -1 -carboxílico (84 mg, 19 % en 3 etapas) como una mezcla diastereomérica (cis/trans = 71:29); ESI-MS m/z: 290 [M+ +1], Tiempo de retención 2.12 min (condición A).

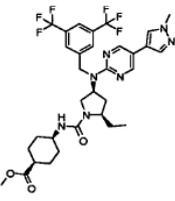
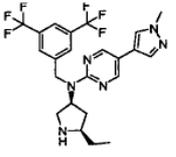
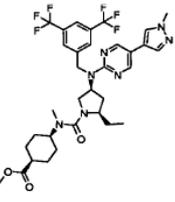
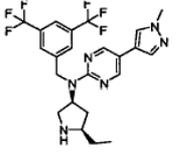
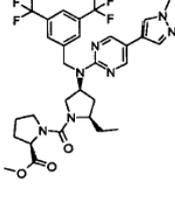
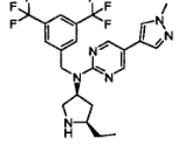
Ejemplo 42:

Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7.

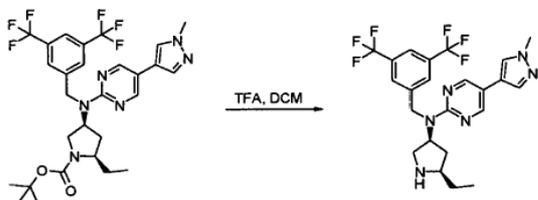
No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1]*	Tiempo retención (min)	Alcohol	Material de Partida
42-1		683	2.26 (condición A)		

Ejemplo 43

45 Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo 16 utilizando las aminas correspondientes.

No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] ⁺	Tiempo retención (min)	Amina	Material de Partida
43-1		628	4.17 (condición B)		
43-2		696	4.22 (condición B)		
43-3		640	2.01 (condición A)		

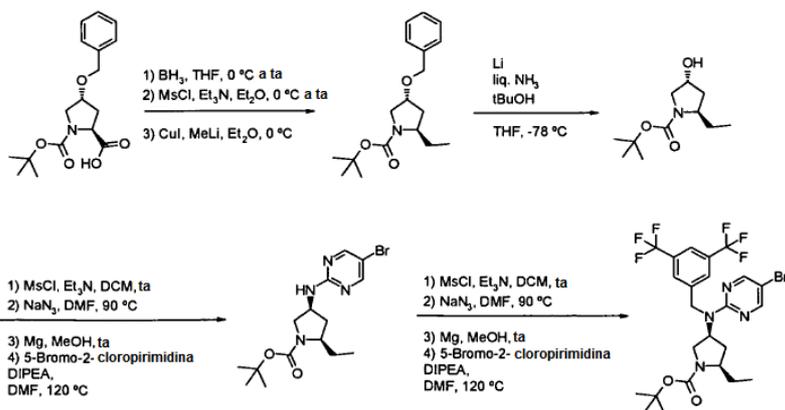
Ejemplo 44: Síntesis de (3,5- bis -trifluorometil- bencil)-((3S,5R)-5-etil-pirrolidin-3-il)-[5-(1 -metil -1Hpirazol- 4-il)-pirimidin -2 -il]-amina



- 5 A una solución de tert- butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -[(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino)- 2-etil-pirrolidina -1 -carboxílico (1.2 g, 2 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) se agrega ácido trifluoroacético (7 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla se detiene con solución de NaHCO₃ acuosa saturada, luego se extrae con CH₂Cl₂. La capa orgánica combinada se lava mediante solución de NaHCO₃ acuosa saturada, luego se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida para dar (3,5- bis-trifluor- ometil-bencil)-((3S, 5R)-5-etil-pirrolidin-3-il)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]-amina como un aceite amarillo (1.01 g, cuant.). ESI-MS m/z: 499 [M+1]⁺, Tiempo de retención 1.84 min (condición A).
- 10

Ejemplo 45: Síntesis de tert- butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -[(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[5-bromo-pirimidin -2 -il)- amino]- 2 -etilpirrolidina -1-carboxílico

15



5 A una solución de 1-tert-butil éster de ácido (2S, 4R) -4 -benciloxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (77.8 mmol; 25.0 g) en THF (135 mL) se agrega solución de THF 0.93 M de complejo de borano THF (116.7 mmol; 125 mL) a 0 °C bajo nitrógeno. La solución se agita durante 1.5 horas a temperatura ambiente, se detiene mediante la adición en forma de gotas de 40 ml de MeOH. Después de concentrar, la mezcla se diluye con 400 ml de diclorometano y 250 ml de solución de cloruro de amonio acuosa saturada. El producto se extrae dos veces con 100 ml de diclorometano. La capa orgánica combinada se lava con 250 ml de solución salina, se seca sobre MgSO₄, se filtra, se concentra bajo presión reducida para dar el producto crudo (24.3 g).

10 A una solución del producto crudo (24.3 g) y trietilamina (97.3 mmol; 9.85 g) en Et₂O (260 ml) se agrega MsCl (85.6 mmol; 9.81 g) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agita durante 13 horas y se filtra. La torta de filtro se lava con Et₂O adicional (250 mL). El filtrado se lava con 200 ml de una solución de cloruro de amonio acuosa saturada y 100 ml de solución salina, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida para dar el producto crudo (29.8 g).

15 A una suspensión de Cu (163 mmol; 31.0 g) en Et₂O (100 mL) se agrega lentamente solución de Et₂O 1.09 M de MeLi (300 mL) a 0 °C bajo nitrógeno para dar una solución clara. Después de agitación durante 30 minutos, a la solución clara se agrega lentamente una solución del producto crudo (29.8 g) en Et₂O (100 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a la misma temperatura, se detiene con 800 mL de una solución de cloruro de amonio saturada. El producto se extrae dos veces con 500 ml de Et₂O. La capa orgánica combinada se lava con 400 ml de solución salina, se seca sobre MgSO₄, se filtra, se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano / EtOAc) para dar tert- butil éster de ácido (2R, 4R) -4 -benciloxi -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico (8.91 g, 37 % en 3 etapas).

25 En un matraz purgado con gas de amoníaco, se recolecta aproximadamente 150 mL de amoníaco líquido con condensador de amoníaco a -78 °C. Al amoníaco líquido se agrega en forma de porciones metal de litio (116 mmol; 805 mg) a la misma temperatura. A la solución azul profundo se agrega una solución de tert- butil éster de ácido (2R, 4R) -4 -benciloxi -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico (29.1 mmol; 8.90 g) y tert-butanol (58.2 mmol; 4.31 g) en THF (30 mL). Después de agitación durante 2 horas, la mezcla de reacción se detiene con MeOH, y luego se calienta a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con agua, luego HCl 1M acuoso se agrega para alcanzar pH 8-9. El producto se extrae tres veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con solución salina, se seca sobre MgSO₄, se filtra, se concentra bajo presión reducida para dar tert- butil éster de ácido (2R, 4R) -4 -hidroxi -2 -etilpirrolidina- 1-carboxílico (6.25 g, 99.8 %).

30 A una solución de tert- butil éster de ácido (2R, 4R) -4 -hidroxi -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico (21.5 mmol; 4.63 g) y Et₃N (32.3 mmol; 3.27 g) en diclorometano (86 mL) se agrega MsCl (30.1 mmol; 3.45 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas, y luego se detiene con solución de NaHCO₃ acuosa saturada. El producto se extrae tres veces con diclorometano. La capa orgánica combinada se lava con cloruro de amonio acuoso saturado y luego solución salina, se seca sobre MgSO₄, se filtra, se concentra bajo presión reducida para dar el producto crudo.

35 A una solución del producto crudo en DMF (86 ml) se agrega azida de sodio (30.1 mmol; 1.96 g) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Después de agitación durante 6 horas a 90 °C, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, luego se detiene con solución de cloruro de amonio saturada. El producto se extrae dos veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava dos veces con HCl 0.1 M acuoso y luego una vez con solución salina, se seca sobre MgSO₄, se filtra, se concentra bajo presión reducida para dar el producto crudo.

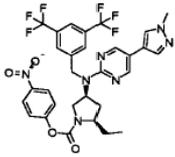
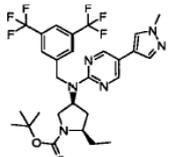
40 Una suspensión del producto crudo y metal de magnesio (107.5 mmol; 2.61 g) en MeOH (43 mL) se agita durante 7 horas. La suspensión se filtra y se concentra. Al residuo se agregan EtOAc y solución salina. El producto se extrae

dos veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con solución salina, se seca sobre K_2CO_3 , se filtra, se concentra bajo presión reducida para dar el producto crudo.

- 5 Una solución del producto crudo, 5-bromo -2 -cloropirimidina (25.8 mmol; 4.99 g) y N,N -diisopropiletilamina (43.0 mmol; 5.56 g) en DMF (72 mL) se agita a $120^\circ C$ durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y luego se detiene con solución de cloruro de amonio saturada. El producto se extrae tres veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con solución salina, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano / EtOAc) para dar tert- butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -(5-bromopirimidin- 2-ilamino) -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico (5.56 g, 70 % en 4 etapas).
- 10 Una mezcla de tert- butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -(5-bromo-pirimidin -2 -ilamino) -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico (13.0 mmol; 4.84 g), bromuro 3,5- bis(trifluorometil)bencilo (26.0 mmol; 7.98 g) e hidruro de sodio (60 % de dispersión en aceite mineral, 39.0 mmol; 1.56 g) en DMF (52 mL) se agita durante 1.5 horas a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se detiene con agua luego solución de cloruro de amonio saturada. El producto se extrae dos veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con solución salina, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano / EtOAc) para dar tert- butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -[(3,5- bis-trifluorometil -bencil)-(5-bromo-pirimidin -2 -il)- amino] -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico (5.57 g, 72 %).

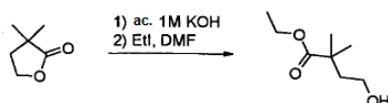
Ejemplo 46:

- 20 Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6 utilizando los cloroformiatos correspondientes.

No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] ⁺	Tiempo retención (min)	Material de Partida	Material de Partida
46-1		664	5.07 (condición B)		

Ejemplo 47 Preparación de aminas (por ejemplo 16 y 43) y alcoholes (por ejemplo 7 y 9)

Ejemplo 47-1: etil éster de ácido 4-Hidroxi-2,2-dimetilbutírico



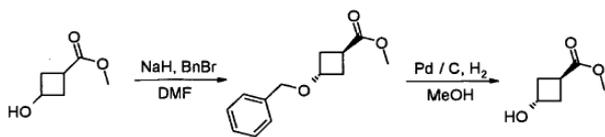
- 25 Una mezcla de dihidro-3,3-dimetil-2(3H)-furanona (10 mmol; 1.14 g), solución de KOH 1 M acuosa (10 mmol) y una gota de indicador de fenolftaleína (0.5 % p/v en EtOH/agua (1:1)) se agita a $105^\circ C$ durante 3.5 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. Al residuo se agrega 10 mL de EtOH. A la solución se agrega 50 ml de Et_2O , y el sólido se aísla mediante filtración y se seca bajo 100 mbar a $50^\circ C$ para dar 4-hidroxi-2,2-dimetilbutirato de potasio (1.21 g, 71 %).

- 30 1H RMN (400 MHz, d_6 DMSO) δ ppm 0.96 (s, 6 H), 1.47 (t, J = 5.54 Hz, 2 H), 3.43 (t, J = 5.54 Hz, 2 H)

A una solución de 4-hidroxi-2,2-dimetilbutirato de potasio (1.92 mmol; 327 mg) en DMF (6 mL) se agrega yoduro de etilo (2.30 mmol; 359 mg). La mezcla de reacción se agita durante 2 horas, y se detiene con solución de cloruro de amonio saturada. El producto se extrae tres veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con HCl 0.1 M acuoso luego solución salina, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, se concentra bajo presión reducida para dar etil éster de ácido 4-Hidroxi-2,2-dimetilbutírico (520 mg) contaminado con DMF.

- 35 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.22 (s, 6 H) 1.26 (t, J = 7.06 Hz, 3 H) 1.82-1.85 (m, 2 H) 1.91 (brs, 1 H) 3.69 (t, J = 6.55 Hz, 2 H) 4.13 (q, J = 7.06 Hz, 2 H)

Ejemplo 47-2: metil éster de ácido trans-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico



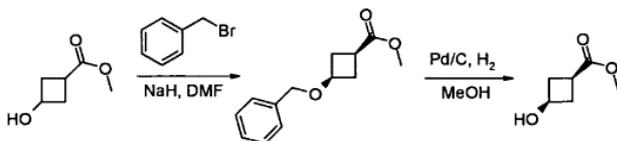
5 A una solución de la mezcla cis-trans de metil éster de ácido 3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico (1.30 g, 10 mmol) en DMF 13 mL se agrega NaH (50 % en aceite, 720 mg, 15 mmol) a 0 °C. Después de agitación a 0 °C durante 15 minutos, se agrega bromuro de bencilo (1.43 ml, 12 mmol) a 0 °C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y se detiene con H₂O. La solución se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con H₂O y solución salina, se seca sobre MgSO₄ y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente; hexano / EtOAc) para dar metil éster de ácido trans-3-benciloxi-ciclobutanocarboxílico (340 mg, 15.4 %). TLC (hexano/EtOAc, 5:1) R_f 0.40.

10 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2.26-2.34 (m, 2H), 2.48-2.52 (m, 2H), 3.02-3.06 (m, 1 H), 3.69 (s, 3H), 4.26-4.33 (m, 1 H), 4.42 (s, 2H), 7.27-7.35 (m, 5H).

15 Una solución de metil éster de ácido trans-3-benciloxi-ciclobutanocarboxílico (680 mg, 3.09 mmol) como solución 0.05M en MeOH se bombea a través del hidrogenador de flujo H-Cube™ fijado con un cartucho de catalizador de 10 mol% Pd/C que se calienta a 40 °C a 10 bar. El índice de flujo se fija a 1 ml/min. El solvente se retira bajo presión reducida para dar metil éster de ácido trans-3-hidroxiciclobutanocarboxílico (380 mg, 94.5 %); TLC (hexano/EtOAc, 1:1) R_f 0.38.

1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 2.18-2.25 (m, 2H), 2.55-2.61 (m, 2H), 3.01-3.08 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.53-4.61 (m, 1 H).

Ejemplo 47-3: metil éster de ácido trans-3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico



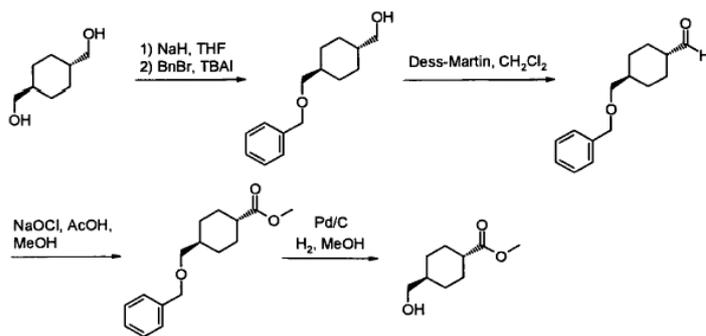
20 A una solución de la mezcla cis-trans de metil éster de ácido 3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico (1.30 g, 10 mmol) en DMF (13 mL) se agrega 50 % de NaH (720 mg, 15 mmol) a 0 °C. Después de agitación a 0 °C durante 15 min, se agrega bromuro de bencilo (1.43 ml, 12 mmol) a 0 °C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, y se detiene con H₂O. La solución se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con H₂O y solución salina, se seca sobre MgSO₄ y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice para dar metil éster de ácido trans-3-benciloxi-ciclobutanocarboxílico (750 mg, 34.1 %); TLC (hexano/EtOAc, 5:1) R_f 0.35.

1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2.22-2.30 (m, 2H), 2.45-2.52 (m, 2H), 2.58-2.67 (m, 1 H), 3.68 (s, 3H), 3.92-3.99 (m, 1 H), 4.43 (s, 2H), 7.26-7.36 (m, 5H).

30 Una solución de metil éster de ácido trans-3-benciloxi-ciclobutanocarboxílico (730 mg, 3.32 mmol) como una solución 0.05 M en MeOH se bombea a través del hidrogenador de flujo H-Cube™ fijado con un cartucho de catalizador de 10 mol% Pd/C que se calienta a 40 °C a 10 bar. El índice de flujo se fija a 1 ml/min. El solvente se retira bajo presión reducida para dar metil éster de ácido trans 3-hidroxi-ciclobutanocarboxílico (400 mg, 92.7 %); TLC (hexano/AcOEt, 1:1) R_f 0.38.

1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2.14-2.22 (m, 2H), 2.56-2.64 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 4.16-4.23 (m, 1 H).

35 Ejemplo 47-4: metil éster de ácido 4-Hidroximetil-ciclohexanocarboxílico



5 A una suspensión de NaH (440 mg, 11 mmol) en THF (22 mL) se agrega trans-1,4-ciclohexanodimetanol (1.44 g, 10 mmol) a 0°C, y la mezcla se agita durante 1h mientras se calienta a temperatura ambiente. Se agrega en forma de gotas bromuro de bencilo (1.2 mL, 10 mmol) seguido por yoduro de tetrabutilamonio (185 mg, 0.5 mmol). La reacción se calienta a 60°C durante 15 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agrega H₂O y la capa acuosa se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada (se seca con MgSO₄) se concentra. El producto deseado, (4-benciloximetil-ciclohexil)-metanol, se obtiene (1.40g, 60 %) después de la purificación utilizando cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc / hexano).

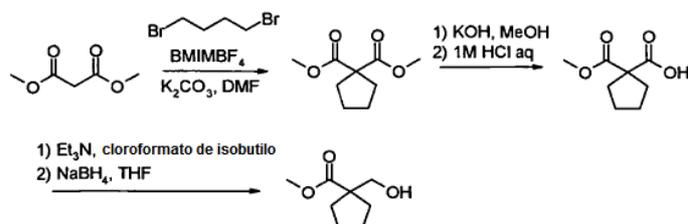
10 A una mezcla de (4-benciloximetil-ciclohexil)-metanol (1.40 g, 6 mmol) en diclorometano (28 mL) se agrega reactivo Dess-Marin (2.53 g, 6 mmol) a 0°C, y la mezcla se agita durante 0.5 hora mientras se calienta a temperatura ambiente. Después de la adición de NaHCO₃ acuoso saturado, la capa acuosa se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada (se seca con MgSO₄) se concentra. El producto deseado, 4-benciloximetil-ciclohexanocarbaldehído, se obtiene (1.07 g, 79 %) después de la purificación utilizando cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc / hexano).

15 Se disuelve 4-Benciloximetil-ciclohexanocarbaldehído (1.70 g, 2.0 mmol) en ácido acético (0.24 mL) y 2 mL de MeOH. La mezcla de reacción se enfría a 0-5°C y se agita mientras se agrega 10 % de solución NaOCl (2.5 mL, 4 mmol) en forma de gotas durante 20 minutos. El baño frío se retira y la mezcla se deja entrar a temperatura ambiente. Después de la adición de NaHCO₃ acuoso saturado, la capa acuosa se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada (se seca con MgSO₄) se concentra. El producto deseado, metil éster de ácido 4-benciloximetil-ciclohexanocarboxílico, se obtiene (343 mg, 65 %) después de la purificación utilizando cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: EtOAc / hexano).

25 Se disuelve metil éster de ácido 4-Benciloximetil-ciclohexanocarboxílico (340 mg, 1.30 mmol) en MeOH (15 mL). En la presencia de la cantidad catalítica de 10 % de Pd/C, la mezcla de reacción se agita durante 3 horas bajo H₂ (10 bar). Después de la remoción de 10% de Pd/C, el solvente se evapora. El producto deseado, metil éster de ácido 4-hidroximetil-ciclohexanocarboxílico, se obtiene (160 mg, 72 %) después de la purificación utilizando cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc / hexano).

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0.99 (m, 2H), 1.47 (m, 3H), 1.88 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 3.46 (d, 2H), 3.66 (s, 3H).

Ejemplo 47-5: metil éster de ácido 1-Hidroximetil-ciclopentanocarboxílico



30 A una solución de dimetil éster de ácido malónico (5.28 g, 40 mmol) en DMF (100 mL), se agregan a temperatura ambiente 1,4-dibromo-butano (5.26 mL, 44 mmol), K₂CO₃ (13.8 g, 100 mmol), tetrafluoroborato 1-butil-3-metilimidazolío (0.904 g, 4.0 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 horas. A la mezcla, se agrega agua y la solución se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con H₂O y solución salina, se seca sobre MgSO₄, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice para dar dimetil éster de ácido ciclopentano-1,1-dicarboxílico (6.13 g, 82 %); TLC (hexano/AcOEt, 5:1) R_f 0.48.

1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.67-1.71 (m, 4H), 2.17-2.21 (m, 4H), 3.72 (s, 6H).

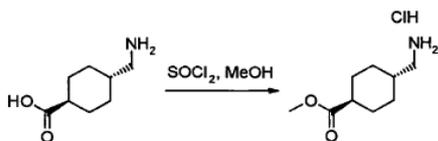
5 A una solución de dimetil éster de ácido ciclopentano-1,1-dicarboxílico (4.0 g, 21.5 mmol) en MeOH (25 mL) se agrega hidróxido de potasio (1.32 g, 23.7 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 horas y se concentra bajo presión reducida. Al residuo obtenido, se agrega HCl acuoso 1 M (50 mL) y la solución se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con H₂O, se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra bajo presión reducida para dar metil éster de ácido ciclopentano-1,1-dicarboxílico (3.72 g, quant.); TLC (diclorometano / MeOH, 10:1) Rf 0.25.

1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.67-1.74 (m, 4H), 2.17-2.25 (m, 4H), 3.75 (s, 3H).

10 A una solución de metil éster de ácido ciclopentano-1,1- dicarboxílico (1.00 g, 5.81 mmol) y trietilamina (808 μ L, 5.81 mmol) en THF (15 mL) se agrega cloroforniato de isobutilo (750 μ L, 5.81 mmol) a 0 °C. La mezcla se agita a 0 °C durante 20 minutos. La mezcla se filtra, y el filtrado se agrega a una suspensión de NaBH₄ (242 mg) en THF (15 mL) a 0 °C. La mezcla se agita a 0 °C durante 3 horas y a temperatura ambiente durante 12 horas. A la mezcla, se agrega H₂O y la mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice para dar metil éster de ácido 1-hidroximetil-ciclopentanocarboxílico (433 mg, 47 %); TLC (hexano / EtOAc, 1:1) Rf 0.43.

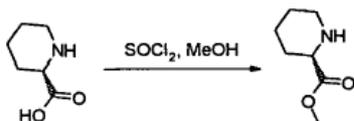
15 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.61-1.77 (m, 6H), 1.93-2.00 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 3.57 (d, 2H), 3.72 (s, 3H).

Ejemplo 47-6: clorhidrato de metil éster de ácido trans -4 -(aminometil)ciclohexanocarboxílico



20 A una solución de ácido trans -4 - aminometil -1 -ciclohexanocarboxílico (10 mmol, 1.57 g) en metanol (10 mL) se agrega cloruro de tionilo (12 mmol, 0.88 mL) a 0 °C . La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas y luego se concentra bajo presión reducida. El residuo se lava con hexano para obtener 1.9 g (92 %) de metil éster de ácido trans -4 -(aminometil) ciclohexanocarboxílico hidrocloreto como sólido blanco. ESI-MS m/z: 172 [M+1]⁺, Tiempo de retención 2.12 min (condición B).

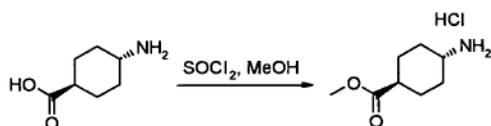
Ejemplo 47-7: metil éster de ácido (S)-Piperidina -2 -carboxílico



25 A una mezcla de ácido (S)-piperidina -2 -carboxílico (10 mmol, 1.29 g) en MeOH (20 mL) se agrega en forma de gotas cloruro de tionilo (30 mmol, 2.17 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 2 horas, y luego se concentra bajo presión reducida. Al residuo se agrega agua (5 mL) y se basicifica con carbonato de potasio. La mezcla se extrae con CH₂Cl₂. La capa orgánica combinada se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida para dar metil éster de ácido (S)-piperidina -2 -carboxílico como un aceite marrón pálido (800 mg, 56 %).

30 1 H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.40 - 1.61 (m, 4 H) 1.74 - 1.85 (m, 1 H) 1.92 - 2.01 (m, 1 H) 2.62 - 2.71 (m, 1 H) 3.05 - 3.11 (m, 1 H) 3.37 (dd, J=9.73, 3.16 Hz, 1 H) 3.64 (s, 1 H) 3.72 (s, 3 H).

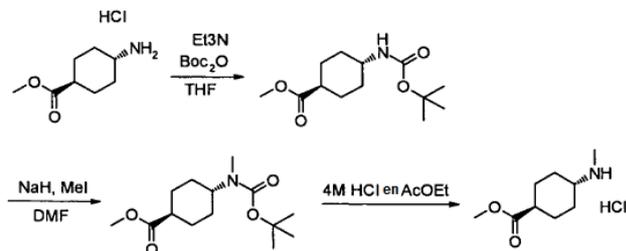
Ejemplo 47-8: clorhidrato de metil éster de ácido trans -4 - aminociclohexanocarboxílico



35 A una solución de ácido trans -4 - aminociclohexanocarboxílico (20 mmol, 2.86 g) en metanol (20 mL) se agrega cloruro de tionilo (24 mmol, 1.76 mL) a 0 °C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 horas luego se concentra bajo presión reducida. El residuo se lava con hexano para obtener 3.5 g (90 %) de clorhidrato de metil

éster de ácido trans -4 - aminociclohexanocarboxílico como sólido blanco. ESI-MS m/z: 157 [M+1]⁺, Tiempo de retención 0.77 min (condición B).

Ejemplo 47-9: clorhidrato de metil éster de ácido trans -4 -(metilamino)ciclohexanocarboxílico

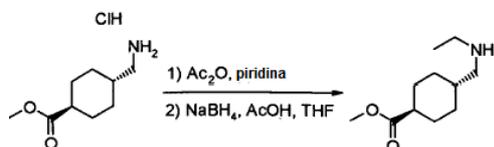


5 A una solución de clorhidrato de metil éster de ácido trans -4 - aminociclohexanocarboxílico (10 mmol, 1.94 g) en THF (30 mL) se agregan trietilamina (22 mmol, 3.1 mL) y di-tert-butil dicarbonato (11 mmol, 2.4 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 horas, se vierte en cloruro de amonio acuoso saturado, luego se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lava con agua y solución salina, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra bajo presión reducida para obtener 2.6 g (cuantitativo) de metil éster de ácido trans -4 -(tert-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxílico como sólido blanco. ESI-MS m/z: 258 [M+1]⁺,
10 Tiempo de retención 3.16 min (condición B).

A una solución de metil éster de ácido trans -4 -(tert-butoxicarbonilamino)ciclohexano carboxílico (5 mmol, 1.3 g) en dimetilformamida (15 mL) se enfría a 0°C y se trata con hidruro de sodio (60 % en aceite, 6 mmol, 240 mg) durante 30 minutos. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se enfría a 0°C y se trata con yodometano (6 mmol, 0.38 mL). Después de agitación durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se vierte en cloruro de amonio acuoso saturado y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lava con agua y solución salina, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano-acetato de etilo 10:1) para obtener 1.3 g (96 %) de metil éster de ácido trans -4 -[(tert-Butoxicarbonil)(metil) amino]ciclohexano carboxílico como aceite incoloro. ESI-MS m/z: 272 [M+1]⁺, Tiempo de retención 3.57 min (condición B).
15
20

Una solución de metil éster de ácido trans -4 -[(tert-Butoxicarbonil)(metil)amino] ciclohexanocarboxílico (3.69 mmol, 1.0 g) se disuelve en EtOAc (5 mL), se enfría a 0°C y se trata con HCl 4M en acetato de etilo (5 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. Después que la mezcla se concentra bajo presión reducida, se agrega 100 mL de éter de dietilo. El precipitado sólido se filtra, se lavan con éter de dietilo y se seca bajo presión reducida para obtener 700 mg (91 %) de clorhidrato de metil éster de ácido trans -4 - (metilamino)ciclohexanocarboxílico como sólido blanco. ESI-MS m/z: 171 [M+1]⁺, Tiempo de retención 1.00 min (condición B).
25

Ejemplo 47-10: metil éster de ácido trans -4 -(etilamino) -1 -ciclohexanocarboxílico



30 A una solución de clorhidrato de metil éster de ácido trans -4 -(aminometil)ciclohexanocarboxílico (1.5 mmol, 310 mg) en piridina (2 mL) se agrega anhídrido acético (1.8 mmol, 0.31 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, se vierte en HCl 1M y agua helada, y luego se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lava con agua y solución salina, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra bajo presión reducida para obtener metil éster de ácido trans -4 -(acetamidometil) -1 -ciclohexanocarboxílico (330mg) como aceite incoloro. ESI-MS m/z: 214 [M+1]⁺, Tiempo de retención 1.97 min (condición B).
35

A una solución de metil éster de ácido trans -4 -(acetamidometil) -1 - ciclohexanocarboxílico (1.5 mmol, 330 mg) y ácido acético (17.5 mmol, 1 mL) en THF (10 mL) se agrega borohidruro de sodio (7.5 mmol, 284 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a 75°C durante 4 hora s, se vierte en agua helada, y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lava con solución acuosa NaOH 1 M, agua, y solución salina, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra bajo presión reducida para obtener 200 mg (67 %) de metil éster de ácido trans -4 -
40

(etilamino) -1 -ciclohexanocarboxílico como aceite incoloro. ESI-MS m/z: 200 [M+1]⁺, Tiempo de retención 1.57 min (condición B).

Ejemplo 47-11: etil éster de ácido trans-(4-Hidroxi metilciclohexil)-acético

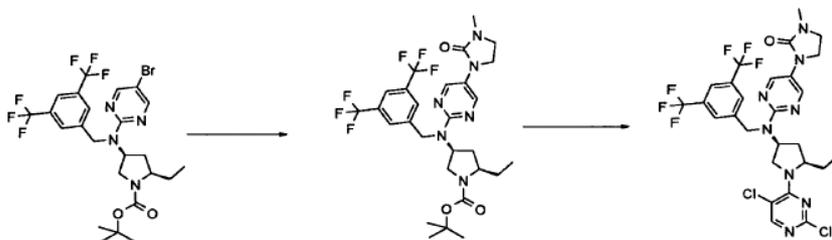


5 La mezcla cis/trans de ácido 4-etoxicarbonilmetil-ciclohexanocarboxílico (112 g) se filtra para recolectar los sólidos. Después de lavado con n-hexano, una suspensión de los sólidos (27.2 g) en n-hexano (500 mL) se calienta a 90°C para ser homogénea la solución. La solución se agita durante 30 min. y se enfría a -25°C durante 1.5 horas. Los sólidos se aíslan mediante filtración, se lavan dos veces con 100 ml de n-hexano, y se secan bajo presión reducida para proporcionar ácido trans -4 -etoxicarbonilmetilciclohexanocarboxílico (19.4 g, cis/trans = 2: >98 determinado por
10 1H RMN).

1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0.98-1.08 (m, 2 H), 1.26 (t, J = 7.05 Hz, 3 H), 1.42-1.53 (m, 2 H), 1.74-1.87 (m, 3 H), 2.00-2.05 (m, 2 H), 2.20 (d, J = 6.56 Hz, 2 H), 2.26 (tt, J = 3.52, 12.1 Hz, 1H), 1.91 (brs, 1 H) 3.69 (t, J = 6.55 Hz, 2 H) 4.13 (q, J = 7.05 Hz, 2 H).

15 A una solución de ácido trans -4 -etoxicarbonilmetil-ciclohexanocarboxílico (1 mmol; 214 mg) en THF (3 mL) se agrega solución de THF 1.0 M de complejo de THF borano (2 mmol; 2 mL) a 0°C bajo nitrógeno. La solución se agita durante 1.5 horas a temperatura ambiente, se detiene mediante la adición en forma de gotas de 1 mL de MeOH. La mezcla después de concentración se diluye con diclorometano y solución de cloruro de amonio acuosa saturada. El producto se extrae con 100 ml de diclorometano. La capa orgánica después de secado se separa, se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (n-hexano/EtOAc) para dar etil éster de ácido trans-(4-hidroxi metilciclohexil)-acético (166 mg, 83 %); ESI-MS m/z: 201
20 [M+ +1], Tiempo de retención 1.67 min (condición A).

Ejemplo 48: tert- butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[5-(3 -metil -2 -oxo-imidazolidin -1 -il)-pirimidin -2-il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico



25 En un recipiente de reacción en vidrio para microondas de 2 mL se ponen tert- butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- bis-trifluorometilbencil)-[5-(3 -metil -2 -oxo-imidazolidin -2 -il)- amino} -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico (200 mg, 0.32 mmol), 1 -metil -imidazolidin -2 -ona (35 mg, 0.35 mmol), CuI (123.4 mg, 0.35 mmol), trans-1,2-ciclohexano (0.005 mL, 0.35 mmol), K₂CO₃ (88 mg, 0.64 mmol) en dioxano seco (2 mL). El recipiente de reacción se sella y se calienta bajo irradiación por microondas a 180°C durante 20 min. Después de la terminación de la reacción, el solvente se diluye con EtOAc y se lava con NH₃ (ac.) saturado, agua, se seca (Na₂SO₄), y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía flash sobre gel de sílice para dar tert- butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[5-(3 -metil -2 -oxo-imidazolidin -1 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina -1-carboxílico (120
30 mg, 61 %).

35 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0.81 (t, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.43-1.73 (m, 3H), 2.20-2.34 (m, 1 H), 2.89 (s, 3H), 3.07 (brt, 2H), 3.51 (dd, 2H), 3.74 (dd, 2H), 3.80-3.90 (m, 1 H). 4.88 (brs, 2H), 5.10-5.23 (m, 1H), 7.64 (brs, 2H), 7.74 (brs, 1H), 8.55 (s, 2H); ESI-MS m/z: 617 [M+1]⁺, Tiempo de retención 4.82 min (condición A).

40 A una mezcla de tert- butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[5-(3 -metil -2 -oxo-imidazolidin -1 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico (150 mg, 0.24 mmol) en EtOAc (1 mL) se agrega 4N HCl/ EtOAc (2.4 mL, 2.44 mmol). Después de la remoción del solvente, la mezcla se utiliza sin purificación adicional. (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis-trifluorometilbencil)-[5-(3 -metil -2 -oxo-imidazolidin -1 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-

pirrolidina se trata con 2,4,5-tricloro-pirimida (67.1 mg, 0.37 mmol) y Et₃N (0.07mL, 0.49 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL) a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de agregar NaHCO₃ (ac.) sat., la mezcla se extrae con CH₂Cl₂, se lava con solución salina y se seca (MgSO₄). La concentración bajo vacío y la purificación con cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano : EtOAc = 1:1) da 1-[2-((3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-{(3S,5R) -1 -[5-cloro -2 -(4-hidroxi-piperidin -1 -il)-pirimidin -4 -il]-5-etil-pirrolidin-3-il)- amino)- pirimidin-5-il]-3 -metil -imidazolidin -2 -ona (110 mg, 68 %)

5

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0.85 (t, 3H), 1.79-1.97 (m, 1H), 2.27 (dt, 1H), 2.89 (s, 3H), 3.51 (dd, 2H), 3.67 (t, 3H), 3.75 (dd, 2H), 4.05-4.15 (m, 2H), 4.40-4.48 (m, 1 H), 4.88 (d, 1 H), 5.05 (d, 1 H), 7.69 (brs, 2H), 7.78 (brs, 1 H), 8.04 (brs, 1 H), 8.56 (s, 2H); ESI-MS m/z: 663 [M]⁺, Tiempo de retención 4.90 min (condición A).

10 Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo 48 utilizando la amina correspondiente.

No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] ⁺	Tiempo retención (min)	Material de Partida	Material de Partida
48-1		650	4.82 (condición B)		
48-2		648	4.66 (condición B)		

Ejemplo 49:

15

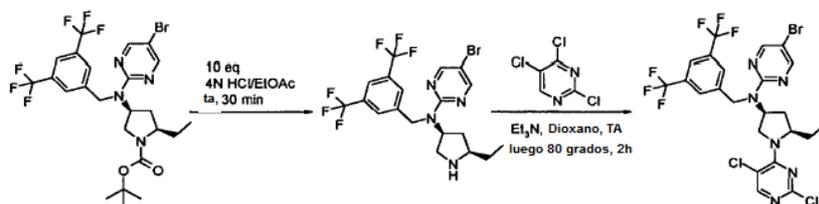
Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo 23 utilizando la amina correspondiente.

No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] ⁺	Tiempo retención (min)	Material de Partida	Material de Partida
49-1		783	4.12 (condición B)		
49-2		770	3.94 (condición B)		

(continuación)

No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] ⁺	Tiempo retención (min)	Material de Partida	Material de Partida
49-3		771	4.05 (condición B)		

Ejemplo 50: Síntesis de (3,5- bis -trifluorometil- bencil)-(5-bromo-pirimidin -2 -il)-[(3S, 5R) -1 -(2,5-dicloropirimidin- 4-il)-5-etil-pirrolidin-3-il]-amina



5

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se carga con tert- butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -[(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-(5-bromo-pirimidin -2 - il)- amino] -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico (1.8 g, 3 mmol) y una barra de agitación bajo N₂. Se agrega HCl/EtOAc (4 N, 7.5 ml) con agitación. El monitor TLC muestra que la reacción se completa después de 30 minutos. Se agrega Na₂CO₃ sat. y se extrae con diclorometano. El filtro a través del separador de fase, la remoción del solvente da la pirrolidina BoC desprotegida que se utiliza sin purificación adicional.

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se carga con la pirrolidina (3 mmol), tricloropirimidina (753 ul, 6 mmol), trietilamina (831 ul, 6 mmol) y una barra de agitación bajo N₂. Se agrega 1,4-dioxano (20 ml) con agitación. La solución amarilla pálida resultante luego se calienta a 60 grados durante 2 horas. Después de la remoción del solvente por medio de evaporación, se agrega H₂O y diclorometano y la capa orgánica recolectada se filtra a través del separador de fase. La remoción del solvente y la purificación posterior con Hex/EtOAc en la columna dae (3,5- bis -trifluorometil- bencil)-(5-bromo-pirimidin -2 -il)-[(3S, 5R) -1 -(2,5-dicloro-pirimidin- 4-il)-5-etil-pirrolidin-3-il]-amina (1.63 g, 90 % durante 2 etapas). ESI-MS m/z: 645 [M]⁺, Tiempo de retención 2.65 min (condición A).

15

Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo 50 utilizando la pirimidina correspondiente.

No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] ⁺	Tiempo retención (min)	Material de Partida	Material de Partida
50-1		768	2.65 (condición A)		
50-2		631	2.07 (condición A)		
50-3		650	4.71 (condición A)		
50-4		624	2.39 (condición A)		

(continuación)

No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] ⁺	Tiempo de retención (min)	Material de Partida	Material de Partida
50-5		646	2.44 (condición A)		
50-6		670	2.24 (condición A)		
50-7		651	2.30 (condición A)		
50-8		570	2.41 (condición A)		

(continuación)

No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] ⁺	Tiempo de retención (min)	Material de Partida	Material de Partida
50-9		662	2.38 (condición A)		
50-10		618	2.31 (condición A)		
50-11		670	2.36 (condición A)		
50-12		682	4.28 (condición B)		

Ejemplo 51:

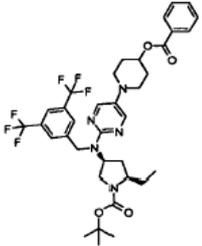
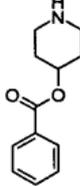
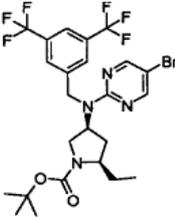
El siguiente compuesto se prepara siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11 utilizando la amina correspondiente.

No	Producto	ESI-MS m/z [M+1] ⁺	Tiempo retención (min)	Material de Partida	Material de Partida
1		650	4.71 (condición B)		

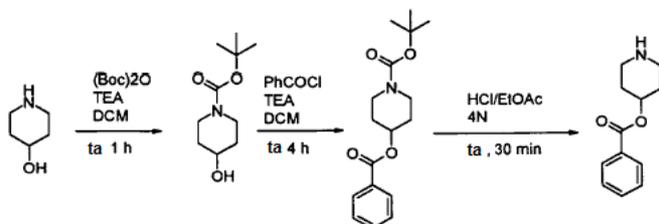
5

Ejemplo 52:

Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 utilizando la amina correspondiente.

No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] ⁺	Tiempo retención (min)	Material de Partida	Material de Partida
52-1		722	2.63 (condición A)		

Ejemplo 53: Síntesis de piperidin -4 -il éster de ácido benzoico



5

Un matraz de fondo redondo de 25 ml se carga con 4-OH piperidina (303 mg, 3 mmol), TEA (500 ul, 3.6 mmol y CH₂Cl₂ (6 ml), luego se enfría en hielo. Se agrega lentamente anhídrido BoC (786 mg, 3.6 mmol), y después de la remoción del baño de hielo, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregan H₂O y CH₂Cl₂ y la capa orgánica se recolecta con el separador de fase. La remoción del solvente bajo presión reducida da un aceite incoloro que se utiliza para la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

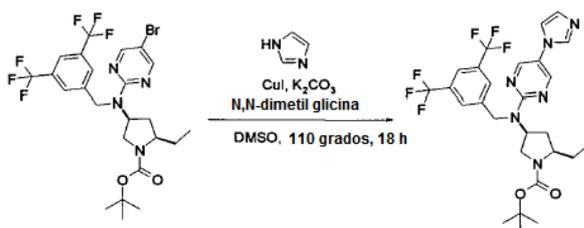
Un matraz de fondo redondo de 50 ml se carga con la N-Boc -4 -OH-piperidina cruda (3 mmol), cloruro de benzoilo (495 ul, 3.9 mmol), TEA (540 ul, 3.9 mmol), DMAP (96 mg, 0.78 mmol), CH₂Cl₂ (9 ml), luego se enfría en hielo. Después de la remoción del baño de hielo, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregan H₂O y CH₂Cl₂ y la capa orgánica se recolecta con el separador de fase. La remoción del solvente bajo presión reducida da un aceite incoloro que se purifica con columna de gel de sílice para dar 4-O-benzoil N-BoC piperidina (700 mg, 0.23 mmol). ESI-MS m/z: 306 [M]⁺, Tiempo de retención 2.12 min (condición A).

15

Un matraz de fondo redondo de 25 ml se carga con 4-O-Benzoil N-BoC (700 mg, 0.23 mmol) bajo N₂. Se agrega HCl/EtOAc (4 N, 0.6 ml) mientras se agita durante 30 minutos. Se agrega Na₂CO₃ saturado y se extrae con diclorometano. El filtro a través del separador de fase, la remoción del solvente bajo presión reducida da 4-O-benzoil piperidina que se utiliza sin purificación adicional.

20

Ejemplo 54: Síntesis de tert- butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -[(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-(5-imidazol -1 -il- pirimidin -2 -il)- amino]- 2-etil-pirrolidina -1 -carboxílico



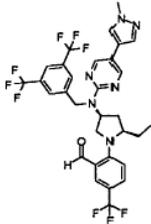
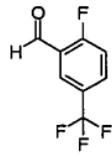
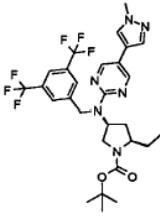
25

Un tubo de fondo redondo de 25 ml se carga con tert- butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -[(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-(5-bromo-pirimidin -2 - il)- amino]- 2-etil-pirrolidina -1 -carboxílico (480 mg, 0.8 mmol), imidazol (82 mg, 1.2 mmol), CuI (152 mg, 0.8 mmol), K₂CO₃ (221 mg, 1.3 mmol), N,N -dimetil glicina (82 mg, 0.8 mmol), y DMSO (4 ml). Luego el tubo se sella y se calienta a 110 grados durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se

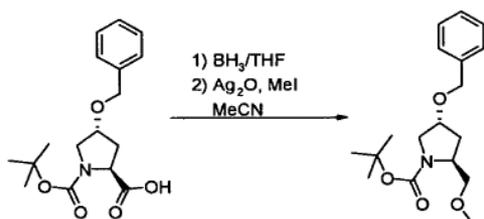
agregan $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ saturado y EtOAc y luego se filtra a través de almohadilla de Celita. La solución se extrae con EtOAc y la capa orgánica se seca sobre MgSO_4 . La remoción del solvente bajo presión reducida y la purificación con columna de fase inversa da el producto (163 mg, 0.27 mmol, 35 %). ESI-MS m/z: 585 [M]⁺, Tiempo de retención 2.07 min (condición A).

5 Ejemplo 55:

Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30 utilizando la amina correspondiente.

No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] ⁺	Tiempo retención (min)	Material de Partida	Material de Partida
55-1		671	2.38 (condición A)		

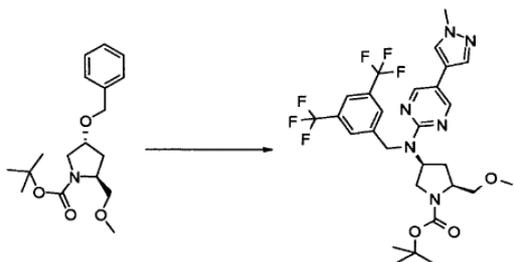
10 Ejemplo 56: Síntesis de tert- butil éster de ácido (2S, 4R) -4 -benciloxi -2 -metoximetil-pirrolidina -1 -carboxílico



A una solución de 1-tert-butil éster de ácido (2S, 4R) -4 -benciloxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (15.5 mmol; 5.0 g) en THF (135 mL) se agrega solución de THF 1 M de complejo de THF borano (31 mmol; 31 mL) a 0°C bajo nitrógeno. La solución se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, se detiene mediante la adición en forma de gotas de 15 ml de MeOH. Después de concentrar, la mezcla se diluye con diclorometano y solución de cloruro de amonio acuosa saturada. El producto se extrae dos veces con diclorometano. La capa orgánica combinada se lava con solución salina, se seca sobre MgSO_4 , se filtra, se concentra bajo presión reducida para dar el producto crudo. A una solución del material crudo en MeCN (20 mL) se agregan Ag_2O (46.5 mmol; 8.9 g) y MeI (155 mmol; 21.8 g) a temperatura ambiente, se calientan y se agitan bajo condición de reflujo durante 3 horas. Después de filtración y concentración, la mezcla resultante se diluye con diclorometano y solución de cloruro de amonio acuosa saturada. El producto se extrae dos veces con diclorometano. La capa orgánica combinada se lava con solución salina, se seca sobre MgSO_4 , se filtra, se concentra bajo presión reducida para dar el tert- butil éster de ácido (2S,4R) -4 -benciloxi -2 -metoximetil- pirrolidina -1 -carboxílico crudo (3.1 g).

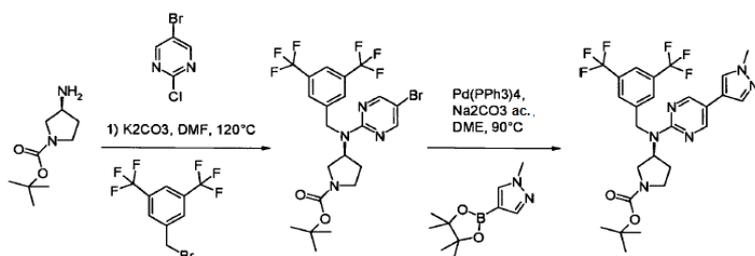
25 Ejemplo 57: Síntesis de tert- butil éster de ácido (2S,4S) -4 -{(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin- 2-il]- amino} -2 -metoximetil-pirrolidina -1 -carboxílico

El siguiente compuesto se prepara siguiendo los procedimientos del Ejemplo 3 y 45



- 5 En un matraz purgado con gas de amoníaco, aproximadamente 40 mL de amoníaco líquido se recolecta con condensador de amoníaco a -78 °C. Al amoníaco líquido se agrega en forma de porciones metal de litio (46 mmol; 320 mg) a la misma temperatura. A la solución azul profundo se agrega una solución de tert- butil éster de ácido (2S, 4R) -4 -benciloxi -2 -metoximetil-pirrolidina -1 -carboxílico (9.2 mmol; 3.1 g) y tert-butanol (18.4 mmol; 1.36 g) en THF (15 mL). Después de agitación durante 2 horas, la mezcla de reacción se detiene con MeOH, y luego se calienta a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con agua, y luego se agrega HCl acuoso 1M para alcanzar pH 8-9. El producto se extrae tres veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con solución salina, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida para dar tert- butil éster de ácido (2S, 4R) -4 -hidroxi -2 -metoximetil-pirrolidina -1 -carboxílico (2.2 g).
- 10 A una solución de tert- butil éster de ácido (2S, 4R) -4 -hidroxi -2 -metoximetil-pirrolidina -1 -carboxílico (8.9 mmol; 2.2 g) y Et₃N (11.6 mmol; 1.6 mL) en éter de dietilo (22 mL) se agrega MsCl (11.6 mmol; 0.90 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas, y luego se detiene con solución de NaHCO₃ acuosa saturada. El producto se extrae tres veces con diclorometano. La capa orgánica combinada se lava con cloruro de amonio acuoso saturado y luego solución salina, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida para dar el producto crudo.
- 15 A una solución del producto crudo en DMF (22 ml) se agrega azida de sodio (14.3 mmol; 925 mg) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Después de agitación durante 8 horas a 90 °C, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y luego se detiene con solución de cloruro de amonio saturada. El producto se extrae dos veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava dos veces con HCl acuoso 0.1 M y luego una vez con solución salina, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida para dar el producto crudo.
- Una suspensión del producto crudo y metal de magnesio (18 mmol; 1.1 g) en MeOH (18 mL) se agita durante 3 horas. La suspensión se filtra y se concentra. Al residuo se agregan EtOAc y solución salina. El producto se extrae dos veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con solución salina, se seca sobre K₂CO₃, se filtra, y se concentra bajo presión reducida para dar el producto crudo.
- 25 Una solución del producto crudo, 5-bromo -2 -cloropirimidina (14.3 mmol; 2.6 g) y N,N -diisopropiletilamina (17.8 mmol; 3.1 mL) en DMF(18 mL) se agita a 120° C duran te 3 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y luego se detiene con solución de cloruro de amonio saturada. El producto se extrae tres veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con solución salina, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se pasa a través de un lecho de sílice (eluyente: n-hexano / EtOAc) para dar tert- butil éster de ácido (2S, 4S) -4 -(5-bromo-pirimidin -2 - ilamino) -2 -metoximetil-pirrolidina -1 -carboxílico (1.8 g).
- 30 Una mezcla de tertbutil éster de ácido ((2S,4S) -4 -(5-bromo-pirimidin -2 -ilamino) -2 -metoximetil-pirrolidina -1 -carboxílico (2.84 mmol; 1.1 g), 3,5- bis(trifluorometil)bromuro de bencilo (4.3 mmol; 0.78 mL) e hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral, 4.3 mmol; 0.17 g) en DMF (9 mL) se agita durante 1 hora a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se detiene con agua luego solución de cloruro de amonio saturada. El producto se extrae dos veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con solución salina, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se pasa a través de lecho de sílice (eluyente: n-hexano / EtOAc) para dar tert- butil éster de ácido (2S, 4S) -4 -[(3,5- bistrifluorometil- bencil)-(5-bromo-pirimidin -2 -il)- amino] -2 -metoximetil-pirrolidina -1 -carboxílico.
- 35 A una mezcla de tert- butil éster de ácido (2S,4S) -4 -[(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-(5-bromo-pirimidin -2 -il)- amino] -2 -metoximetilpirrolidina- 1-carboxílico, 1-metilpirazol-3-il-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (7.1 mmol, 1.48 g), tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0) (0.43 mmol, 490 mg) y hidrogen carbonato de sodio acuoso 2 M (3.6 mL) en 1,2-dimetoxi-etano (4 mL) se deja calentar a 95° C y se agita durante 3 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y luego se agrega agua. La mezcla se extrae con CH₂Cl₂, y la capa orgánica combinada se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano / EtOAc) para dar tert- butil éster de ácido (2S,4S) -4 -[(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol- 4-il)-pirimidin -2 -il]- amino] -2 -metoximetil-pirrolidina -1 -carboxílico (1.3 g, 74 % de rendimiento general durante 2 etapas); ESI-MS m/z: 615 [M+1]⁺, Tiempo de retención 2.12 min (condición A).
- 40
- 45
- 50 **Ejemplo 58: Síntesis de tert- butil éster de ácido (S)-3-[(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin- 2-il]- amino]-pirrolidina -1 -carboxílico**

El siguiente compuesto se prepara siguiendo los procedimientos del Ejemplo 2, 3 y 39

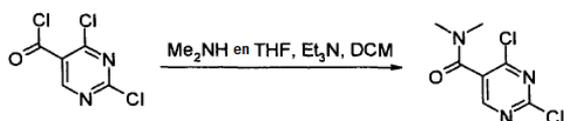


5 Una solución de tert-butil éster de ácido (S)-3- amino-pirrolidina -1 –carboxílico (10.7 mmol; 2.0 g), 5-bromo -2 -cloropirimidina (12.8 mmol; 2.4 g) y N,N -diisopropiletilamina (21.4 mmol; 2.98 g) en DMF (25 mL) se agita a 120°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y luego se detiene con solución de cloruro de amonio saturada. El producto se extrae tres veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con solución salina, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se pasa a través de un lecho de sílice (eluyente: n-hexano / EtOAc) para dar el producto crudo.

10 Una mezcla del producto crudo resultante, 3,5- bis(trifluorometil)bromuro de bencilo (12 mmol; 4.0 g) e hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral, 18 mmol; 0.72 g) en DMF (25 mL) se agita durante 1 horas a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se detiene con agua luego solución de cloruro de amonio saturada. El producto se extrae dos veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con solución salina, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano / EtOAc) para dar tertbutil éster de ácido (S)-3- [(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-(5-bromo-pirimidin -2 -il)- amino]-pirrolidina -1 -carboxílico (4.14g, 68% durante 2
15 etapas). ESI-MS m/z: 570 [M+1]⁺, Tiempo de retención 2.48 min (condición A).

20 A una mezcla de tert- butil éster de ácido (S)-3-[(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-(5-bromo-pirimidin -2 -il)- amino]-pirrolidina -1 -carboxílico (2.2 mmol, 1.28 g), 1-metilpirazol-3-il-4,4,5,5-tetrametil-[1 ,3,2]dioxaborolano (2.7 mmol, 0.72 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.22 mmol, 260 mg) e hidrogen carbonato de sodio acuoso 2 M (3.2 mL) en 1,2-dimetoxi-etano (15 mL) se deja calentar a 95°C y se agita durante 3 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y luego se agrega agua. La mezcla se extrae con CH₂Cl₂. La capa orgánica combinada se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano / EtOAc) para dar tert- butil éster de ácido (S)-3-[(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-(1 -metil -1H-pirazol -4 - il)-pirimidin -2 -il)- amino]-pirrolidina -1 -carboxílico 766 mg, 61 %). ESI-MS m/z: 571 [M+1]⁺, Tiempo de retención 2.25 min (condición A).

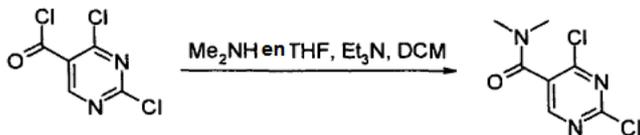
25 Ejemplo 59: Síntesis de dimetilamida de ácido 2,4-dicloro-pirimidina-5-carboxílico



30 A una solución de cloruro de 2,4-dicloro-pirimidina-5-carbonilo (197.7 mg, 0.94 mmol) en CH₂Cl₂ (9.4 mL) a temperatura ambiente se agrega Me₂NH (2.0 M solución THF, 390 mL, 0.78 mmol) y Et₃N (108.6 mL, 0.78 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. Después de agregar agua, la mezcla se extrae con CH₂Cl₂. La capa orgánica se seca y la concentración bajo presión reducida da dimetilamida de ácido 2,4-dicloro-pirimidina-5-carboxílico (272.5 mg, cuant). ESI-MS m/z: 221 [M+1]⁺, Tiempo de retención 1.94 min (condición B).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



5 R1 es alquil-O-C(O)-, alcanoilo o heterociclilo, en donde dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, dialquilamino, alcoxi, heterociclilo, en donde el heterociclilo sustituyente se sustituye adicionalmente opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de alquilo, hidroxilo y alcanoilo,

R2 es alquilo, cicloalquilo, o cicloalquil-alquilo-, en donde cada alquilo o cicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxi o halógeno;

10 R3 es R8-O-C(O)-, (R8)(R9)N-C(O)-, R8-C(O)-, arilo, heterociclilo o heteroarilo,

en donde cada arilo se puede sustituir opcionalmente por 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquil-C(O)-O--, alquil-O-alquilo-, amino, acilo, tiol, alquil-S--, nitro, ciano, carboxi, alquil-O-C(O)--, carbamoilo, alquil-S(O)--, sulfonilo, sulfonamido, alquenoilo, haloalcoxi, cicloalcoxi, alquenoilo, alcoxycarbonilo, alquil-SO--, alquil-SO₂--, amino, amino (alquilo, cicloalquilo, arilo y/o alquil arilo) mono- o di-sustituido y H₂N-SO₂, y

15 en donde cada heterociclilo se puede sustituir opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de alquilo; haloalquilo, hidroxilo, halógeno; oxo; amino, amino (alquilo, cicloalquilo, arilo y/o alquil arilo) mono- o di-sustituido; alcoxi; cicloalquilo; alquenoilo; carboxi; alquil-O-C(O)--; mercapto; HSO₃; nitro; ciano; sulfamoilo o sulfonamido; alquil-C(O)-O--; aril-C(O)-O--; cicloalcoxi; alquenoilo; alcoxycarbonilo; carbamoilo; alquil-S--; alquil-SO--, alquil-SO₂--; formilo; acilo; y

25 en donde cada heteroarilo se pueda sustituir opcionalmente por 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquil-C(O)-O--, alquil-O-alquilo, amino, acilo, tiol, alquil-S--, nitro, ciano, carboxi, alquil-O-C(O)--, carbamoilo, alquil-S(O)--, sulfonilo, sulfonamido, heterociclilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, oxo, carboxi, -C(O)alquilo, halógeno; alcoxi, -C(O)Oalquilo, alquenoilo, haloalcoxi, cicloalcoxi, alquenoilo, alcoxycarbonilo, alquil-SO--, alquil-SO₂--, amino, mono- o di-sustituido (alquilo, cicloalquilo) amino y H₂N-SO₂;

30 en donde R8 y R9 son independientemente hidrógeno, alquilo, -C(O)O-alquilo, alquil-O(O)C-alquilo-, amino-(O)C-alquilo-, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril-alquilo-, heteroaril-alquilo-, heterociclil-alquilo- o cicloalquil-alquilo-, en donde cada alquilo, cicloalquilo, arilo, aril-alquilo- o cicloalquil-alquilo- se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de alquilo, hidroxilo, halógeno, nitro, carboxi, tiol, ciano, HSO₃-, cicloalquilo, alquenoilo, alcoxi, cicloalcoxi, alquenoilo, alquil-haloalquilo, alquil-O-C(O)-, alcanoilo, carbamidoilo, alquil-S-, alquil-SO-, alquil-SO₂-, amino, H₂N-SO₂-, y heterociclilo,

35 R8 y R9 se pueden tomar juntos para formar un heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, que se puede sustituir con sustituyentes seleccionados de alquilo, hidroxilo, halógeno, nitro, carboxi, tiol, ciano, HSO₃-, cicloalquilo, alquenoilo, alcoxi, cicloalcoxi, alquenoilo, alquil-haloalquilo, alquil-O-C(O)-, alcanoilo, carbamidoilo, alquil-S-, alquil-SO-, alquil-SO₂-, amino, H₂N-SO₂-, y heterociclilo;

R4 es hidrógeno o aril-alquilo- opcionalmente sustituido por uno a tres de alquilo o halógeno;

R6 y R7 son independientemente halógeno, alquilo, haloalquilo o alcoxi;

40 en donde el término "alquilo" se refiere a una unidad estructural de hidrocarburo ramificado o no ramificado completamente saturado que comprende 1 a 20 átomos de carbono;

en donde el término "cicloalquilo" se refiere a un grupo de hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado o insaturado de 3-12 átomos de carbono en donde el término "arilo" se refiere a un grupo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico que tiene 6-20 átomos de carbono en la porción del anillo;

en donde el término "heterociclilo" se refiere a un grupo cíclico aromático o no aromático, insaturado o completamente saturado que es un sistema de anillo monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 12 miembros o tricíclico de 10 a 15 miembros, que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S en por lo menos un anillo que contiene átomo de carbono;

- 5 en donde el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o policíclico fusionado de 5-14 miembros, que tiene 1 a 8 heteroátomos seleccionados de N, O o S; o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde

- 10 R1 es alquil-O-C(O)-, alcanilo o heterociclilo, en donde dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, dialquilamino, alcoxi, heterociclilo, en donde el heterociclilo sustituyente se sustituye adicionalmente opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de alquilo, hidroxilo y alcanilo,

R2 es alquilo, cicloalquilo, o cicloalquil-alquilo-, en donde cada alquilo o cicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxi o halógeno;

- 15 R3 es R8-O-C(O)-, (R8)(R9)N-C(O)-, R8-C(O)-, arilo, heterociclilo o heteroarilo,

en donde R8 y R9 son independientemente hidrógeno, alquilo, -C(O)O-alquilo, alquil-O(O)C-alquilo-, amino-(O)C-alquilo-, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril-alquilo-, heteroaril-alquilo-, heterocicil-alquilo- o cicloalquil-alquilo-,

- 20 en donde cada alquilo, cicloalquilo, arilo, aril-alquilo- o cicloalquil-alquilo- se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de alquilo, hidroxilo, halógeno, nitro, carboxi, tiol, ciano, HSO₃-, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, cicloalcoxi, alquenoiloxi, alquil-haloalquilo, alquil-O-C(O)-, alcanilo, carbamimidoilo, alquil-S-, alquil-SO-, alquil-SO₂-, amino, H₂NSO₂-, y heterociclilo,

- 25 R8 y R9 se pueden tomar juntos para formar un heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, que se puede sustituir con sustituyentes seleccionados de alquilo, hidroxilo, halógeno, nitro, carboxi, tiol, ciano, HSO₃-, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, cicloalcoxi, alquenoiloxi, alquil-haloalquilo, alquil-O-C(O)-, alcanilo, carbamimidoilo, alquil-S-, alquil-SO-, alquil-SO₂-, amino, H₂N-SO₂-, y heterociclilo;

R4 es hidrógeno o aril-alquilo-, opcionalmente sustituido por uno a tres de alquilo o halógeno;

R6 y R7 son independientemente halógeno, alquilo, haloalquilo o alcoxi;

- 30 en donde el término "alquilo" se refiere a una unidad estructural de hidrocarburo ramificado o no ramificado completamente saturado que comprende 1 a 20 átomos de carbono;

en donde el término "cicloalquilo" se refiere a un grupo de hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado o insaturado de 3-12 átomos de carbono;

en donde el término "arilo" se refiere a un grupo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico que tiene 6-20 átomos de carbono en la porción del anillo;

- 35 en donde el término "heterociclilo" se refiere a un grupo cíclico aromático o no aromático, insaturado o completamente saturado es un sistema de anillo monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 12 miembros o tricíclico de 10 a 15 miembros, que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S en por lo menos un anillo que contiene átomo de carbono;

- 40 en donde el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o policíclico fusionado de 5-14 miembros, que tiene 1 a 8 heteroátomos seleccionados de N, O o S; o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en donde

R1 es heterociclilo, alquil-O-C(O)- o alcanilo, en donde dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, alcoxi, y heterociclilo;

en donde el heterociclilo sustituyente se sustituye adicionalmente opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de hidroxilo y alcanilo;

5 R2 es alquilo;

R3 es R8-O-C(O)--, (R8)(R9)N-C(O)--, R8-C(O)-, o heteroarilo;

R8 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, aril-alquilo- o cicloalquil-alquilo-;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos.

10 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde

R2 es alquilo;

R3 es alquil-O-C(O)-, cicloalquil-C(O)-, o heteroarilo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3,

15 en donde R1 es alquil (C1-C7)-O-C(O)-, o heterociclilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, dialquilamino, alcoxi (C1-C7), o heterociclilo de 5 o 6 miembros,

en donde dicho heterociclilo se sustituye adicionalmente opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de alcanilo (C1-C7) o hidroxilo;

R2 es alquilo (C1-C7);

20 R3 es alquil (C1-C7)-O-C(O)-, cicloalquil-C(O)- de 5 o 6 miembros, o heteroarilo;

R4 es hidrógeno; y

R6 y R7 son independientemente halógeno, alquilo (C1-C7), haloalquilo (C1-C7) o alcoxi (C1-C7).

6. Una composición farmacéutica, que comprende:

25 una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y portadores farmacéuticamente aceptables.

7. Una composición farmacéutica, que comprende:

una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y uno o más agentes terapéuticamente activos seleccionados del grupo que consiste de un:

(i) Inhibidor de reductasa HMG-Co-A o una sal farmacéuticamente aceptable de mismo,

30 (ii) antagonista del receptor angiotensina II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(iii) inhibidor de enzima que se convierte a angiotensina (ACE) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(iv) bloqueador del canal de calcio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(v) inhibidor de sintasa aldosterona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(vi) antagonista de aldosterona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

35 (vii) inhibidor de endopeptidasa de enzima/neutro (ACE/NEP) que se convierte a angiotensina dual o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(viii) antagonista de entotelina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(ix) inhibidor renina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(x) diurético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

(xi) un imitador ApoA-1.

5 8. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso como un medicamento.

10 9. Uso de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediado por CETP o la respuesta a la inhibición de CETP, en donde el trastorno o la enfermedad se selecciona de hiperlipidemia, arteriosclerosis, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastorno cardiovascular, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad de arteria coronaria, enfermedad vascular coronaria, angina, isquemia, isquemia cardíaca, trombosis, infarto cardíaco tal como infarto del miocardio, apoplejía, enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión, reestenosis post-angioplastia, hipertensión, falla cardíaca congestiva, diabetes tal como diabetes mellitus tipo II, complicaciones diabéticas vasculares, obesidad o endotoxemia etc.

15 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de

tert- butil éster de ácido (2S, 3S, 5R) -2 -Bencil-3-[(3,5- bis -trifluorometil- bencil)-metoxicarbonil- amino]-5-etilpirrolidina -1 -carboxílico;

20 isopropil éster de ácido (2S, 3S, 5R) -2 -Bencil-3-[(5-bromo-pirimidin -2 -il)-(3-cloro-5 -trifluorometil- bencil)- amino]-5-etil-pirrolidina -1 - carboxílico;

isopropil éster de ácido (2S, 3S, 5R) -2 -Bencil-3-[(3-cloro-5 -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino]- 5-etil-pirrolidina -1 -carboxílico;

25 tert- butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -[(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino] -2 -etil-pirrolidina- 1-carboxílico;

4-carboxi-ciclohexil éster de ácido (2R, 4S) -4 -[(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino] -2 -etil-pirrolidina- 1-carboxílico;

4-carboxi-ciclohexil éster de ácido (2R, 4S) -4 -[(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino] -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico;

30 2-carboxi- 2- metil-propil éster de ácido (2R, 4S) -4 -[(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino] -2 -etil- pirrolidina -1 -carboxílico;

3-carboxi- 3- metil-butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -[(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino] -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico;

35 3-carboxi-ciclobutil éster de ácido (2R, 4S) -4 -[(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino] -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico;

4-carboxi-ciclohexilmetil éster de ácido (2R, 4S) -4 -[(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino] -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico;

3-carboxiciclobutil éster de ácido (2R, 4S) -4 -[(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino] -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico;

40 1-carboxi-ciclobpentilmetil éster de ácido (2R, 4S) -4 -[(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino]- 2-etil-pirrolidina -1 -carboxílico;

ácido 4-[[[(2R, 4S) -4 -[(3,5- Bis-trifluorometilbencil)-[5-(1- metil- 1H- pirazol- 4- il)-pirimidin- 2- il]- amino]- 2- etil-pirrolidina- 1- carbonil)-etil- amino]-metil]- ciclohexanocarboxílico;

- ácido (S) -1 -((2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1 -carbonil)-pirrolidina -2 -carboxílico;
- ácido (S) -1 -((2R, 4S) -4 -{(3,5- Bistrifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1 -carbonil)-piperidina -2 -carboxílico;
- 5 ácido 4-[(2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1 -carbonil)- amino]-ciclohexanocarboxílico;
- ácido 4-[(2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1 -carbonil) -metil - amino]-ciclohexanocarboxílico;
- 10 etil éster de ácido ((2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidin -1 -il)-oxo-acético;
- 1-((2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidin -1 -il)-etanona;
- 1-((2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidin -1 -il)-3 -metil -butan -1 -ona;
- 15 ((2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidin -1 -il)-ciclohexil-metanona;
- isopropil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico;
- 20 isobutil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico;
- 2,2-dimetil-propil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico;
- 4-metoxicarbonil-ciclohexil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico;
- 25 2-metoxicarbonil-2 -metil -propil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico;
- 1-etoxicarbonil-1 -metil -etil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico;
- 30 ácido 3-etoxicarbonil-3 -metil -butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico;
- tetrahidro-piran -4 -il éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico;
- 3-metoxicarbonil-fenil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico;
- 35 tetrahidro-piran -4 -ilmetil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico;
- 3-metoxicarbonil-ciclobutil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico;
- 40 3-metoxicarbonil-ciclobutil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico;
- 4-metoxicarbonil-ciclohexilmetil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico;

- ciclohexilmetil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidina- 1-carboxílico;
- 1-metoxicarbonil-ciclopentilmetil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidina- 1-carboxílico;
- 5 3-carboxifenil éster de ácido -(2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidina- 1-carboxílico;
- 1-etil-propil éster de ácido -(2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidina- 1-carboxílico;
- 10 2,2,2-trifluoro-etil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidina- 1-carboxílico;
- ciclopentil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidina- 1-carboxílico;
- (R)-sec-butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidina- 1-carboxílico;
- 15 (S)-sec-butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidina- 1 -carboxílico;
- tert- butil éster de ácido (5R)-3-{(3,5- Bis-trifluorometilbencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino}-5- etil -2 -oxo-pirrolidina -1 -carboxílico; isopropil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-((S)-3- hidroxipirrolidin -1 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidina- 1-carboxílico;
- 20 tert- butil éster de ácido (2R, 4S) -4 -[(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-(5-morfolin -4 -il-pirimidin- 2-il)- amino] -2 - etilpirrolidina -1 -carboxílico;
- 2-carbamoil-2 -metil - propil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)- pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1 -carboxílico;
- 25 isopropil éster de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 - etilpirrolidina- 1-carboxílico;
- etil éster de ácido 2-((2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidin -1 -il)-oxazole -4 -carboxílico;
- ((2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidin -1 - il)-pirrolidin -1 -il-metanona;
- 30 metil éster de ácido 4-(((2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 - etil-pirrolidina -1 -carbonil)-etil- amino)-metil)-ciclohexanocarboxílico;
- ((2R, 4S) -4 -{(3,5- Bistrifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidin -1 - il)-piperidin -1 -ilmetanona;
- 35 etil éster de ácido (S) -1 -((2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino}- 2-etil-pirrolidina -1 -carbonil)-piperidina-3-carboxílico;
- metil éster de ácido (S) -1 -((2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1 -carbonil)-piperidina -2 -carboxílico;
- ((2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidin -1 - il)-ciclohexil-metanona;
- 40 1-[4-((2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1- metil-1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil- pirrolidina -1 -carbonil)-piperazin -1 -il]-etanona;
- ((2R, 4S)- 4-{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidin -1 - il)-(2- ciclohexil-pirrolidin -1 -il)-metanona;

4-((2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 - il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidina -1 -carbonil)-piperazin -2 -ona;

((2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis-trifluorometilbencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidin -1 -il)-morfolin -4 -il-metanona;

5 dimetilamida de ácido (2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidina- 1-carboxílico;

isopropil éster de ácido (S)-3-((3-Cloro-5 -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino)-pirrolidina -1 -carboxílico;

10 isopropil éster de ácido (2R, 4S) -4 -[(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-(5-bromo-pirimidin -2 -il)- amino] -2 -etilpirrolidina -1 -carboxílico;

isopropil éster de ácido (2R, 4S) -4 -[(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-(5-morfolin -4 -il-pirimidin -2 -il)- amino] -2 -etilpirrolidina -1 -carboxílico;

(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[(3S,5R)-5-etil -1 -(5 -trifluorometil- piridin -2 -il)-pirrolidin-3-il]-[5-(1 -metil -1H-pirazol- 4-il)-pirimidin -2 -il]-amina;

15 (3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[(3S,5R) -1 -(6-cloro-pirimidin -4 -il)-5-etil-pirrolidin-3-il]-[5-(1 -metil -1H-pirazol- 4-il)-pirimidin -2 -il]-amina;

1-[4-((2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-((S)-3-hidroxi-pirrolidin -1 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etilpirrolidin- 1-il)-5-cloro-pirimidin -2 -il]-piperidin -4 -ol;

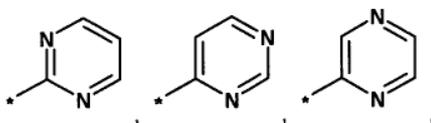
20 1-[4-((2R, 4S) -4 -{(3,5- Bis -trifluorometil- bencil)-[5-(1 -metil -1H-pirazol -4 -il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidin- 1-il)-5-cloro-pirimidin -2 -il]-piperidin -4 -ol;

1-[5-cloro -4 -((2R, 4S) -4 -[(3,5- Bis(trifluorometil)-bencil]-[5-(1 -metil -1H-pirazol- ácido 4-il)-pirimidin -2 -il]- amino} -2 -etil-pirrolidin -1 -il)-pirimidin -2 -il]-piperidina -4 -carboxílico;

ácido 1-(4-((2R, 4R) -4 -[2-(3,5- Bis -trifluorometil- fenil) -1 -(5-morfolin -4 -il-pirimidin -2 -il)-etil] -2 -etil-pirrolidin -1 -il)-5-cloro-pirimidin -2 -il)-piperidina -4 -carboxílico; o

25 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R1 se selecciona de



y piridilo, en donde cada uno se sustituye o no se sustituye por halógeno o heterociclilo.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde R1 se selecciona de

